

# Analiza Kliniczna

## Rubraca<sup>®</sup> (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Wykonawca

---

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik  
ul. Krakowska 36/3  
31-062 Kraków  
Tel./fax. 12 430 08 73  
Tel. kom. [REDACTED]  
Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Konflikt interesów

---

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę pharma& Polska sp. z o.o.  
[REDACTED]

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 29 lipca 2024 r.

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Spis treści

Wykaz skrótów.....	10
Streszczenie .....	18
ANALIZA KLINICZNA .....	29
1 Cel opracowania.....	30
2 Metodyka .....	30
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych .....	30
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	31
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych .....	31
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	33
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	35
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	36
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych .....	36
2.2 Ocena bezpieczeństwa .....	36
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	36
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych .....	37
2.5 Analiza statystyczna.....	37
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	40
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	50
5 Rukaparyb vs BSC + placebo – badanie RCT <i>ATHENA-MONO</i> .....	55
5.1 Opis metodyki włączonych badań .....	55
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	61
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	61
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	65
5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonego badania RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna.....	69
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	72
5.3.1 Zużycie leku .....	75
5.3.2 Stosowane leczenie towarzyszące.....	75
5.4 Skuteczność kliniczna.....	76
5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	76

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

5.4.1.1	Analiza PFS, ocena badacza, w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk populacji ITT .....	81
5.4.1.2	Leczenie po progresji .....	85
5.4.2	Przeżycie całkowite (OS).....	86
5.4.3	Odpowiedź na leczenie (ORR) .....	88
5.4.4	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR) .....	90
5.4.5	Czas do drugiej progresji choroby (PFS2) .....	91
5.4.6	Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe .....	92
5.4.7	Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL).....	95
5.5	Bezpieczeństwo .....	97
5.5.1	Zdarzenia niepożądane ogółem – ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych .....	97
5.5.2	Zdarzenia niepożądane ogółem – poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie .....	101
5.5.3	Zdarzenia niepożądane o nasileniu $\geq 3$ stopnia.....	105
5.5.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki	108
5.5.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia .....	114
5.5.6	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	119
6	Rukaparyb w monoterapii versus niraparyb (komparator główny) lub olaparyb – metaanaliza sieciowa NMA .....	120
6.1	Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz .....	120
6.1.1	Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego .....	120
6.1.2	Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim .....	122
6.1.3	Zakres analiz.....	124
6.2	Analiza heterogeniczności .....	125
6.2.1	Metodyka .....	125
6.2.2	Populacja.....	137
6.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	137
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	153
6.2.3	Interwencje .....	167
6.2.3.1	Zużycie leku .....	176
6.2.3.2	Kolejne linie leczenia .....	181

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

6.3	Ocena zgodności populacji badań RCT uwzględnianych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna .....	185
6.4	Skuteczność kliniczna.....	190
6.4.1	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji.....	190
6.4.1.1	Populacja ITT.....	190
6.4.1.2	Populacja HRD .....	193
6.4.1.3	Populacja BRCA.....	196
6.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy.....	199
6.4.2.1	Populacja ITT.....	199
6.4.2.2	Populacja HRD .....	202
6.4.2.3	Populacja BRCA.....	205
6.4.3	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – maksymalny okres obserwacji danych badań (analiza wrażliwości).....	207
6.4.3.1	Populacja ITT.....	207
6.4.3.2	Populacja HRD .....	210
6.4.4	Przeżycie całkowite .....	213
6.4.4.1	Populacja ITT.....	213
6.4.4.2	Populacja HRD .....	216
6.4.4.3	Populacja BRCA.....	219
6.4.5	Przeżycie całkowite (OS) – maksymalny okres obserwacji danych badań (analiza wrażliwości).....	222
6.4.5.1	Populacja ITT.....	222
6.4.5.2	Populacja HRD .....	225
6.4.5.3	Populacja BRCA.....	228
6.4.6	Obiektywna odpowiedź na leczenie .....	231
6.4.6.1	Populacja ITT.....	231
6.4.6.2	Populacja HRD .....	234
6.4.7	PFS w kolejnej linii leczenia (PFS2) .....	237
6.4.7.1	Populacja ITT.....	237
6.4.7.2	Populacja HRD .....	240
6.4.8	Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowych (TFST).....	243
6.5	Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena skuteczności klinicznej .....	247

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

6.6	Bezpieczeństwo .....	248
6.6.1	TEAEs ogółem .....	255
6.6.2	TEAEs $\geq 3$ stopnia .....	259
6.6.3	TRAEs.....	263
6.6.4	TRAEs $\geq 3$ stopnia.....	266
6.6.5	SAEs.....	269
6.6.6	SAEs związane z leczeniem .....	273
6.6.7	AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia .....	277
6.6.8	AEs prowadzące do redukcji dawki.....	281
6.6.9	AEs prowadzące do zakończenia leczenia .....	285
6.6.10	AEs prowadzące do zgonu .....	289
6.7	Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena bezpieczeństwa.....	291
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	292
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA .....	297
9	Badania w toku.....	300
10	Wyniki .....	301
11	Dyskusja .....	313
12	Ograniczenia .....	318
13	Wnioski końcowe .....	324
14	Załączniki.....	325
14.1	[REDACTED] .....	325
14.1.1	[REDACTED] .....	326
14.1.1.1	[REDACTED] .....	326
14.1.1.2	[REDACTED] .....	333
14.1.1.2.1	[REDACTED] .....	333
14.1.1.2.1.1	[REDACTED] .....	335
14.1.1.2.1.2	[REDACTED] .....	337
14.1.1.3	[REDACTED] .....	339
14.1.2	[REDACTED] .....	342

14.1.2.1	██████████	342
14.1.2.2	██████████	344
14.1.2.2.1	████████████████████	345
14.1.2.3	██████████	346
14.1.3	██	
	██████████	351
14.2	Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie	356
14.2.1	Badanie ATHENA-MONO	356
14.2.2	Badanie PRIMA	359
14.2.3	Badanie PRIME	361
14.2.4	Badanie SOLO1	363
14.3	Opis skal wykorzystanych w raporcie	365
14.3.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	365
14.3.2	Skala Jadad	370
14.3.3	Skala NICE	370
14.3.4	Skala NOS	371
14.3.5	Skala AMSTAR 2	374
14.3.6	Kryteria RECIST v1.1	381
14.3.7	Zmodyfikowane wytyczne <i>Gynecological Cancer Intergroup Guidelines</i> (GCIIG) dotyczące odpowiedzi lub progresji przy użyciu CA-125	388
14.3.8	Kryteria zaawansowania choroby FIGO	390
14.3.9	Kwestionariusz FACT-O	392
14.3.10	Skala EQ-5D-5L	396
14.3.11	Kwestionariusz FOSI	396
14.3.12	Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30	398
14.3.13	Kwestionariusz QLQ-OV28	400
14.3.14	Mutacje wyróżniane w populacji ocenianej w badaniach	401
14.4	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych	403
14.5	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	407
14.6	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	412

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

14.7	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	415
14.8	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń .....	416
14.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	420
14.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu .....	422
14.10.1	Badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	422
14.10.2	Badanie <i>PAOLA-1</i> .....	430
14.10.3	Badanie <i>PRIMA</i> .....	443
14.10.4	Badanie <i>PRIME</i> .....	456
14.10.5	Badanie <i>SOLO1</i> .....	464
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	478
	Spis Tabel.....	479
	Spis Wykresów.....	489
	Piśmiennictwo .....	493

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Wykaz skrótów

aBC	Zaawansowany rak piersi (z ang. <i>advanced Breast Cancer</i> )
ADP	Adenozynodifosforan
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AESI	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (z ang. <i>Adverse Events of Special Interest</i> )
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa, AlAT, ALAT, AlAT (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )
AML	Ostra białaczka szpikowa (z ang. <i>Acute Myeloid Leukemia</i> )
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute Nuetrophile Count</i> )
aOC	Zaawansowany rak jajnika (z ang. <i>advanced Ovarian Cancer</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aPTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Tromboplastine Time</i> )
ASCO	<i>American Association of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i> )
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu; informuje o całkowitej ilości leku, jaka została wchłonięta do organizmu (z ang. <i>Area Under the Curve</i> )
BC	rak piersi (z ang. <i>Breast Cancer</i> )
bd.	Brak danych
BEV	Bewacyzumab; Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. Q3W (raz na 3 tygodnie)
BID	Dwa razy na dobę (z ang. <i>Twice A Day</i> , łac. <i>Bis In Die</i> )
BIRC	Zaślepiąca niezależna komisja centralna (z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> )
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
BRCA	Geny (BRCA1 i BRCA2), których mutacja prowadzi do niekontrolowanego, nadmiernego podziału komórek i w efekcie do rozwoju raka sutka lub raka jajnika (z ang. <i>BRCAst CAncer gene</i> )
BW	Masa ciała (z ang. <i>Body Weight</i> )
CA-125	Marker nowotworowy (z ang. <i>Cancer Cntigen 125</i> )
CFI	Czas wolny od chemioterapii (z ang. <i>chemotherapy-free interval</i> )
CHF	Zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>Chronic Heart Failure</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
COVID-19	Ostra choroba zakaźna układu oddechowego wywołana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (z ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i> )

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

CR	Odpowiedź całkowita (z ang. <i>Complete Responce</i> )
CrCl	Klirens Kreatyniny (z ang. <i>Creatinine Clearance</i> )
CSR	Raport z badania klinicznego (z ang. <i>Clinical Study Report</i> )
CT	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i> )
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (z ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
ctDNA	Krążący DNA guza (z ang. <i>circulating tumor DNA</i> )
CTH	Chemioterapia
CYP	Cytochrom P450; grupa enzymów, które odgrywają kluczową rolę w metabolizmie różnych substancji w organizmach żywych
DCO	Data odcięcia danych (z ang. <i>Data Cut-Off</i> )
DDI	Interakcje pomiędzy lekami (z ang. <i>Drug-Drug Interaction</i> )
DGN	Dolna granica normy
DIC	<i>Deviance Information Criterion</i>
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>Deoxyribonucleic Acid</i> )
DoR	Czas trwania odpowiedzi (z ang. <i>Duration of Response</i> )
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	Skala oceny ogólnego stanu zdrowia chorych z nowotworem (z ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
eCRF	Elektroniczny formularz oceny przypadku (z ang. <i>Electronic Case Report Form</i> )
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EOC	Nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego (z ang. <i>Epithelial Ovarian Cancer</i> )
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i> )
ESGO	<i>European Society for Gynecologic Oncology</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
ESS	Efektywna wielkość próby (z ang. <i>Effective Sample Size</i> )
EWB	Podskala dobrostanu emocjonalnego (z ang. <i>Emotional Well-Being</i> )
FACIT	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy</i>
FACT-O	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer</i>
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FDS	Dawka ustalona/stała (z ang. <i>Fixed Starting Dose</i> )
FFPE	Próbka utrwalona w formalinie i zatopionej w parafinie (z. ang. <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i> )
FIGO	System klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów ginekologicznych (fr. <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i> )

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

FISH	Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (z ang. <i>Fluorescent In Situ Hybridization</i> ); określana także jako <i>chromogenic in situ hybridization</i> (CISH)
FSD	Dawka ustalona (z ang. <i>Fixed Starting Dose</i> )
FSH	Hormon folikulotropowy, folikulotropina (z ang. <i>Follicle-Stimulating Hormone</i> )
FTC	Nowotwór złośliwy jajowodu (z ang. <i>Fallopian Tube Cancer</i> )
FU	Okres obserwacji (z ang. <i>Follow-Up</i> )
FWB	Podskala dobrostanu funkcjonalnego (z ang. <i>Functional Well-Being</i> )
gBRCA	Mutacja zarodkowa genu BRCA
GCIC	<i>Gynecological Cancer Intergroup Guidelines</i>
GCIG	<i>Gynecological Cancer Intergroup Guidelines</i>
G-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (z ang. <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i> )
GFR	Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> )
GGN	Gólna granica normy
GHS	Ogólny stan zdrowia (z ang. <i>Global Health Status</i> )
GKS	Glikokortykosteroidy
GM-CSF	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (z ang. <i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i> )
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HE	Hematoksylina i eozyna (ang. <i>Hematoxylin and Eosin</i> )
hgEOC	Nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (z ang. <i>high-grade Epithelial Ovarian Cancer</i> )
hgOC	Nowotwór jajnika o wysokim stopniu złośliwości (z ang. <i>high-grade Ovarian Cancer</i> )
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
HRCT	Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości
HRD	Ocena deficytu rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Deficiency</i> ); Chorzy z mutacjami genów rekombinacji homologicznej
HRP	Brak potwierdzonego niedoboru homologicznej rekombinacji
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HRR	Szlak naprawy rekombinacji homologicznej (z ang. <i>Homologous Recombination Repair</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HTH	Hormonoterapia
HTZ	Hormonalna terapia zastępcza
HUI	<i>Health Utility Index</i>
IDMC	Niezależny Komitet Monitorujący Dane (z ang. <i>Independent Data Monitoring Committee</i> )

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

IDS	Cytoredukcja odroczone (z ang. <i>Interval Debulking Surgery</i> )
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych odczynników (z ang. <i>International Normalized Ratio</i> )
INV	Badacz (z ang. <i>Investigator</i> )
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
IRC	Niezależna komisja centralna (z ang. <i>Independent Central Review</i> )
IRT	Interaktywna technologia internetowa (z ang. <i>Interactive Response Technology</i> )
ISD	Dawka indywidualnie dopasowana (z ang. <i>Individualised Starting Dose</i> )
ISLD	Śródmiąższowa choroba płuc (z ang. <i>Interstitial Lung Disease</i> )
ITC	Porównanie pośrednie (z ang. <i>Indirect Treatment Comparison</i> )
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i> )
IVRS	Interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
IWRS	Interaktywny system internetowy (z ang. <i>Interactive Web Response System</i> )
IWRT	Interaktywna technologia internetowa (z ang. <i>Interactive Web-Response Technology</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LD	Najdłuższa średnica zmian docelowych (kryteria RECIST)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
LH	Hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone</i> )
LHRH	Hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> )
LOCF	Metoda imputacji brakujących danych (z ang. <i>Last Observation Carried Forward</i> )
LOH	Utrata heterozygotyczności genomu (z ang. <i>Genomic Loss Heterozygosity</i> )
MAIC	Skorygowane porównanie pośrednie (z ang. <i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i> )
mc.	Masa ciała
MCID	Minimalna istotna klinicznie różnica (z ang. <i>Minimal Clinicaly Important Difference</i> )
MCMC	Metoda łańcuchów Markova Monte Carlo (z ang. <i>Markov Chain Monte Carlo</i> )
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
MDS	Zespół mielodysplastyczny (z ang. <i>Myelodysplastic Syndrome</i> )
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i> )
MLPA	Odmiana reakcji łańcuchowej polimerazy oparta na wielokrotnej ligacji (z ang. <i>Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification</i> )
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
MRD	Minimalna Choroba Resztkowa (z ang. <i>Minimal Residual Disease</i> )
MRI	Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (z ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> )
MSI	Niestabilność mikrosatelitarna (z ang. <i>Micro-Satellite Instability</i> )

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

MTC	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i> )
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
ND	Nie dotyczy
NDO	Nieemożliwa do oceny
NE	Nie do oszacowania (z ang. <i>Not Estimable</i> )
NED	Brak oznak choroby (z ang. <i>No Evidence of Disease</i> )
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	Sekwencjonowanie następnej generacji (z ang. <i>Next generation sequencing</i> ); technologia przeznaczona do kompleksowej diagnostyki molekularnej umożliwiającej jednoczasową detekcję wielu markerów molekularnych oraz wielu klas zmian genetycznych (zmiany punktowe, małe delecje/insercje, duże delecje, amplifikacja, fuzje genowe) w tym tzw. Sygnatur genomowych
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i> )
NIR	Niraparyb; Zalecana w ChPL dawka początkowa: 200 mg 1× na dobę, natomiast u pacjentek o masie ciała $\geq 77$ kg, z liczbą płytek krwi $\geq 150000/\mu\text{l}$ , zalecana dawka początkowa: 300 mg, 1× na dobę
NMA	Metaanaliza sieciowa (z ang. <i>Network Meta-Analysis</i> )
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
NO	Nie osiągnięto
non-tBRCA LOHhigh	BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności, utrata heterozygotyczności $\geq 16\%$
non-tBRCA LOHlink-nown	BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona
non-tBRCA LOHlow	BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności, utrata heterozygotyczności $< 16\%$
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Skala zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca (z ang. <i>New York Heart Association</i> )
OC	Rak jajnika (z ang. <i>Ovarian Cancer</i> )
OCS	Podskala raka jajnika (z ang. <i>Ovarian Cancer Subscale</i> )

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

OLA	Olaparyb; Zalecana w ChPL dawka w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika: 300 mg 2× na dobę (całkowita dawka dobową 600 mg)
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i> )
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (z ang. <i>Overall Response Rate</i> )
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
p.p.	Punkt procentowy
PARP	Enzym polimeraza poli (ADP-rybozy)
PBO	Placebo
PC	Liczba płytek krwi (z ang. <i>Platelet Count</i> )
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PD	Progresja choroby (z ang. <i>Progressive Disease</i> )
PDS	Cytoredukcja pierwotna (z ang. <i>Primary Debulking Surgery</i> )
per	Percentyl
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PFS2	Przeżycie wolne od progresji choroby w leczeniu następnego rzutu (z ang. <i>Progression-Free Survival on the Subsequent Line of Treatment</i> )
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type</i> )
PP	Zgodnie z protokołem (z ang. <i>Per-Protocol</i> )
PPC	Pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (z ang. <i>Primary Peritoneal Cancer</i> )
PR	Odpowiedź częściowa (z ang. <i>Partial Responce</i> )
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i> )
PROs	Wyniki oceniane z perspektywy pacjenta (ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> )
PS	Przegląd systematyczny
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PWB	Podskala dobrostanu fizycznego (z ang. <i>Physical Well-Being</i> )
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> )
QD	Raz dziennie (z ang. <i>Once Daily</i> )
QoL	Jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

qPCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (modyfikacja metody PCR, czyli tzw. ilościowy PCR)
QT	Odstęp QT jest to odległość (czas) od początku załamka Q, czyli początku zespołu QRS, do końca załamka T
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i> )
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> )
RFS	Czas wolny od nawrotu choroby u pacjentów wykazujących odpowiedź całkowitą (z ang. <i>Recurrence-Free Survival</i> )
RM	Rezonans magnetyczny
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i> )
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i> )
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RTH	Radioterapia
RUCA	Rukaparyb; Zalecana w ChPL dawka produktu leczniczego Rubraca: 600 mg 2× na dobę doustnie (całkowita dawka dobową 1200 mg)
RWE	Badania prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (z ang. <i>Real-World Evidence</i> )
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i> )
SGO	<i>Society of Gynecologic Oncology</i>
StD	Choroba stabilna (z ang. <i>Stable Disease</i> )
SUCRA	Pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu (z ang. <i>Surface Under the Cumulative Ranking</i> )
SWB	Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego (z ang. <i>Social/Family Well-Being</i> )
tBRCA	Mutacja BRCA
TDT	Czas do zakończenia leczenia lub zgonu (z ang. <i>Time to Discontinuation of study Treatment or Death</i> )
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
TFST	Czas do pierwszej następnej terapii nowotworowej (z ang. <i>Time to First Subsequent anticancer Therapy</i> )
TK	Tomografia komputerowa
TMB	Ocena ładunku mutacyjnego guza (z ang. <i>Tumour Mutational Burden</i> )
TOI	<i>Trial Outcome Index</i>

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



TOX	Czas z objawami toksyczności (ang. <i>Time with symptoms of toxicity</i> )
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i> )
TSST	Czas do drugiej następnej terapii nowotworowej (z ang. <i>Time to Second Subsequent anticancer Therapy</i> )
TTD	Czas do ostatecznego pogorszenia (z ang. <i>Time To Definite Deterioration</i> )
TTE	Czas do zdarzenia (z ang. <i>Time to Event</i> )
TTF	Czas do niepowodzenia leczenia (z ang. <i>Time To Treatment Failure</i> )
TTNT	Czas do następnego leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i> )
TWiST	Czas bez znaczących objawów toksyczności (ang. <i>Time Without Significant Symptoms Of Toxicity</i> )
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
UT	Pacjenci nieleczeni (z ang. <i>UnTreated</i> )
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )
WBC	Białe krwinki, leukocyty (z ang. <i>White Blood Cells</i> )
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B
WZW C	Wirusowe zapalenie wątroby typu C

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Streszczenie

### Cel

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania

przeглядów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz).

Do analizy skuteczności klinicznej włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):**
  - histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. *high grade*, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
  - z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2*, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP) – RUCA, NIR, BEV lub z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* – OLA+BEV lub z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) – OLA;
  - stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG;
  - całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny;
  - wiek powyżej 18 roku życia.
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** rukaparyb (RUCA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC)
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
  - niraparyb (NIR) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator główny]

### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- olaparyb (OLA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy]
- olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem (OLA + BEV) w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy]
- najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO) [komparator dodatkowy]
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. Outcome):**
  - przeżycie całkowite (OS)
  - przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
  - odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DoR)
  - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)
  - przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)
  - czas wolny od chemioterapii (CFI)
  - czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST)
  - czas do zakończenia leczenia (TDT)
  - jakość życia
  - bezpieczeństwo
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**
  - rukaparyb: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo
  - porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej

oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo

- analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w postaci doniesień konferencyjnych

Wykluczano badania niespełniające kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

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

## Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 6 przeglądów systematycznych: *Mustafa 2024*, *O'Malley 2023*, *Peters 2023*, *Luvero 2024*, *Staropoli 2024* i *Zhou 2024*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej rukaparybu. W ramach analizy badań pierwotnych uwzględniono badanie z randomizacją *ATHENA-MONO*, oceniające rukaparyb w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (BSC) i placebo. W celu porównania rukaparybu z wybranymi komparatorami w ramach porównania pośredniego, uwzględniono badania *PRIMA*, *PRIME* (NIR vs PBO) oraz *SOLO1* (OLA vs PBO), natomiast

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

w celu porównania z terapią opartą na bewacyzumabie dodatkowo uwzględniono dwie analizy MAIC: *Hettle 2021* oraz *Vergote 2021* (które uwzględniały z kolei badanie *PAOLA-1*, oceniające porównanie OLA+BEV vs BEV+PBO).

Do raportu włączono 19 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 7 pozycji dodatkowych (abstrakty i inne publikacje), umożliwiających ocenę RUCA oraz porównanie pośrednie z NIR i OLA:

- 2 publikacje opisujące badanie z randomizacją *ATHENA-MONO*, oceniające rukaparyb w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (BSC) i placebo: *Monk 2021*, *Monk 2022*, a także 5 doniesień konferencyjnych: *Fujiwara 2022*, *Kristeleit 2024*, *Monk 2022a*, *Oaknin 2022*, *O'Malley 2024*, i dokumenty *EPAR 2023* [REDACTED];
- 10 publikacji opisujących badanie z randomizacją *PRIMA*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *González-Martín 2019*, *O'Ceirbhail 2022*, *González-Martín 2023*, *Herzog 2023*, *Kamrava 2024*, *Mirza 2023*, *Pothuri 2024*, *Graybill 2024*, *Valabrega 2024*, *Vulsteke 2024*;
- 1 publikację opisującą badanie z randomizacją *PRIME*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Li 2023*;
- 6 publikacji opisujących badanie z randomizacją *SOLO1* oceniające porównanie OLA vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Moore 2018*, *DiSilvestro 2020*, *Banerjee 2021*, *Colombo 2021*, *Friedlander 2021*, *DiSilvestro 2023*.

### Rukaparyb vs BSC + placebo – badanie RCT *ATHENA-MONO*

Badanie *ATHENA-MONO* (CO-338-087, NCT03522246) to międzynarodowa, wielośrodkowa próba kliniczna 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC), oceniająca leczenie podtrzymujące rukaparybem (RUCA) w monoterapii u pacjentek chorych na raka jajnika uzyskujących odpowiedź całkowitą lub częściową na pierwszoliniową chemioterapię opartą o platyny.

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*), zastosowano hierarchiczne testowanie, w pierwszej kolejności analizowano pierwszorzędowy punkt końcowy – PFS oceniony przez badacza w populacji HRD. Po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonano analizę w populacji ITT.

Badanie było bardzo dobrej jakości, uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad – w badaniu zastosowano poprawny sposób randomizacji, utrzymywano podwójne zaślepienie względem stosowanych interwencji oraz przedstawiono szczegółowe informacje o przebiegu chorych. Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 uznano za niskie dla każdego rozpatrywanego aspektu.

Do badania włączono 538 pacjentek (populacja ITT), 427 do grupy rukaparybu i 111 do grupy placebo. Spośród nich, w liczbie 234 (44%) stanowią chore z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD), 185 w grupie RUCA i 49 w PBO, z mutacjami BRCA1/2 łącznie 115 (21,4%). Ogółem charakterystyki wyjściowe włączonej populacji były dobrze zbalansowane między grupami, zarówno w populacji ITT, jak i HRD.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Interwencję ocenianą w badaniu *ATHENA-MONO* stanowił rukaparyb (RUCA) w dawce 600 mg, będący inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, które odgrywają rolę w naprawie DNA. Interwencję kontrolną – komparator, stanowiło placebo, dopasowane do rukaparybu pod względem wyglądu. Obie interwencje podawane były doustnie. Leczenie kontynuowano do 24 miesięcy po rozpoczęciu podawania placebo, do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności. W protokole badania nie zdefiniowano możliwości zmiany interwencji pomiędzy grupami (*crossover*).

### Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej wykonywano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji. W momencie pierwszego odcięcia danych (DCO: 23.03.2022) mediana okresu obserwacji (FU) wyniosła 26,1 mies. (95% CI: 25,8; 26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95% CI: 24,0; 27,7) dla PBO. Na tym etapie odcięcia danych badanie jest w toku, 53 pacjentek (12,4%) w grupie RUCA i 11 (99%) w grupie PBO dalej otrzymywało leczenie; dla populacji HRD mediana FU wyniosła 26,0 mies. (95% CI: 25,2; 27,0) w grupie RUCA i 24,5 mies. (95% CI: 21,3; 28,4) dla PBO. W doniesieniu konferencyjnym *Kristeleit 2024* oraz materiałach *EPAR 2023* dostępne są również wyniki z drugiego odcięcia danych, DCO: 09.03.2023.

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza** stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. W populacji ITT leczenie rukaparybem istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu do placebo, mediany PFS 20,2 vs 9,2 mies., HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,68),  $p < 0,0001$  (DCO: ). 24-

miesięcznie PFS wyniosło 45,1% vs 25,4%, odpowiednio dla RUCA vs PBO. W uaktualnionej analizie w dłuższym okresie obserwacji (DCO: 01.03.2024, FU około 4 lata dla RUCA i 3,5 lat dla PBO) potwierdzono istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku leczenia rukaparybem w porównaniu do placebo – w populacji ITT mediany PFS 20,2 vs 9,2 miesięcy, HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,68); w populacji HRD mediany PFS 31,4 vs 12,0 miesięcy, HR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,73), a w populacji BRCA mediana nie została osiągnięta vs wyniosła 16,7 miesięcy, HR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84).

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC**, drugorzędowy punkt końcowy – spójne wyniki z główną analizą. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie RUCA względem PBO, mediany PFS 25,9 vs 9,1 mies. dla RUCA vs PBO, HR = 0,47 (95% CI: 0,36; 0,63),  $p < 0,0001$ .

Wykonane analizy wrażliwości, mające na celu ocenę wpływu cenzorowania danych na wynik, były zgodne z analizą pierwotną, potwierdziły znamienne wydłużenie PFS w wyniku leczenia rukaparybem względem placebo.

Wyniki w populacji HRD były spójne z analizą w populacji ITT. Również analiza PFS wykonana w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji była zgodna z analizą główną. W każdej analizowanej podgrupie spójnie wykazano większą skuteczność rukaparybu we wpływie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, względem placebo. Dla większości analizowanych cech wyjściowych uzyskano istotne statystycznie wyniki, jedynie w przypadku podgrup o mniejszej liczebności wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**Przeżycie całkowite (OS).** W momencie analizy *interim* dla pierwszego odcięcia danych 23.03.2022 dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego były niedojrzałe – do tego momentu wystąpiło tylko 24,7% zdarzeń (133/538 zgonów) w populacji ITT i 15,8% w populacji HRD. W momencie kolejnego odcięcia danych (09 marca 2023 r.) dojrzałość danych dla OS wzrosła do 35% (186/538) w populacji ITT.

Na etapie analizy *interim* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, w związku z niewielką liczbą odnotowanych zdarzeń w porównaniu z liczbą oczekiwanych zdarzeń do analizy końcowej (70%); mediany OS 38,8 mies. vs nie osiągnięta dla RUCA vs PBO, HR = 0,96 (95% CI: 0,63; 1,47); p = 0,8688. Do daty odcięcia danych mediany OS nie zostały osiągnięte i końcowa analiza OS nie jest jeszcze dostępna. Analiza przeprowadzona w dłuższym okresie obserwacji również wskazywała liczbowo na korzyść rukaparybu, ale wyniki nadal nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, mediany OS dla RUCA vs PBO: nie osiągnięta vs 46,2 mies., HR = 0,83 (95% CI: 0,58; 1,17), p = 0,2804 w populacji ITT; w populacji HRD mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, HR = 0,84 (95% CI: 0,44; 1,58), p = 0,5811.

**Odpowiedź na leczenie (ORR)** oceniana przez badacza wg kryteriów RECIST v1.1 wykonywana była w populacji z wyjściowo mierzalną chorobą. Pacjentki z mierzalną chorobą stanowiły jedynie część włączonej populacji – około 10%, 41 w grupie RUCA i 11 w grupie PBO, ponieważ obecność choroby mierzalnej nie stanowiła wymaganego kryterium włączenia do badania, a jedynie kryterium opcjonalne.

W populacji ITT ORR uzyskało więcej chorych z grupy RUCA niż PBO: 48,8% vs 9,1%, RB = 5,37 (95% CI: 0,81; 35,69), ale ze względu na

niewielką liczbę analizowanych pacjentek, wynik nie uzyskał istotności statystycznej (p = 0,0823). Odpowiedź całkowitą stwierdzono u jednej pacjentki (2,4%) z grupy RUCA, pozostałe chore w tej grupie uzyskały odpowiedź częściową – 19 (46,3%), natomiast w grupie placebo wystąpiła tylko odpowiedź częściowa - u 1 chorej (9,1%).

**Czas trwania odpowiedzi (DoR)** oceniany przez badacza analizowany był w podgrupie pacjentek, u których odpowiedź została potwierdzona metodą RECIST v1.1 (20 vs 1 pacjentka). Oceniana w populacji ITT mediana DoR w grupie rukaparybu była o ponad 15 miesięcy dłuższa niż w grupie placebo, 22,1 miesiące (95% CI: 8,4; nie osiągnięto) vs 5,5 miesiąca (95% CI: nie osiągnięto). Obserwowane różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej w populacji ITT, jak i w populacji HRD (niska liczebność badanych grup).

**Czas do drugiej progresji choroby (PFS2).** W momencie DCO 23.03.2022 dane dotyczące oceny PFS2 były niedojrzałe, z ograniczoną liczbą zdarzeń, mediany nie zostały osiągnięte, choć wynik w populacji ITT (HR = 0,84 [95% CI: 0,63; 1,13]; p = 0,2441) i HRD (HR = 0,75 [95% CI: 0,46; 1,24]; p = 0,2682) liczbowo wskazywały na korzyść rukaparybu, różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej.

**Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe.** W populacji ITT (DCO 23.03.2022) porównaniu z pacjentkami przydzielonymi losowo do grupy placebo, pacjentki z grupy rukaparybu miały istotnie dłuższy **czas wolny od chemioterapii (CFI):** mediany 25,6 vs 14,0 miesiące, **HR = 0,52 (95% CI: 0,41; 0,67); p ≤ 0,0001; czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST):** 23,3 vs 12,1 miesiące, **HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67); p ≤ 0,0001; czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST):** 37,9 vs

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



24,9 miesięcy: HR = 0,72 (95% CI: 0,54; 0,97); p = 0,0279; czas do zakończenia leczenia (TDT): 14,7 vs 9,9 miesięcy, HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,92); p = 0,0076. Spójne, istotne wyniki odnotowano także w przypadku populacji HRD, jedynie wyniki TSST wykazywały na korzyść rukaparybu, ale nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

**Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)** oceniana była przez pacjentki za pomocą zwalidowanych skal i kwestionariuszy, TOI FACT-O i EQ-5D-5L. Skala **TOI FACT-O** opiera się na kwestionariuszu składającym się z 26 pozycji, obejmującym samopoczucie fizyczne (7 pozycji), samopoczucie funkcjonalne (7 pozycji) oraz podskale raka jajnika. Całkowity wynik kształtuje się od 0 (najgorsza jakość życia) do 112 (najlepsza jakość życia). W populacji ITT wynik TOI FACT-O w chwili włączenia był podobny w obu ramionach leczenia. W trakcie leczenia nie zaobserwowano istotnych zmian wyniku między grupami. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian ( $\geq 10$  punktów) w stosunku do wartości wyjściowych w grupie rukaparybu i placebo. Skala **EQ-5D-5L** obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, autonomia osobista, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy wymiar ma trzy poziomy odpowiedzi (brak problemów, łagodne/umiarkowane problemy, skrajne problemy). Na podstawie odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu uzyskuje się następnie pojedynczy wynik oceny stanu zdrowia. W populacji ITT w momencie włączenia do badania wyniki były podobne w grupach otrzymujących rukaparyb i placebo. W trakcie leczenia nie zaobserwowano istotnych zmian wyniku między grupami.

## Bezpieczeństwo

Populacja bezpieczeństwa w badaniu *ATHENA-MONO* obejmowała odpowiednio 425 pacjentów i 110 pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę rukaparybu lub placebo. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 14,7 (zakres: 0,1-32,7) miesięcy w grupie RUCA i 9,9 (zakres: 0,9-25,9) miesięcy w grupie PBO. Mediana intensywności dawki wyniosła odpowiednio 0,88 (IQR: 0,680; 0,995) vs 1,00 (IQR: 0,970; 1000).

Ogółem leczenie rukaparybem było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa leku był akceptowalny i przewidywalny. Nie zaobserwowano nowych, nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa.

**Ogólne kategorie TEAEs.** Istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO raportowano:

- TEAEs związane z leczeniem: 92,0% vs 68,2%, RR = 1,35 (95% CI: 1,18; 1,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia: 60,5% vs 22,7%, RR = 2,66 (95% CI: 1,87; 3,79), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;
- również związane z leczeniem: 48,9% vs 4,5%, RR = 10,77 (95% CI: 4,55; 25,49), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001;
- SAEs: 21,2% vs 6,4%, RR = 3,33 (95% CI: 1,59; 6,97), NNH = 7 (95% CI: 5; 12), p = 0,0014; również związane z leczeniem: 8,0% vs 0,9%, RR = 8,80 (95% CI: 1,22; 63,58), NNH = 15 (95% CI: 10; 26), p = 0,0311;
- TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki: 63,8% vs 21,8%, RR = 2,92 (95% CI: 2,04; 4,19), NNH = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001; również związane z leczeniem: 57,6% vs 10,9%,

## Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

RR = 5,28 (95% CI: 3,08; 9,07), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001;

- TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: 60,7% vs 20,0%, RR = 3,04 (95% CI: 2,07; 4,45), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001; również związane z leczeniem: 54,1% vs 9,1%, RR = 5,95 (95% CI: 3,28; 10,82), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001;
- TEAEs prowadzące do redukcji dawki: 49,4% vs 8,2%, RR = 6,04 (95% CI: 3,21; 11,38), NNH = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001; również związane z leczeniem: 47,8% vs 8,2%, RR = 5,84 (95% CI: 3,10; 11,00), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;
- TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki i/lub zakończenia leczenia: 67,1% vs 21,8%, RR = 3,07 (95% CI: 2,14; 4,41), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001; również związane z leczeniem: 59,8% vs 10,9%, RR = 5,48 (95% CI: 3,19; 9,40), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001.

**Najczęstsze TEAEs** (raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentek w którejkolwiek z grup). Istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO raportowano:

- Nudności: 56,2% vs 30,0%, RR = 1,87 (95% CI: 1,39; 2,52), NNH = 4 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001;
- Astenia/zmęczenie: 55,8% vs 37,3%, RR = 1,50 (95% CI: 1,16; 1,93), NNH = 6 (95% CI: 4; 13), p = 0,0021;
- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 46,6% vs 9,1%, RR = 5,12 (95% CI: 2,81; 9,33), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;
- Zwiększona aktywność ALT/AST: 42,6% vs 8,2%, RR = 5,21 (95% CI: 2,76; 9,83), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;

- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 27,8% vs 7,3%, RR = 3,82 (95% CI: 1,93; 7,57), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), p = 0,0001;
- Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi: 23,8% vs 0,9%, RR = 26,14 (95% CI: 3,69; 185,30), NNH = 5 (95% CI: 4; 6), p = 0,0011;
- Wymioty: 23,5% vs 11,8%, RR = 1,99 (95% CI: 1,16; 3,41), NNH = 9 (95% CI: 6; 23), p = 0,0122;
- Zaburzenia smaku: 21,2% vs 5,5%, RR = 3,88 (95% CI: 1,75; 8,63), NNH = 7 (95% CI: 5; 11), p = 0,0009.

**TEAEs o nasileniu  $\geq 3$  stopnia.** Istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO raportowano:

- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 28,7% vs 0,0%, RR = 63,84 (95% CI: 4,00; 1018,35), NNT = 4 (95% CI: 4; 5), p = 0,0033;
- Zwiększona aktywność ALT/AST: 10,6% vs 0,9%, RR = 11,65 (95% CI: 1,62; 83,56), NNT = 11 (95% CI: 8; 16), p = 0,0146;
- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 14,6% vs 0,9%, RR = 16,05 (95% CI: 2,25; 114,44), NNT = 8 (95% CI: 6; 11), p = 0,0056.

TEAEs **prowadzące do** czasowego wstrzymania leczenia i (lub) redukcji dawki. Istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO raportowano:

- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 28,2% vs 0,9%, RR = 31,06 (95% CI: 4,39; 219,82), NNH = 4 (95% CI: 4; 5), p = 0,0006;
- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 15,8% vs 1,8%, RR = 8,67 (95% CI: 2,16; 34,84), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), p = 0,0023;

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



- Zwiększona aktywność ALT/AST: 12,5% vs 0,9%, RR = 13,72 (95% CI: 1,92; 98,09), NNH = 9 (95% CI: 7; 13), p = 0,0091;
- Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi: 11,3% vs 0,9%, RR = 12,42 (95% CI: 1,73; 89,01), NNH = 10 (95% CI: 8; 15), p = 0,0121;
- Nudności: 11,1% vs 0,9%, RR = 12,16 (95% CI: 1,70; 87,19), NNH = 10 (95% CI: 8; 15), p = 0,0129.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między RUCa a PBO w ryzyku wystąpienia TEAEs prowadzących do zakończenia leczenia lub zgonu.

#### Rukaparyb w monoterapii versus niraparyb (komparator główny) lub olaparyb – metaanaliza sieciowa NMA

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących rukaparyb z aktywnymi komparatorami, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej z niraparybem (komparator główny) oraz olaparybem (komparator dodatkowy), dla których dostępne były badania kliniczne z randomizacją pozwalające na utworzenie sieci wzajemnych zależności przez wspólny komparator – placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC). W analizie po stronie rukaparybu uwzględniono badanie *ATHENA-MONO*, natomiast źródłem danych dla niraparybu były dwa badania kliniczne – *PRIMA*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *González-Martín 2019*, *O’Cearbhaill 2022*, *González-Martín 2023*, *Herzog 2023*, *Mirza 2023*, *Pothuri 2024*, *Graybill 2024*, *Valabrega 2024* oraz *PRIME*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Li 2023*. Badanie *SOLO1* z kolei prezentowało wyniki porównania

olaparybu vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC) w populacji z mutacjami BRCA1/2: *Moore 2018*, *DiSilvestro 2020*, *Banerjee 2021*, *Colombo 2021*, *Friedlander 2021*, *DiSilvestro 2023*.

W ramach metaanalizy sieciowej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych w populacjach ITT odnalezionych badań w przypadku porównania z niraparybem (populacja docelowa dla tych leków), a także, w miarę dostępności danych, wśród chorych z mutacjami genu BRCA1/2.

Do wszystkich badań uwzględnionych w porównaniu kwalifikowano dorosłe pacjentki z potwierdzonym histologicznie rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości. W każdym z badań wymagano, aby włączone chore miały chorobę w zaawansowanym stadium, tj. III lub IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO. Do każdego z analizowanych badań włączano pacjentki, które jako pierwszą linię leczenia stosowały terapię opartą na pochodnych platyny; podano wymaganą liczbę otrzymanych cykli chemioterapii, która wynosiła 4-8 cykli CTH dla badania *ATHENA-MONO* oraz 6-9 cykli dla badań *PRIMA*, *PRIME* i *SOLO1*.

Ogółem, populacje uwzględnione w badaniach oceniających rukaparyb oraz niraparyb należy uznać za podobne, choć obserwowano odstępstwa w przypadku badania *PRIME*: objęło ono młodsze, aczkolwiek w gorszym stopniu sprawności pacjentki, które częściej niż w badaniach *ATHENA-MONO* i *PRIME* miały niedobór rekombinacji homologicznej. Z kolei, odstępstwa obserwowano również w porównaniu z badaniem *SOLO1*, gdzie uwzględniono młodsze pacjentki, w lepszym stopniu sprawności, z nowotworem we wcześniejszym stadium, ponadto wszystkie pacjentki tego badania miały mutacje BRCA1/2.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Brak możliwości skorygowania wyników o wiek pacjentek i stadium zaawansowania nowotworu sprawiały, że efektywność rukaparybu w porównaniu z olaparybem mogła być zaniżana (co jednak można było przyjąć jako konserwatywne podejście). Porównanie rukaparybu z olaparybem mogło więc być narażone na większe zaburzenia niż porównanie z niraparybem, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

### Skuteczność kliniczna

**Rukaparyb w monoterapii vs niraparyb w monoterapii (komparator główny) – populacja ITT (docelowa).** Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ryzyku **progresji lub zgonu w danym czasie (PFS)** w ocenie niezależnej komisji: HR = 0,86 (95% CrI: 0,15; 4,93), jak również w ocenie badacza: HR = 0,93 (95% CrI: 0,18; 4,68). Podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w **przeżyciu całkowitym (OS)**: HR = 1,53 (95% CrI: 0,79; 2,94), co potwierdzono także w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji: HR = 1,51 (95% CrI: 0,93; 2,43). Również różnice w **czasie do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)** nie były znamienne statystycznie: HR = 1,16 (95% CrI: 0,79; 1,69).

**Rukaparyb w monoterapii vs olaparyb w monoterapii (komparator dodatkowy) – populacja BRCA1/2+ (docelowa).** W wybranej wspólnej podgrupie chorych z mutacjami BRCA1/2 nie odnotowano znamienych różnic między interwencjami w **PFS** zarówno w ocenie IRC: HR = 1,72 (95% CrI: 0,76; 3,87), jak i badacza: HR = 1,34 (95% CrI: 0,67; 2,69). Podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w **przeżyciu całkowitym (OS)**: HR = 2,36 (95% CrI: 0,39; 14,39), co potwierdzono także w

najdłuższym dostępnym okresie obserwacji: HR = 2,75 (95% CrI: 0,83; 9,21).

### Bezpieczeństwo

We wszystkich badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME* oraz *SOLO1*) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianych interwencji: W ocenie bezpieczeństwa uwzględniano populacje ogólne (ITT) włączone do analizowanych badań. Ze strony badania *PRIMA*, dla grupy interwencji (NIR), ekstrahowano dane wyłącznie dla pacjentek, rozpoczynających stosowanie NIR w dawce dopasowanej indywidualnie (*individualised starting dose*, ISD) (zależnej od wyjściowej masy ciała pacjentki i liczby płytek krwi), co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla niraparybu; w ocenie nie uwzględniono chorych rozpoczynających leczenie NIR od dawki ustalonej (*fixed starting dose*, FSD), niezgodnej z ChPL (dostosowywanie dawki ma zapewniać większe bezpieczeństwo, przy zachowaniu parametrów skuteczności klinicznej).

W ramach analizy bezpieczeństwa RUCA w porównaniu do NIR oraz OLA zaplanowano zestawienie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanых, dostępnych ze strony rukaparybu (badanie *ATHENA-MONO*). Zarówno ze strony badania *ATHENA-MONO*, jak i z badań dla komparatorów (*PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*) wykorzystywano dane dla najdłuższych okresów obserwacji, dla których były dostępne poszukiwane dane.

Porównanie pośrednie wykonano za pomocą metaanalizy sieciowej, a w przypadku punktów końcowych o bardzo małej liczbie zdarzeń – klasyczną metodą Buchera. Ze względu na dostępność danych w badaniu *ATHENA-MONO* oraz w badaniach dla komparatorów możliwe było przeprowadzenie porównania dla

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

następujących punktów końcowych: TEAEs ogółem, TEAEs  $\geq 3$  stopnia, TRAEs, TRAEs  $\geq 3$  stopnia, SAEs, SAEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia, AEs prowadzące do redukcji dawki, AEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs prowadzące do zgonu.

Dla wszystkich kategorii zdarzeń uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa RUCA w porównaniu do NIR nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami:

- TEAEs ogółem: OR = 0,41 (95% CI: 0,10; 1,53),
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia: OR = 0,92 (95% CI: 0,52; 1,68),
- TRAEs: OR = 0,76 (95% CI: 0,35; 1,66),
- TRAEs  $\geq 3$  stopnia: OR = 1,70 (95% CI: 0,66; 5,72),
- SAEs: OR = 1,56 (95% CI: 0,68; 4,09),
- SAEs związane z leczeniem: OR = 1,69 (95% CI: 0,26; 41,42),
- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia: OR = 0,72 (95% CI: 0,40; 1,33),
- AEs prowadzące do redukcji dawki: OR = 0,81 (95% CI: 0,35; 2,06),
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: OR = 0,80 (95% CI: 0,04; 18,08),
- AEs prowadzące do zgonu: RR = 0,89 (95% CI: 0,03; 28,18).

Również w analizie bezpieczeństwa RUCA vs OLA, dla wszystkich ocenianych kategorii zdarzeń obserwowane różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie:

- TEAEs ogółem: OR = 0,40 (95% CI: 0,08; 1,67),
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia: OR = 1,96 (95% CI: 0,98; 4,00),

- SAEs: OR = 2,39 (95% CI: 0,93; 6,77),
- SAEs związane z leczeniem: OR = 1,41 (95% CI: 0,10; 41,82),
- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia: OR = 1,14 (95% CI: 0,54; 2,35),
- AEs prowadzące do redukcji dawki: OR = 0,84 (95% CI: 0,20; 2,91),
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: OR = 0,52 (95% CI: 0,01; 17,75),
- AEs prowadzące do zgonu: RR = 7,79 (95% CI: 0,10; 635,40).

## Wnioski

Nowo zdiagnozowany, niskozróżnicowany zaawansowany rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej jest nowotworem stosunkowo dobrze odpowiadającym na chemioterapię opartą na platynie, ale z dużym ryzykiem nawrotu po zakończeniu leczenia pierwszej linii. Dlatego z perspektywy pacjentek istotna jest możliwość wdrożenia leczenia podtrzymującego, które ma na celu maksymalne wydłużenie okresu bez progresji choroby po skutecznej chemioterapii I linii ze stwierdzeniem odpowiedzi całkowitej lub częściowej. Rukaparyb jest inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, który podobnie jak obecnie refundowany niraparyb może być stosowany bez konieczności potwierdzenia obecności mutacji w genach *BRCA1/2* lub niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD). Jego refundacja poszerza zatem zakres możliwych opcji terapeutycznych dostępnych w programie lekowym i jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

We wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *ATHENA-MONO* wykazano, że zastosowanie rukaparybu w monoterapii zamiast placebo i BSC istotnie

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

zmniejsza ryzyko progresji choroby bez względu na obecność markerów genetycznych, nie pogarszając jakości życia i przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie odcięcia danych nie były wystarczająco dojrzałe do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków. W porównaniu pośrednim z głównym komparatorem – niraparybem – nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie.

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**ANALIZA  
KLINICZNA**

**AE**

## 1 Cel opracowania

Celem analizy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (stopień zaawansowania FIGO III i IV) i wykazującym wysoki stopień złośliwości nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej z odpowiedzią (całkowitą lub częściową) po zakończeniu chemioterapii I linii opartej na pochodnych platyny, w ramach programu lekowego.

## 2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami Evidence Based Medicine (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

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

### 2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

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

Przeszukano również abstrakty z doniesień konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (wyszukiwanie do 24 lipca 2024 r.):

- *European Society For Medical Oncology (ESMO) Congress* – z lat 2019-2023;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting* – z lat 2019-2024
- *American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting* – z lat 2019-2024;
- *European Breast Cancer Conference (EBCC)* – z lat 2018, 2020, 2022, 2024;
- *The Society Of Gynecologic Oncology (SGO)* – z lat 2019-2024.

### 2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

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

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

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

Nr	Kwerendy
1	ovarian cancer[all] OR ovarian carcinoma[all] OR ovary cancer[all] OR ovary carcinoma[all] OR "ovarian neoplasms"[mh]
2	rucaparib[all] OR rucaparib[nm]
3	#1 AND #2
4	olaparib[all] OR olaparib[nm]
5	niraparib[all] OR niraparib[nm]
6	bevacizumab[all] OR bevacizumab[mh]
7	„Newly Diagnosed”[all] OR frontline[all] OR "first-line"[all] OR "Primary Treatment"[all]
8	#6 AND #7
9	#4 OR #5 OR #8
10	#1 AND #9
11	randomized controlled trial[pt]
12	random allocation[mh]
13	random*[tiab]
14	controlled[tiab]
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#10 AND #15
17	#3 OR #16

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

Nr	Kwerendy
1	('ovarian cancer'/exp OR 'ovarian carcinoma'/exp OR 'ovary cancer'/exp OR 'ovary carcinoma'/exp) AND [embase]/lim
2	'rucaparib'/exp AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	'olaparib'/exp AND [embase]/lim
5	'niraparib'/exp AND [embase]/lim
6	'bevacizumab'/exp AND [embase]/lim
7	('newly diagnosed' OR frontline OR 'first-line' OR 'primary treatment') AND [embase]/lim

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Nr	Kwerendy
8	#6 AND #7
9	#4 OR #5 OR #8
10	#1 AND #9
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
12	randomization:de AND [embase]/lim
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14
16	#10 AND #15
17	#3 OR #16

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

Nr	Kwerendy
1	ovarian cancer OR ovarian carcinoma OR ovary cancer OR ovary carcinoma OR [mh "ovarian neoplasms"]
2	rucaparib
3	#1 AND #2
4	olaparib
5	niraparib
6	bevacizumab OR [mh "bevacizumab"]
7	"Newly Diagnosed" OR frontline OR "first-line" OR "Primary Treatment"
8	#6 AND #7
9	#4 OR #5 OR #8
10	#1 AND #9
11	#10 in Trials
12	#3 OR #11

Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 lipca 2024 roku.

### 2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Rubraca 2024*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o poniższy schemat PICOS.

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III-IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (z ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</li> <li>▪ z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 lub z brakiem obecności mutacji w genach BRCA1/2, u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP) – RUCA, NIR, BEV lub z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 – OLA+BEV lub z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) – OLA</li> <li>▪ stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG</li> <li>▪ całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny</li> <li>▪ wiek powyżej 18 roku życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ brak częściowej lub całkowitej odpowiedzi po ukończeniu pierwszej linii chemioterapii opartej na pochodnych platyny</li> <li>▪ obecność przeciwskażeń do stosowania zgodnie z zapisami ChPL</li> <li>▪ dopuszczano badania prowadzone w szerszej populacji pacjentów tj. populacji ogólnej, bez spełnienia kryteriów dotyczących markerów genetycznych w przypadku skojarzenia OLA + BEV i monoterapii OLA, poszukując następnie wyników w podgrupach docelowych</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rukaparyb (RUCA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rukaparyb stosowany w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego</li> <li>▪ rukaparyb w skojarzeniu</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ niraparyb (NIR) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator główny]</li> <li>▪ olaparyb (OLA) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy]</li> <li>▪ olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem (OLA + BEV) w leczeniu podtrzymującym + najlepsza opieka medyczna (BSC) [komparator dodatkowy]</li> <li>▪ najlepsza opieka medyczna (BSC) +/- placebo (PBO) [komparator dodatkowy]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ inne terapie przeciwnowotworowe stosowane w leczeniu podtrzymującym raka jajnika po odpowiedzi na pierwszą linię chemioterapii</li> <li>▪ leczenie stosowane w schemacie innym niż zalecany w Charakterystyce Produktu Leczniczego – dopuszczono badania dla NIR bez dostosowywania dawki w zależności od masy ciała i liczby płytek krwi, poszukując następnie wyników w zakresie bezpieczeństwa w podgrupie z dawką dostosowywaną</li> </ul>
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ przeżycie całkowite (OS)</li> <li>▪ przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)</li> <li>▪ odpowiedź na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DoR)</li> <li>▪ czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)</li> <li>▪ przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2)</li> <li>▪ czas wolny od chemioterapii (CFI)</li> <li>▪ czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ocena farmakokinetyki/ farmakodynamiki</li> <li>▪ parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas do zakończenia leczenia (TDT)</li> <li>▪ jakość życia</li> <li>▪ bezpieczeństwo</li> </ul>	
Rodzaj włączonych badań (S. z ang <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rukaparyb: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</li> <li>▪ porównanie pośrednie – dla komparatorów badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań opublikowanych pełnotekstowo</li> <li>▪ analizy pośrednie skorygowane charakterystykami wyjściowymi MAIC – opublikowane pełnotekstowo lub w postaci doniesień konferencyjnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ badania wczesnej, I/II fazy</li> <li>▪ badania in vitro, badania na zwierzętach, analizy ekonomiczne</li> <li>▪ opisy przypadków, serie przypadków</li> <li>▪ badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej (z wyjątkiem analiz MAIC)</li> </ul>

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009, Moher 2009, Page 2021*).

### 2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

### 2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa rukuparybu, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

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

## 2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały rukuparyb w populacji chorych z nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej, stosowanego w ramach terapii podtrzymującej I linii. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## 2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (██████████) za pomocą jednolitego formularza

Rubrica (rukuparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (█).

## 2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (█), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (█) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2015*), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (*Wells 2015*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

## 2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane’a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2023*). Wyniki

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2023)*.

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

W ramach analizy porównania pośredniego wykonano obliczenia przy użyciu metaanalizy sieciowej lub metodą Buchera.

Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi  $HR_{A\ vs\ C}$ , a dla porównania B vs C wynosi  $HR_{B\ vs\ C}$ , wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy  $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$ . Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych  $HR_{A\ vs\ C}$  i  $HR_{B\ vs\ C}$  (*Bucher 1997, Edwards 2009*). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyki poszczególnych prób klinicznych są zbliżone oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (*Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

Metaanaliza sieciowa (model *Mixed Treatment Comparison, MTC*) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (*Lu 2004, Hawkins 2009*). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (*Wells 2009*):

- umożliwia porównanie pośrednie więcej niż dwóch różnych interwencji;

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- analizy przeprowadzane są na bazie łącznego efektu oszacowanego dla wszystkich włączonych badań, nie dla poszczególnych grup leczenia;
- dzięki kombinacji zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich porównań można otrzymać bardziej precyzyjne oszacowanie (węższe przedziały ufności), niż w przypadku porównań opartych wyłącznie na badaniach bezpośrednich;
- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Szczegółowy opis zastosowanych modeli porównania pośredniego przedstawiono w rozdziale poświęconym porównaniu pośredniemu w dalszej części raportu.

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku wykonanego 24 lipca 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych informacji medycznych uzyskano następującą liczbę trafień: 584 w Pubmed, 2151 w Embase i 962 w Cochrane (łącznie 3697, w tym 1060 duplikatów). Wśród nich zidentyfikowano 1031 opracowań wtórnych, które oceniano pod kątem kryteriów włączenia przyjętych dla przeglądów systematycznych. Do analizy w pełnym tekście włączono 49 opracowań wtórnych – poszukiwano w niej przeglądów systematycznych, w których:

1. przedstawiono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rukuparybu stosowanego w ramach terapii podtrzymującej I linii u pacjentów z nowotworem złośliwym jajnika pochodzenia nabłonkowego, nowotworem złośliwym jajowodu lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej;
2. lub opis porównania rukuparybu z wybranymi w niniejszej analizie komparatorami we wspomnianej wyżej populacji.

Ostatecznie do analizy włączono 6 przeglądów systematycznych, w tym 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą: *Mustafa 2024*, *Peters 2023*, *Staropoli 2024* i *Zhou 2024* oraz 2 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Luvero 2024* i *O'Malley 2023*. Szczegółowe przyczyny wykluczenia pozostałych analizowanych opracowań wtórnych zamieszczono w załączniku.

Wszystkie włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Ocenę jakości analizowanych włączonych do analizy przeglądów systematycznych przeprowadzono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny kluczowych domen dla przeglądów systematycznych z metaanalizą. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku.

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

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Mustafa 2024</i>	+	+/-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Peters 2023</i>	+	+/-	-	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Staropoli 2024</i>	+	+/-	-	+	+	+	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Zhou 2024</i>	+	+	-	+/-	+	+/-	+	Niska wiarygodność

#### Rubrica (rukuparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia przeglądy *Mustafa 2024* i *Staropoli 2024* otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności, natomiast w przeglądach *Peters 2023* i *Zhou 2024* zidentyfikowano po jednym krytycznym ograniczeniu, w związku z czym otrzymały one ocenę niską.

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki oceny kluczowych domen dla przeglądów systematycznych bez metaanalizy. Pełną ocenę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku.

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Luvero 2024</i>	–	+/-	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>O'Malley 2023</i>	–	+/-	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

Ze względu na stwierdzenie więcej niż jednego krytycznego ograniczenia przeglądy *Luvero 2024* oraz *O'Malley 2023* otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności.

W wszystkich analizowanych przeglądach odnotowano istotny wpływ RUCA na wydłużenie PFS w porównaniu do PBO+BSC na podstawie badania *ATHENA-MONO* tak w populacji ogólnej, jak i większości wyróżnionych podgrup. Dane na temat bezpieczeństwa RUCA opisano w przeglądach systematycznych *Luvero 2024* i *O'Malley 2023*.

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki przeglądów *Luvero 2024*, *Mustafa 2024*, *O'Malley 2023*, *Peters 2023*, *Staropoli 2024* i *Zhou 2024* przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych: *Luvero 2024, Mustafa 2024, O'Malley 2023, Peters 2023, Staropoli 2024 i Zhou 2024.*

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Luvero 2024</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności, wpływu na jakość życia oraz bezpieczeństwa inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu podtrzymującym po terapii pierwszej linii raka jajnika.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny bez metaanalizy: przeszukiwano bazę bibliograficzną PubMed (od stycznia 2018 do grudnia 2023) oraz bazę clinicaltrials.gov; podano słowa kluczowe, nie podano kwerend wyszukiwania; nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych</li> <li>▪ Interwencja: inhibitory PARP (w tym: olaparyb, niraparyb, rukaparyb) stosowane w leczeniu podtrzymującym po terapii pierwszej linii</li> <li>▪ Populacja: rak jajnika</li> <li>▪ Punkty końcowe: skuteczność, bezpieczeństwo, jakość życia</li> <li>▪ Rodzaj badań: badania III fazy</li> <li>▪ Ocena AMSTAR-2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 5 badań, wszystkie uwzględniono w niniejszym raporcie: 1 badanie RCT dla RUCA: <i>ATHENA-MONO (Monk 2022)</i>, a także badania RCT dla komparatorów: <i>PRIMA, PRIME, SOLO-1</i> i wykorzystane w opisywanych w niniejszym raporcie analizach MAIC badanie <i>PAOLA-1</i></p>	<p><b>RUCA vs PBO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS – populacja HRD: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana PFS (95% CI): 28,7 mies. (23,0; NO) dla RUCA vs 11,3 mies. (9,1; 22,1) dla PBO</li> <li>▪ HR = 0,47 (95% CI: 0,31; 0,72), p=0,0004<sup>^</sup></li> </ul> </li> <li>○ PFS – populacja bez zaburzeń w genach rekombinacji homologicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mediana PFS (95% CI): 12,1 mies. (11,1; 17,7) dla RUCA vs 9,1 mies. (4,0; 12,2) dla PBO</li> <li>▪ HR = 0,65 (95% CI: 0,45; 0,95), p &lt;0,001</li> </ul> </li> <li>○ HRQoL: brak istotnych klinicznie różnic w wynikach kwestionariuszy oceny jakości życia pomiędzy RUCA vs PBO</li> </ul> </li> <li>▪ Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 11,8% (n=50) dla RUCA vs 5,5% (n=6) dla PBO</li> <li>○ AEs prowadzące do redukcji dawki: 49,4% (n=210) dla RUCA vs 8,2% (n=9) dla PBO</li> <li>○ AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: 60,7% (n=258) dla RUCA vs 20,0% (n=22) dla PBO</li> <li>○ Poszczególne AEs<sup>#</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zmęczenie/astenia: +++</li> <li>▪ Nudności: +++</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Rukaparyb stosowany w leczeniu podtrzymującym po terapii pierwszej linii raka jajnika wykazuje istotnie wyższą skuteczność w wydłużaniu PFS względem placebo zarówno u pacjentów z deficytem rekombinacji homologicznej, jak i u chorych bez tych zaburzeń, chociaż w drugiej grupie wielkość efektu RUCA jest mniejsza.</p> <p>Dostępne dowody wskazują na skuteczność i dobrą tolerancję inhibitorów PARP, niektóre z nich (np. niraparyb) mogą być stosowane jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z nowozdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, bez względu na status zaburzeń genetycznych.</p>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>Mustafa 2024</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena bezpieczeństwa i skuteczności rękoparybu w leczeniu raka jajnika lub u pacjentów z mutacją BRCA</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny z metaanalizą; przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Web of Science, Cochrane, ScienceDirect (do 26 czerwca 2023 r.); nie zastosowano restrykcji czasowych ani językowych; nie podano słów kluczowych ani kwerend</li> <li>Interwencja: rękoparyb w porównaniu z placebo lub inną standardową chemioterapią</li> <li>Populacja: rak jajnika lub jakiegokolwiek nowotwór z mutacją BRCA1/2</li> <li>Punkty końcowe: PFS, ORR i AEs</li> <li>Rodzaj badań: RCT III fazy; wykluczono opracowania wtórne, abstrakty</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 4 badania, w tym 1 badanie spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu: badanie RCT dla RUCA: <i>ATHENA-MONO (Monk 2022)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niedokrwiłość: +++</li> <li>Ból stawów: +</li> <li>Wymioty: ++</li> <li>Ból brzucha: ++</li> <li>Biegunka: ++</li> <li>Neutropenia: +++</li> <li>Ból głowy: +</li> <li>Zaparcia: +</li> <li>Trombocytopenia: ++</li> <li>Wzrost aktywności ALT/AST: +++</li> <li>Bezsenna: +</li> <li>Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy: +</li> </ul> <p><b>RUCA vs PBO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS – populacja ogólna: <ul style="list-style-type: none"> <li>HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,68), IS</li> </ul> </li> <li>PFS – populacja z mutacją BRCA: <ul style="list-style-type: none"> <li>HR = 0,48 (95% CI: 0,23; 1,00)</li> </ul> </li> </ul>	<p>W populacji ogólnej badania <i>ATHENA-MONO</i> znamienne różnice w ocenie PFS na korzyść RUCA w odniesieniu do PBO.</p>

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskoróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego ra- portu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><b>O'Malley 2023</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej w leczeniu raka jajnika</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca and Merck Sharp &amp; Dohme LLC, a subsidiary of Merck &amp; Co., Inc., Rahway, NJ, US</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> <li>▪ Przegląd systematyczny bez metaanalizy; przeszukiwano bazę bibliograficzną PubMed (do 9 stycznia 2023 r.) oraz bazy doniesień konferencyjnych American Society of Clinical Oncology, European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Medical Oncology, International Gynecological Cancer Society, Society of Gynecological Oncology (2019–2022); podano kweryndę zastosowaną w PubMed; nie podano informacji o ograniczeniach językowych; restrykcje czasowe zastosowano w wyszukiwaniu doniesień konferencyjnych</li> <li>▪ Interwencja: inhibitory PARP</li> <li>▪ Populacja: rak jajnika</li> <li>▪ Punkty końcowe: bd.</li> <li>▪ Rodzaj badań: próby kliniczne III fazy lub badania, które doprowadziły do zatwierdzenia inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika bądź kluczowe próby przeprowadzone po tym fakcie; wykluczono: badania dotyczące inhibitorów PARP, które nie są zatwierdzone do stosowania w USA bądź oceniające nowatorskie metody leczenia, próby przedkliniczne, badania <i>in-vitro</i> i opracowania wtórne</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 21 badań, w tym 1 spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu badanie dla RUCA: <i>ATHENA-MONO (Monk 2022, doniesienie konferencyjne Kristeleit 2022)</i>, a także uwzględnione w niniejszym raporcie badania RCT dla komparatorów: <i>SOLO-1, PRIMA, PRIME</i> i wykorzystane w opisywanych w niniejszym raporcie analizach MAIC badanie <i>PAOLA-1</i>; pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu</p>	<p><b>RUCA vs PBO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Główna analiza PFS (data odcięcia danych: 23 marca 2022 r.; mediana czasu obserwacji: około 26 miesięcy): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HRD+: mediana PFS 28,7 vs 11,3 miesiąca, HR = 0,47 (95% CI: 0,31; 0,72), p = 0,0004</li> <li>▪ ITT: mediana PFS 20,2 vs 9,2 miesiąca, HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,68), p &lt; 0,0001</li> </ul> </li> <li>○ Zaplanowana analiza eksploracyjna w podgrupach (ocena badacza): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ populacja z mutacją BRCA: mediana PFS no. vs 14,7 miesiąca, HR = 0,40 (95% CI: 0,21; 0,75), IS</li> <li>▪ brak mutacji BRCA/wysoka utrata heterozygotyczności: mediana PFS 20,3 vs 9,2 miesiąca, HR = 0,58 (95% CI: 0,33; 1,01), NS</li> <li>▪ HRD-: mediana PFS 21,1 vs 9,1 miesiąca, HR = 0,65 (95% CI: 0,45; 0,95), IS</li> </ul> </li> <li>○ PFS – analiza w podgrupach według ryzyka klinicznego (populacja ITT, ocena badacza): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stopień III FIGO: HR = 0,64 (95% CI: 0,46; 0,87), IS</li> <li>▪ Stopień IV FIGO: HR = 0,40 (95% CI: 0,23; 0,64), IS</li> <li>▪ Cytoredukcja pierwotna: HR = 0,64 (95% CI: 0,43; 0,95), IS</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p>Wskazano na mocne dowody potwierdzające skuteczność stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika. W przypadku chorych nowodiagnozowanych największą korzyść kliniczną dotyczy pacjentów z mutacją BRCA i HRD+, co potwierdza, że określenie markerów ma kluczowe znaczenie w wyborze terapii. Nie zaobserwowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa w jego długoterminowej ocenie.</p>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego ra- portu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cytoredukcja odroczone: HR = 0,44 (95% CI: 0,31; 0,62), IS</li> <li>▪ Obecność choroby resztkowej: HR = 0,44 (95% CI: 0,27; 0,73), IS</li> <li>▪ Brak choroby resztkowej: HR = 0,59 (95% CI: 0,43; 0,80), IS</li> <li>▪ Ocena bezpieczeństwa:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AEs prowadzące do tymczasowego przerwania leczenia: 61% vs 20%</li> <li>○ AEs prowadzące do redukcji dawki: 49% vs 8%</li> <li>○ AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 12% vs 5%</li> <li>○ Anemia w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 47% vs 9%</li> <li>○ Anemia w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: 29% vs 0%</li> <li>○ Neutropenia w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 28% vs 7%</li> <li>○ Neutropenia w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: 15% vs 1%</li> <li>○ Trombocytopenia w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 24% vs 1%</li> <li>○ Trombocytopenia w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: 7% vs 0%</li> <li>○ Nudności w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 56% vs 30%</li> <li>○ Nudności w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: 2% vs 0%</li> <li>○ Zwiększona aktywność ALT/AST w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 43% vs 8%</li> </ul> </li> </ul>	

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
			<ul style="list-style-type: none"> <li>o Zwiększona aktywność ALT/AST w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: 11% vs 1%</li> <li>o Ból brzucha w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 25% vs 28%</li> <li>o Ból brzucha w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: &lt;1% vs 2%</li> <li>o Biegunka w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 24% vs 21%</li> <li>o Biegunka w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: 1% vs 1%</li> <li>o Wymioty w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 24% vs 12%</li> <li>o Wymioty w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: 10% vs 0%</li> <li>o Zaburzenia smaku w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 21% vs 5%</li> <li>o Zaburzenia smaku w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: &lt;1% vs 0%</li> <li>o Zmęczenie w jakimkolwiek stopniu nasilenia: 56% vs 37%</li> <li>o Zmęczenie w <math>\geq 3</math> stopniu nasilenia: 5% vs 1%</li> </ul>	
<p><b>Peters 2023</b></p> <p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów PARP jako terapii podtrzymującej w leczeniu raka jajnika u pacjentów z chorobą resztkową</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą; przeszukiwano bazy bibliograficzne Medline/Pubmed, Embase i Cochrane (do 18 marca 2023 R.) oraz doniesienia konferencyjne American Association of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO), European Society for Gynecologic Oncology (ESGO), Society of Gynecologic Oncology (SGO); podano kwerendę zastosowaną w PubMed; włączano tylko publikacje w języku</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 6 badań, w tym 1 spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu badanie dla RUCA: <i>ATHENA-MONO</i> (Monk 2022), a także uwzględnione w niniejszym raporcie badania RCT dla komparatorów: <i>SOLO-1</i>, <i>PRIMA</i>, <i>PRIME</i> i wykorzystane w opisywanych w niniejszym raporcie analizach MAIC badanie <i>PAOLA-1</i>; pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu</p>	<p><b>RUCA vs PBO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS – brak choroby resztkowej (podgrupa pacjentów z cytoredukcją pierwotną i neoadjuwantową chemioterapią): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Liczba zdarzeń (%): 127/236 (48%) vs 47/73 (64%); mediana PFS: NO vs NO; HR = 0,60 (95% CI: 0,43; 0,84), IS</li> </ul> </li> <li>▪ PFS – choroba resztkowa (podgrupa pacjentów z cytoredukcją pierwotną i neoadjuwantową chemioterapią):</li> </ul>	<p>Pacjenci z makroskopową chorobą resztkową odnotowali korzyści z terapii inhibitorami PARP w podobnym stopniu, co chorzy z całkowitą resekcją. Niemniej jednak chorzy z całkowitą resekcją i leczeni PARP uzyskują najkorzystniejsze wartości oceny PFS.</p>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<p>angielskim, nie zastosowano restrykcji czasowych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interwencja: terapia podtrzymująca w leczeniu I linii za pomocą inhibitorów PARP, podawana w monoterapii lub z lekami angiogennymi</li> <li>Populacja: nowozdiagnozowany w stadium zaawansowanym nabłonkowy rak jajnika, jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej</li> <li>Punkty końcowe: główny PFS</li> <li>Rodzaj badań: RCT, jak również analizy w podgrupach dotyczące choroby resztkowej</li> <li>Ocena AMSTAR 2: niska wiarygodność</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba zdarzeń (%): 103/164 (63%) vs 31/38 (82%); mediana PFS: NO vs NO; HR = 0,41 (95% CI: 0,27; 0,62), IS</li> <li>PFS – brak choroby resztkowej (HRD+): <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: no. vs 22,1 miesiąca; HR = 0,52 (95% CI: 0,30; 0,92), IS</li> </ul> </li> <li>PFS – choroba resztkowa (HRD+): <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS: 20,3 vs 9,1 miesiąca; HR = 0,29 (95% CI: 0,15; 0,56), IS</li> </ul> </li> </ul>	
<p><b>Staropoli 2024</b></p> <p><u>Cel:</u> określenie najlepszego leczenia zaawansowanego nabłonkowego raka jajnika pod względem skuteczności i bezpieczeństwa</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Institutional funds at Department of Experimental and Clinical Medicine, Magna Græcia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeгляд systematyczny z metaanalizą sieciową; przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase, Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library oraz najważniejsze bazy doniesień konferencyjnych (ASCO i ESMO, odpowiednio do czerwca 2022 i listopada 2022 r.); podano słowa kluczowe, nie podano kwerend; włączano publikacje w języku angielskim, opublikowane w latach 2011-2022</li> <li>Interwencja: inhibitory PARP vs grupa kontrolna</li> <li>Populacja: nabłonkowy rak jajnika, płatyno-wrażliwy z lub bez mutacji BRCA lub HRD</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 18 badań, w tym 1 spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu badanie dla RUCA: <i>ATHENA-MONO (Monk 2022)</i>, a także uwzględnione w niniejszym raporcie badania RCT dla komparatorów: <i>SOLO-1</i>, <i>PRIMA</i>, <i>PRIME</i> i wykorzystane w opisywanych w niniejszym raporcie analizach MAIC badanie <i>PAOLA-1</i>; pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu</p>	<p><b>RUCA vs PBO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS – populacja ogólna: <ul style="list-style-type: none"> <li>HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,68), IS</li> </ul> </li> </ul>	<p>Monoterapia inhibitorami PARP jest skuteczna w leczeniu podtrzymującym raka jajnika.</p>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego ra- portu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p><i>University, Catanzaro, Italy</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Punkty końcowe: PFS</li> <li>▪ Rodzaj badań: RCT z zaślepieniem i bez; dopuszczono dane nieopublikowane lub abstrakty, jeśli zawierały wystarczające informacje na temat metodyki próby, charakterystyki pacjentów, stosowanej interwencji oraz wyników; wykluczano badania nie porównawcze, nieprospektywne, próby bez podobnych punktów końcowych oraz badania na chorych opornych na terapię z udziałem platyny</li> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska wiarygodność</li> </ul>			
<p><b>Zhou 2024</b></p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu nowo-zdiagnozowanego lub platyno-wrażliwego nawracającego raka jajnika z mutacją BRCA</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania ze źródeł zewnętrznych</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą; przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed i Embase (do maja 2022 r.) oraz listy referencyjne artykułów, komentarzy, artykułów wstępnych, włączonych badań i doniesień konferencyjnych adekwatnych towarzystw naukowych; podano słowa kluczowe, nie podano kwerend; włączano publikacje w języku angielskim, nie zastosowano ograniczeń czasowych</li> <li>▪ Interwencja: terapia podtrzymująca z lub bez bewacyzumabu w postaci: olaparybu, weliparybu, niraparybu, rukaparybu i fuzuloparybu</li> <li>▪ Populacja: nowo-zdiagnozowany zaawansowany rak jajnika i platyno-</li> </ul>	<p>Do przeglądu włączono 15 badań, w tym 1 spełniające kryteria włączenia do niniejszego raportu badanie dla RUCA: <i>ATHENA-MONO (Monk 2022)</i>, a także uwzględnione w niniejszym raporcie badania RCT dla komparatorów: <i>SOLO-1, PRIMA, PRIME</i> i wykorzystane w opisywanych w niniejszym raporcie analizach MAIC badanie <i>PAOLA-1</i>; pozostałe badania nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu</p>	<p><b>RUCA vs PBO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PFS – wynik metaanalizy sieciowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HR = 0,40 (95% CI: 0,21; 0,76), IS</li> </ul> </li> </ul>	<p>Wykazano znamienne różnice w ocenie PFS na korzyść RUCA w odniesieniu do PBO u pacjentów z nowo-zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika i mutacją BRCA.</p>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszego raportu	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>wrażliwy nawracający rak jajnika; wiek <math>\geq 18</math> lat; obecność mutacji BRCA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Punkty końcowe: OS, PFS, ORR i AEs</li> <li>▪ Rodzaj badań: RCT, badania obserwacyjne, próby kliniczne z grupą kontrolną, badania porównawcze, próby otwarte; wykluczano opisy przypadków, analizy <i>post-hoc</i>, opracowania wtórne, metaanalizy, badania nie porównawcze oraz próby przeprowadzane bez udziału ludzi</li> <li>▪ Ocena AMSTAR 2: niska wiarygodność</li> </ul>			

<sup>^</sup> dane zgodne z publikacją źródłową wykorzystaną przez autorów przeglądu (publikacja *Monk 2022*), w przeglądzie podano błędną wartość p ( $p=5,0004$ ), pozostałe wartości były zgodne z danymi przedstawionymi w wymienionej publikacji źródłowej;

<sup>#</sup> zgodnie z przyjętym przez autorów przeglądu sposobem prezentacji wyników, częstość występowania zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych rukaparybem (na podstawie badania *ATHENA-MONO*) przedstawiano jako jedno z następujących: „+”, „++” oraz „+++”, odpowiadające odsetkom pacjentów ze zdarzeniem wynoszącym około, odpowiednio: <20%, 20-40% oraz >40%.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskoróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 24 lipca 2024 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 584 w Pubmed, 2151 w Embase oraz 962 w Cochrane (łącznie 3697). Wśród nich zidentyfikowano 1060 zduplikowane rekordy.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 2637) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 2568 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieodpowiednia populacja: 167;
- nieprawidłowa interwencja (lub brak poszukiwanej): 15;
- brak odpowiednich komparatorów: 4;
- nieodpowiednia metodyka badania: 490.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (28), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (851) oraz opracowania wtórne (1031). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie przejrzane w celu identyfikacji dodatkowych materiałów dla uwzględnionych badań pierwotnych, lub w celu identyfikacji przeglądów systematycznych spełniających kryteria wykluczenia.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe (51) rekordy, spośród których 23 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Liczba wykluczonych rekordów według danej kategorii wykluczenia w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiednia metodyka badania: 1;
- opracowanie wtórne: 2;
- nieprawidłowa interwencja: 1;
- nieodpowiednia populacja: 13;
- brak poszukiwanych punktów końcowych: 6.

Przeprowadzone również wyszukiwanie doniesień konferencyjnych (spełniających przyjęte kryteria włączenia dla abstraktów) i w wyniku tego wyszukiwania uwzględniono 6 doniesień. Dodatkowo,

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

uwzględniono w analizach również dokument przedstawiający raport EPAR agencji EMA dotyczący rukaparybu, w którym przedstawiono dodatkowe dane odnośnie wyników badania *ATHENA-MONO*, oceniającego ten lek (EPAR 2023) [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczeń przedstawiono w załączniku.

Do raportu włączono 28 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 8 pozycji dodatkowych (abstrakty i inne publikacje). Ogółem, odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy (*ATHENA-MONO*). Ponieważ nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie rukaparybu ze zdefiniowanymi interwencjami aktywnymi stosowanymi w leczeniu podtrzymującym, włączono badania umożliwiające porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej NMA z NIR i OLA w monoterapii przez wspólny komparator – najlepsza opieka medyczna (BSC) i placebo. Nie odnaleziono badań pozwalających na stworzenie sieci porównania pośredniego z olaparybem skojarzonym z bewacyzumabem oraz bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym (odnaleziono badanie RCT *PAOLA-1* porównujące OLA+BEV vs BEV+PBO, wspólnym komparatorem byłby w tym wypadku bewacyzumab +/-PBO w leczeniu podtrzymującym, pod warunkiem dostępności badań RCT porównujących bewacyzumab vs PBO. Dostępne są 3 badania RCT (*GOG-0218* [NCT00262847], *ICON7* [ISRCTN91273375], *Wu 2024* [NCT03635489]) w których ocenie poddano chemioterapię I linii opartą na platynach w skojarzeniu z bewacyzumabem i możliwością dalszej kontynuacji bewacyzumabu (czyli jako leczenie podtrzymujące do wystąpienia progresji) z zastosowaniem klasycznej chemioterapii I linii opartej na platynach i BSC w dalszym okresie (*GOG-0218*) lub placebo+BSC (*ICON7*, *Wu 2024*), ale nie są one prowadzone w populacji docelowej, czyli chorych z wiedzią na leczenie chemioterapią I linii opartą na związkach platyny, gdyż randomizacja następowała przed rozpoczęciem chemioterapii I linii i kontynuacja leczenia bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym nie wymagała potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub częściowej po zakończeniu chemioterapii opartej na platynach (trwała przez określoną liczbę cykli lub do stwierdzenia progresji), ponadto prezentowane wyniki obejmowały także okres chemioterapii I linii (było to zatem porównanie chemioterapia + bewacyzumab + kontynuacja bewacyzumabem versus chemioterapia bez bewacyzumabu). Dostępne badania nie umożliwiają zatem poszerzenia sieci porównania pośredniego i stworzenia węzła BEV vs PBO/BSC w leczeniu podtrzymującym. [REDACTED]

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny


Ogółem, do analizy włączono więc następujące publikacje, prezentujące wyniki badań:

- 2 publikacje opisujące badanie z randomizacją *ATHENA-MONO*, oceniające rukaparyb w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (BSC) i placebo: *Monk 2021*, *Monk 2022*, a także 6 doniesień konferencyjnych: *Fujiwara 2022*, *Kristeleit 2024*, *Monk 2022a*, *Oaknin 2022*, *O'Malley 2024*, *Kristeleit 2024a*, i dokumenty *EPAR 2023* [redacted];
- 10 publikacji opisujących badanie z randomizacją *PRIMA*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *González-Martín 2019*, *O'Cearbhaill 2022*, *González-Martín 2023*, *Herzog 2023*, *Kamrava 2024*, *Mirza 2023*, *Pothuri 2024*, *Graybill 2024*, *Valabrega 2024*, *Vulsteke 2024*;
- 1 publikację opisującą badanie z randomizacją *PRIME*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Li 2023*;
- 6 publikacji opisujących badanie z randomizacją *SOLO1* oceniające porównanie OLA vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Moore 2018*, *DiSilvestro 2020*, *Banerjee 2021*, *Colombo 2021*, *Friedlander 2021*, *DiSilvestro 2023*;

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

---

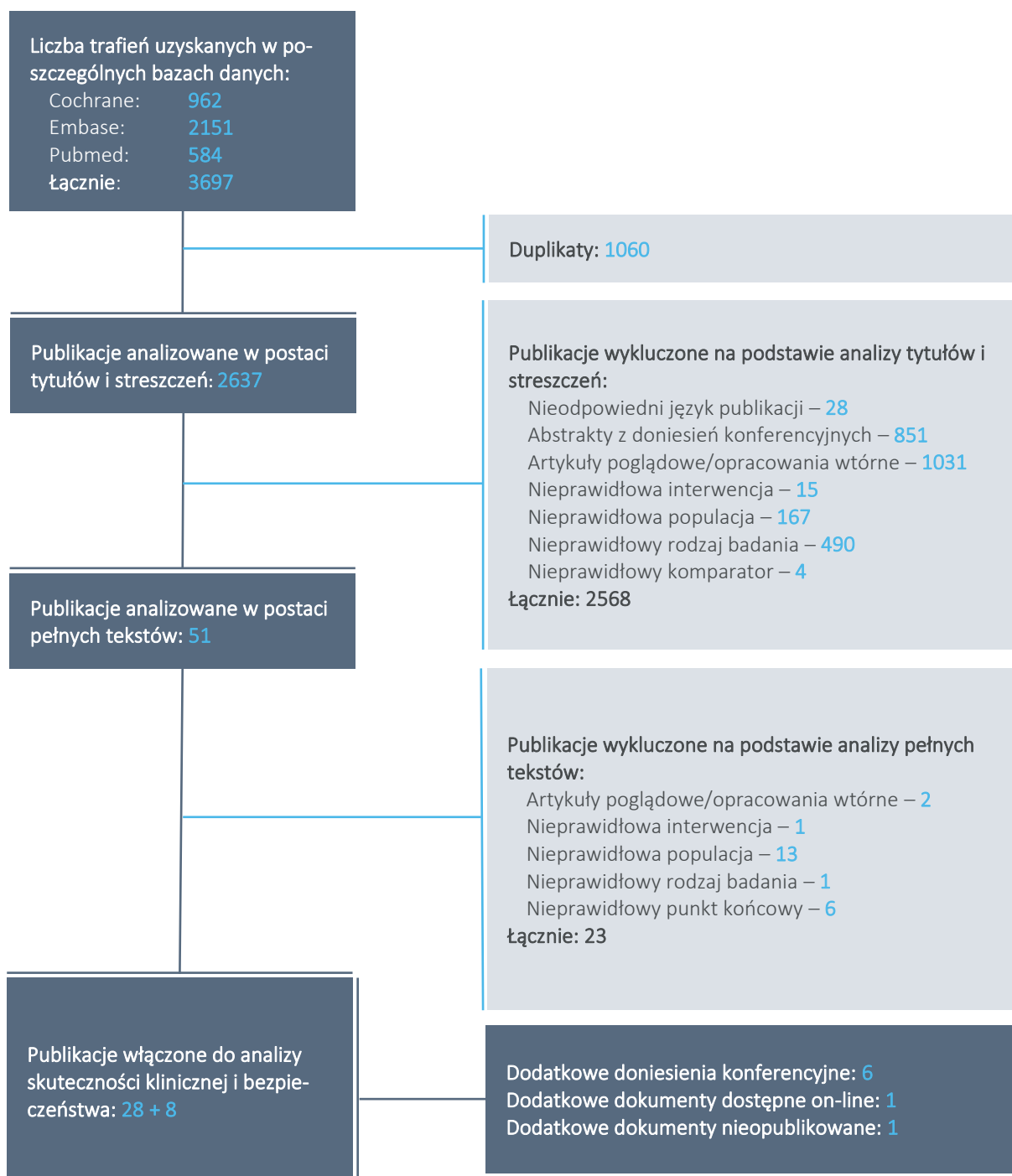


Proces wyszukiwania badań pierwotnych zobrazowano dodatkowo na wykresie poniżej.

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 5 Rukaparyb vs BSC + placebo – badanie RCT ATHENA-MONO

ATHENA-MONO jest częścią dużego randomizowanego badania ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45), mającego na celu ocenę rukaparybu w monoterapii (w ramach ATHENA-MONO) i w skojarzeniu z niwolumabem (ATHENA-COMBO) jako leczenie podtrzymujące (*maintenance*) chorych z odpowiedzią po chemioterapii zawierającej platyny, stosowanej w ramach terapii pierwszej linii (*frontline*) leczenia raka jajnika. Badanie ATHENA ocenia dwa oddzielne i w pełni niezależnie porównania o wystarczającej mocy statystycznej; leczenie skojarzone rukaparybem nie jest przedmiotem niniejszego raportu, więc wyniki badania ATHENA-COMBO nie zostały tutaj uwzględnione.

### 5.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie ATHENA-MONO to międzynarodowa, wieloośrodkowa próba kliniczna 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC). Głównym celem badania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego rukaparybem w porównaniu do placebo u pacjentek chorych na raka jajnika uzyskujących odpowiedź całkowitą lub częściową na pierwszoliniową chemioterapię opartą o platyny. Ocenę wykonywano w szerokiej populacji, włączając również osoby bez mutacji BRCA1 lub BRCA2 (ogółem BRCA) lub innych dowodów niedoboru rekombinacji homologicznej (HRD) lub z cechami klinicznymi wysokiego ryzyka, takimi jak obecność choroby resztkowej (MRD).

Badanie było finansowane przez firmę Clovis Oncology Inc. Szczegóły dotyczące metodyki badania ATHENA-MONO zawiera poniższa tabela.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania ATHENA-MONO, RUCA vs PBO.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
ATHENA-MONO (CO-338-087) [NCT03522246]	superiority	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana 26,1 mies. (95% CI: 25,8; 26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95% CI: 24,0; 27,7) dla PBO <sup>^</sup>	Tak	RUCA vs PBO ITT: 427 vs 111 HRD: 185 vs 49	ITT, analiza w podgrupach, analiza bezpieczeństwa	200 ośrodków w 24 krajach w Azji, Australii/Nowej Zelandii, Europie i Am. Płn.	Clovis Oncology Inc

<sup>^</sup> DCO 23.03.2022; na tym etapie odcięcia danych badanie jest w toku, 53 pacjentek (12,4%) w grupie RUCA i 11 (99%) w grupie PBO dalej otrzymywało leczenie; dla populacji HRD mediana FU wyniosła 26,0 mies. (95% CI: 25,2; 27,0) w grupie RUCA i 24,5 mies. (95% CI: 21,3; 28,4) dla PBO. W doniesieniu konferencyjnym zaprezentowano wyniki oceny PFS z dłuższego okresu obserwacji (ocena badaczy) o medianie około 4 lat w grupie RUCA i 3,5 lat w grupie PBO, DCO: 01.03.2024.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Przedstawione w raporcie dane dla badania *ATHENA-MONO* pochodzą z dwóch publikacji pełnotekstowych i trzech abstraktów konferencyjnych [REDAKTOWANE]. Wszelkie informacje na ten temat zawiera poniżej.

Tabela 9. Źródła danych prezentujące wyniki badania *ATHENA-MONO*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
ATHENA-MONO	publikacja <i>Monk 2021</i>		Opis metodyki badania <i>ATHENA</i>
	publikacja <i>Monk 2022</i>		Opis metodyki badania <i>ATHENA-MONO</i> i wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa
	abstrakt konferencyjny <i>Fujiwara 2022</i>	DCO 23.03.2022: mediana 26,1 mies. (95% CI: 25,8; 26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95% CI: 24,0; 27,7) dla PBO	Dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie stadium FIGO (II, IV), momentu operacji (cytoredukcja pierwotna, cytoredukcja odroczone), obecności choroby resztkowej po CTH (nie, tak) – takie dane przedstawione były również w publikacji głównej, jednak tutaj podano również mediany w podgrupach, których nie podano w publikacji
	abstrakt konferencyjny <i>Monk 2022a</i>		Dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie mutacji BRCA – takie dane przedstawione były również w publikacji głównej, jednak tutaj podano również wartości p dla oszacowanych HR, których nie podano w publikacji
	abstrakt konferencyjny <i>Oaknin 2022</i>		Dodatkowa analiza PFS w podgrupach BRCA1 i BRCA2, oraz ze względu na rodzaj mutacji (zarodkowe, somatyczne, patogenne)
	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]
	abstrakt konferencyjny <i>Kristeleit 2024</i>	DCO 23.03.2022 i 09.03.2023	Dodatkowe wyniki oraz wyniki z dłuższego okresu obserwacji (druga data odcięcia danych)
	<i>EPAR 2023</i>		Dodatkowe wyniki oraz wyniki z dłuższego okresu obserwacji (druga data odcięcia danych)
	abstrakt konferencyjny <i>O'Malley 2024</i>	DCO 09.06.2023	Końcowe wyniki oceny bezpieczeństwa
	abstrakt konferencyjny <i>Kristeleit 2024a</i>	DCO 01.03.2024: mediana 4,0 lata dla RUCA vs 3,5 lat dla PBO	Wyniki z dłuższego okresu obserwacji (uaktualnione wyniki PFS, ocena badaczy)

DCO – data odcięcia danych.

Poniżej przedstawiono wielkość próby i założenie mocy statystycznej na potrzeby porównania leczenia podtrzymującego rukaparybem z placebo w badaniu *ATHENA-MONO*, w tym liczbę pacjentów i liczbę zdarzeń niezbędnych do uzyskania  $\geq 90\%$  mocy w przypadku chorych z HRD i populacji ITT z zakładaną medianą PFS w oparciu o analizę *González-Martín 2019*.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Tabela 10. Ocena mocy w badaniu ATHENA-MONO.

Badanie (źródło)	Ocena mocy	Grupa	N ogółem (4:1)	Liczba zdarzeń	HR Mediana PFS (RUCA vs PBO)	Moc statystyczna	Jednostronny poziom istotności alfa
ATHENA-MONO (Monk 2022)	Tak	HRD	205 (164:41)	123	HR = 0,45 26,7 vs 12,0 mies.	90%	0,0125
		ITT	500 (400:100)	300	HR = 0,60 20,0 vs 12,0 mies.	90%	0,0125

Zakładając, że około 40% włączonych pacjentów będzie miało mutację BRCA lub BRCA typu dzikiego z wysokim poziomem utraty heterozygotyczności (populacja HRD), oszacowano wielkość populacji na co najmniej 500 pacjentów, aby badanie uzyskało moc statystyczną rzędu przynajmniej 90% przy dwustronnym poziomie istotności 0,025 do wykazania statystycznie istotnej różnicy między grupami w medianie PFS przy HR wynoszącym 0,45 w populacji HRD i 0,60 w populacji ITT.

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*) terapii rukaparybem nad stosowaniem placebo. Zakładano, że leczenie RUCA zapewni istotne wydłużenie czasu do progresji choroby (PFS) w porównaniu z PBO. W ramach analizy skuteczności zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych. W pierwszej kolejności oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli PFS oceniony przez badacza w populacji HRD. Dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie, przy dwustronnym poziomie istotności 0,025, wykonano analizę w populacji ITT. Analiza kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, końcowego OS i ORR, miała nastąpić w ramach podobnej uporządkowanej procedury typu „*step-down*”. Jeżeli w jednym teście nie uzyskano istotności, przyjmowano brak istotności dla wszystkich kolejnych analiz.

Centralna randomizacja przeprowadzona była metodą blokową, generowana komputerowo, przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi IRT. Pacjentki randomizowano do grup RUCA i PBO w stosunku 4:1, z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacji: status choroby po CTH, moment operacji i ocena deficytu rekombinacji homologicznej [HRD – mutacje BRCA i stopień utraty heterozygotyczności genomu [LOH]], określanego w centralnym laboratorium, testem opartym na sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS) FoundationOne CDx (Foundation Medicine Inc, Cambridge, MA).

Leczenie przydzielone w drodze randomizacji kontynuowano przez 24 miesiące lub do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu (w zależności od tego, co nastąpi wcześniej). Pacjentki, które zakończyły leczenie były obserwowane pod kątem kolejnych linii leczenia, wystąpienia wtórnych nowotworów i przeżycia, co 12 tygodni po 28-dniowym okresie obserwacji pod kątem

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

bezpieczeństwa (*safety follow-up*) do momentu zgonu, utraty z obserwacji (*loss to follow-up*), wycofania zgody lub zamknięcia badania.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie: badaczy, personelu klinicznego, pacjentów oraz personelu związanego ze sponsorem. Aktywna interwencja (rukaparyb) oraz placebo o identycznym wyglądzie, dostarczane w identycznych pojemnikach.

Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przeływu pacjentów w badaniu *ATHENA-MONO*.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeływ pacjentów
<i>ATHENA-MONO</i> (Monk 2022)	5 (R2;B2;W1)	<p>Randomizacja w stosunku 4:1, centralna, generowana komputerowo (wielkość bloku po 10), za pomocą IRT (z ang. <i>interactive response technology</i>);</p> <p>Czynniki stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ status choroby po CTH (choroba resztkowa vs brak choroby resztkowej);</li> <li>▪ moment operacji (cytoredukcja pierwotna vs cytoredukcja odroczone);</li> <li>▪ ocena deficytu rekombinacji homologicznej [HRD] (mutacja BRCA [tBRCA], BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności [non-tBRCA LOH<sup>high</sup>] [utrata heterozygotyczności <math>\geq 16\%</math>], BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności [non-tBRCA LOH<sup>low</sup>] [utrata heterozygotyczności <math>&lt; 16\%</math>], BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona [non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup>]) w centralnym laboratorium, testem opartym na sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS)</li> </ul>	<p>Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo o identycznym wyglądzie, dostarczane w identycznych pojemnikach</p>	Tak

W okresie pomiędzy 1 października 2018 a 30 września 2020, skryningowi poddano 538 pacjentki, spośród których 427 włączono do badania *ATHENA-MONO* – 427 pacjentek przydzielono do grupy RUCA oraz 111 do grupy PBO. Większość włączonej populacji nie miała mutacji BRCA (RUCA: 336 [78,7%]; PBO: 87 [78,4%]). Randomizacja została zakończona 30 września 2020 roku (dane z *EPAR 2023*). W momencie odcięcia danych 23.03.2022 badanie było w toku, z 53 pacjentkami (12,4%) z grupy rukaparybu i 11 (9,9%) z grupy placebo kontynuującymi stosowanie przydzielonej w wyniku randomizacji interwencji. Mediana okresu obserwacji wyniosła 26,1 miesiący w grupie RUCA i 26,2 miesiący w grupie placebo.

Leczenie przedwcześnie (wcześniej niż przed 2 latami zaplanowanej w protokole terapii) zakończyło 63,5% pacjentek z grupy RUCA i 80,2% z grupy PBO. Najczęstszą tego przyczyną było wystąpienie progresji choroby (odpowiednio 41,0% vs 64,9%). Pełne 2 lata leczenia zgodnie z protokołem ukończyło 23,7% pacjentek leczonych rukaparybem w porównaniu do 9,0% pacjentek z placebo.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Populację ITT stanowiły wszystkie pacjentki poddane randomizacji, 427 w grupie RUCA i 111 w grupie PBO – była to populacja, w której oceniano skuteczność leczenia. Natomiast ocenę bezpieczeństwa wykonywano w populacji chorych, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę leku – stanowiło ją 425 (99,5%) patientek w grupie RUCA i 110 (99,1%) w grupie placebo. Do populacji HRD włączono 185 (43,3%) patientek z grupy RUCA i 49 (44,1%) z PBO.

Szczegółowe informacje o przepływie patientek w badaniu zawiera poniższa tabela.

Tabela 12. Przepływ patientów w badaniu *ATHENA-MONO*.

Źródło	ATHENA-MONO	
	RUCA	PBO
Ramy czasowe badania	01.10. 2018 do 30.09.2020	
Skryning	538	
Randomizacja	538	
	427 (100%)	111 (100%)
Otrzymanie leczenia	425 (99,5%)	110 (99,1%)
Zakończenie leczenia przed 2 latami	271 (63,5%)	89 (80,2%)
• AEs	54 (12,6%)	6 (5,4%)
• Progresja kliniczna	14 (3,3%)	6 (5,4%)
• Progresja choroby	175 (41,0%)	72 (64,9%)
• Decyzja badacza	1 (0,2%)	1 (0,9%)
• Wycofanie zgody	21 (4,9%)	3 (2,7%)
• Inne	6 (1,4%)	1 (0,9%)
Ukończenie 2 lat leczenia zgodnie z protokołem	101 (23,7%)	10 (9,0%)
Kontynuacja leczenia w momencie DCO	53 (12,4%)	11 (9,9%)
Mediana okresu obserwacji w momencie DCO (95% CI) [mies.]	26,1 (25,8; 26,9)	26,2 (24,0; 27,7)
Włączenie do populacji ITT	427 (100%)	111 (100%)
Wykluczenie z populacji HRD	242 (56,7%)	62 (55,9%)
• non-tBRCA LOH <sup>low</sup>	189 (44,3%)	49 (44,1%)
• non-tBRCA LOH <sup>lnknown</sup>	53 (12,4%)	13 (11,7%)
Włączenie do populacji HRD	185 (43,3%)	49 (44,1%)
Analiza bezpieczeństwa	425 (99,5%)	110 (99,1%)

non-tBRCA LOH<sup>low</sup> – BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności;

non-tBRCA LOH<sup>lnknown</sup> – utrata heterozygotyczności <16%, BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniu *ATHENA-MONO* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wynik tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu *ATHENA-MONO* według narzędzia RoB2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<i>ATHENA-MONO</i>	PFS (ocena badacza)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	PFS (ocena BIRC)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Jakość życia	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione jako niskie. Proces randomizacji w badaniu *ATHENA-MONO* przeprowadzono i opisano prawidłowo. Zastosowano centralną randomizację 4:1 do grup RUCA i PBO z użyciem metody blokowej, generowanej komputerowo, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji. Chorych włączono do grup przy użyciu interaktywnego systemu internetowego. Charakterystyka populacji w większości była dobrze zbalansowana między grupami.

Dla punktu odcięcia danych 23.03.2022 nie podano informacji o wystąpieniu odstępstw od protokołu (a informacje o konieczności zgłaszania takich przypadków zawarto w protokole), a prawie wszystkie (99,4%) pacjentki otrzymały przydzieloną interwencję, w związku z tym ryzyko błędu z powodu odstępstw od zaplanowanych interwencji zostało ocenione na niskie.

Nie podano informacji o liczbie chorych utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*), ale jeśli takie przypadki się zdarzyły to sklasyfikowano je w kategorii „inne przyczyny zakończenia leczenia” – w tej kategorii znalazło się tylko 1,3% pacjentek.

W badaniu zastosowano podwójne zaślepienie – zarówno pacjenci jak i badacze nie byli świadomi podawanych leków. W związku z tym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie także w przypadku subiektywnych punktów końcowych, jak ocena jakości życia na podstawie odpowiednich kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy (PFS)

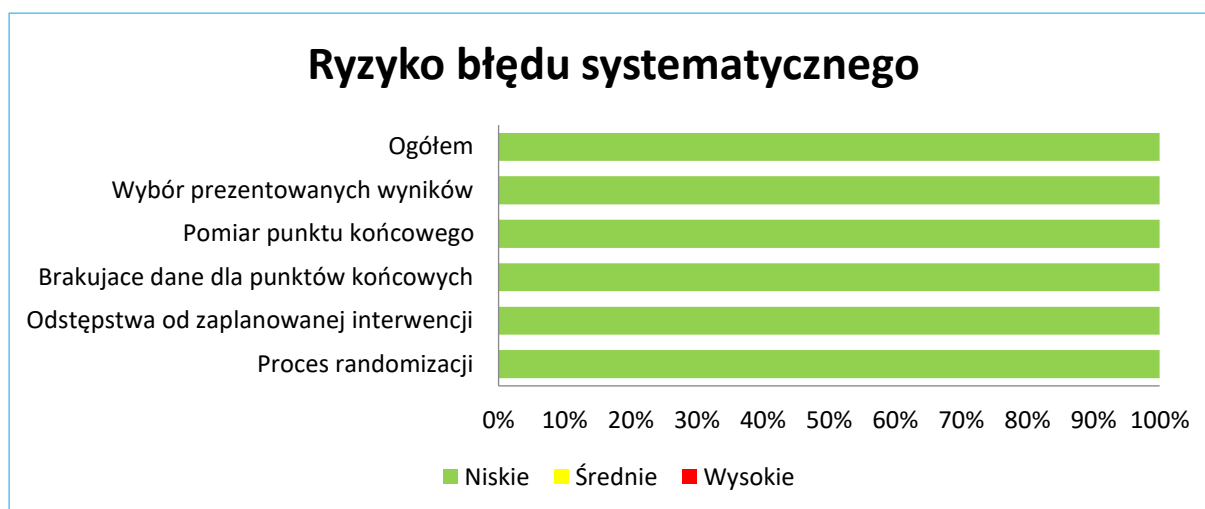
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

oraz niektóre drugorzędowe punkty końcowe (OS, ORR) również były oceniane były z utrzymaniem zaślepienia stosowanych interwencji wg określonych kryteriów.

Analizy były przeprowadzone zgodnie z protokołem badania i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędów wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *ATHENA-MONO*.



## 5.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania *ATHENA-MONO* włączano dorosłe kobiety z nowo zdiagnozowanym nowotworem jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (hgEOC), nowotworem złośliwym jajowodu (FTC) lub pierwotnym nowotworem złośliwym otrzewnej (PPC). Nowotwór musiał być w zaawansowanym stadium – III-IV według klasyfikacji FIGO.

Do badania włączano pacjentki po ukończonej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny. Pacjentki musiały być poddane dwulekowej terapii związkami platyny (4-8 cykli), zgodnie ze standardową praktyczką kliniczną, w tym  $\geq 4$  cykle leczenia skojarzonego platyną i taksanem. Bewacyzumab był dopuszczony na etapie chemioterapii, ale nie w trakcie leczenia podtrzymującego (tj. podczas terapii wskazanej w tym protokole). Pacjentki musiały mieć również wykonany zabieg cytoredukcyjny, obejmujący co najmniej obustronną salpingo-oforektomię (chirurgiczne usunięcie jajników i jajowodów) i częściową omentektomię (częściowe wycięcie omentum). Zabieg ten mógł być przeprowadzony przed

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub po chemioterapii neoadjuwantowej (cytoredukcja odroczone).

Warunkiem włączenia do badania było uzyskanie, w opinii badacza, odpowiedzi na leczenie pierwszoliniowe, zdefiniowanej jako brak dowodów na radiologiczną progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 [marker nowotworowy] (zgodnie z wytycznymi GCIG) w dowolnym momencie leczenia pierwszego rzutu oraz brak dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji po zabiegu cytoredukcyjnym) lub uzyskanie PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią choroba była mierzalna) lub odpowiedź CA-125 wg GCIG (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna).

W przypadku pacjentek uzyskujących PR w wyniku terapii pierwszego rzutu – wymagano aby chore otrzymały przynajmniej 6 cykli leczenia.

Ponadto, wymagano aby pacjentki były poddane randomizacji w ciągu 8 tygodni od pierwszego dnia ostatniego cyklu chemioterapii.

W ramach kryteriów demograficznych wymagano, aby pacjentki miały dobry status sprawności oceniano wg kryteriów ECOG na 0 lub 1. Chore musiały mieć również odpowiednią czynność narządów wewnętrznych, umożliwiającą udział w badaniu, która była oceniana za pomocą określonych wyników badań laboratoryjnych przeprowadzonych w ciągu 14 dni od randomizacji.

Z badania wykluczano pacjentki z innymi istotnymi chorobami towarzyszącymi (guzy nienabłonkowe i nowotwory jajnika o niskim potencjale złośliwości, a także inne aktywne nowotwory, choroby autoimmunologiczne, schorzenia przewlekłe wymagające leczenia ogólnoustrojowymi kortykosteroidami), ze stanami obniżenia odporności i innymi stanami, które w opinii badacza mogły ryzyko związane z udziałem w badaniu lub zakłócić interpretację wyników badania.

Wykluczano również pacjentki leczone wcześniej z powodu raka jajnika terapią pierwszego rzutu inną niż pochodne platyny, w tym stosujących leczenie podtrzymujące pomiędzy zakończeniem terapii platynami a rozpoczęciem interwencji ocenianej w tym badaniu. Stosowanie chemioterapii w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku lub utrzymujące się AEs wynikające z takiego leczenia (o nasileniu >1 stopnia) również stanowiły kryterium wykluczenia.

Wszystkie chore włączane do badania musiały podpisać zgodę na udział w badaniu przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny z nim związanej.

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Szczegółowe kryteria selekcji do badania zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *ATHENA-MONO*.

<i>ATHENA-MONO</i>	
Kryteria włączenia	
<b>Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowo zdiagnozowany, potwierdzony histologicznie, zaawansowany (stadium zaawansowania III-IV wg klasyfikacji FIGO), nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (hgEOC), nowotwór złośliwy jajowodu (FTC) lub pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (PPC)</li> <li>▪ Przebyty zabieg cytoredukcyjny, obejmujący co najmniej obustronną salpingo-oforektomię (chirurgiczne usunięcie jajników i jajowodów) i częściową omentektomię (częściowe wycięcie omentum), przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub po chemioterapii neoadjuwantowej (cytoredukcja odroczonej)</li> <li>▪ Przebycie dwulekowej terapii pierwszego rzutu związkami platyny (4-8 cykli) leczenia zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, w tym <math>\geq 4</math> cykle leczenia skojarzonego platyną i taksanem <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjenci z najlepszą odpowiedzią PR musieli otrzymać <math>\geq 6</math> cykli</li> <li>– Bewacyzumab był dopuszczony na etapie chemioterapii, ale nie w trakcie leczenia podtrzymującego (tj. podczas terapii wskazanej w tym protokole)</li> </ul> </li> <li>▪ Ukończenie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny i przebycie operacji, uzyskując w opinii badacza odpowiedź zdefiniowaną jako brak dowodów na radiologiczną progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 [marker nowotworowy] (zgodnie z wytycznymi GCIg) w dowolnym momencie leczenia pierwszego rzutu; <ul style="list-style-type: none"> <li>– oraz brak dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/R0 podczas pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji);</li> <li>– lub PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała mierzalna choroba; szczegóły w Załączniku);</li> <li>– lub odpowiedź CA-125 wg GCIg (jeśli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna; szczegóły w Załączniku)</li> </ul> </li> <li>▪ Pomiary CA-125 wykonane przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z następującymi kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> <li>– jeżeli pierwsza wartość mieściła się w granicach GGN, pacjent kwalifikował się do randomizacji i nie wymagano pobierania drugiej próbki</li> <li>– jeżeli pierwsza wartość była <math>&gt;</math> GGN, drugą ocenę należy przeprowadzić <math>\geq 7</math> dni po pierwszej; jeśli druga ocena wyniosła <math>\geq 15\%</math> od pierwszej wartości, pacjent nie kwalifikował się do udziału w badaniu</li> </ul> </li> <li>▪ Randomizacja pacjentek w ciągu 8 tygodni od 1. dnia ostatniego cyklu chemioterapii</li> <li>▪ Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE (<math>1 \times 4 \mu\text{m}</math> skrawki do barwienia HE i około 8-12 skrawków <math>\times 10 \mu\text{m}</math>, lub równoważne) do planowanych analiz <ul style="list-style-type: none"> <li>– preferowano dostarczenie próbki tkanki nowotworowej w bloku; jeśli dostarczone skrawki, wszystkie musiały pochodzić z tej samej próbki nowotworu</li> <li>– wymagana była tkanka nowotworowa z operacji cytoredukcyjnej</li> <li>– próbka musi zostać dostarczona do laboratorium centralnego <math>\geq 3</math> tygodnie przed planowanym rozpoczęciem leczenia, aby umożliwić stratyfikację do losowego przydziału</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kryteria demograficzne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat (<math>\geq 20</math> lat w Pd. Korei, Tajwanie, Japonii)</li> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych, potwierdzona w badaniach laboratoryjnych w ciągu 14 dni od randomizacji <ul style="list-style-type: none"> <li>– Czynność szpiku kostnego <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{ANC} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}</math></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl</li> <li>– Czynność wątroby               <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST i ALT <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>• Bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN; <math>&lt; 2 \times</math> GGN w przypadku hiperbilirubinemii wynikającej z zespołu Gilberta</li> <li>• Albumina w surowicy <math>\geq 30</math> g/l (<math>\geq 3,0</math> g/dl)</li> </ul> </li> <li>– Czynność nerek               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, chyba że GFR <math>\geq 30</math> ml/min przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul> </li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stan sprawności ECOG 0-1</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Podpisana zgoda przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	
Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerzuty do mózgu w OUN</li> <li>▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie raka jajnika, inne niż leczenie pochodnymi platyny pierwszego rzutu, w tym leczenie podtrzymujące pomiędzy zakończeniem schematu leczenia związkami platyny a rozpoczęciem stosowania interwencji ocenianej w tym badaniu               <ul style="list-style-type: none"> <li>– dozwolona kontynuacja leczenia hormonalnego z powodu wcześniej leczonego raka piersi; hormonalne leczenie podtrzymujące raka jajnika było niedozwolone</li> </ul> </li> </ul>
Współistniejące stany lub choroby	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Guzy nienabłonkowe (mięsaki heterologiczne [<i>pure sarcomas</i>]) lub nowotwory jajnika o niskim potencjale złośliwości (tj. guzy o granicznej złośliwości) lub guzy śluzowe; dopuszczano mieszane nowotwory Mullera/rako-mięsaki</li> <li>▪ Aktywny drugi nowotwór złośliwy, tj. pacjentka, u której stwierdzono potencjalnie śmiertelny nowotwór, z powodu którego mogła (ale niekoniecznie) być obecnie leczona               <ul style="list-style-type: none"> <li>– do badania mogły zostać włączeni pacjentki z nowotworem złośliwym w wywiadzie, którzy zostały całkowicie wyleczeni, bez cech aktywnego nowotworu w okresie 3 lata przed włączeniem lub pacjentki z wyleczonymi chirurgicznie nowotworami o niskim stopniu złośliwości, takimi jak rak szyjki macicy lub endometrium we wczesnym stadium</li> </ul> </li> <li>▪ Objawy śródmiąższowej choroby płuc (ISLD, z ang. <i>interstitial lung disease</i>), aktywnego zapalenia płuc, zapalenia mięśnia sercowego aktywnego lub w wywiadzie</li> <li>▪ Czynna, stwierdzona lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– dopuszczano pacjentów z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry (takimi jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub tysienie) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego lub schorzeniami, w przypadku których nie spodziewa się nawrotu przy braku czynnika zewnętrznego</li> </ul> </li> <li>▪ Schorzenia wymagające leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (odpowiednik prednizonu w dawce <math>&gt;10</math> mg na dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji               <ul style="list-style-type: none"> <li>– dozwolone wziewne lub miejscowe sterydy oraz sterydy zastępcze nadnerczy w dawce <math>&gt;10</math> mg prednizonu na dobę w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej</li> </ul> </li> <li>▪ Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w trakcie ostatnich dwóch cykli leczenia przy użyciu schematu zawierającego platyny</li> <li>▪ Obecny stent dwunastnicy i/lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub wada układu pokarmowego, które w opinii badacza mogłyby zakłócać wchłanianie badanego leku</li> <li>▪ Dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV lub AIDS.</li> </ul>

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



**ATHENA-MONO**

- test na obecność wirusa HIV należy wykonywać lokalnie we wszystkich placówkach, w których jest to wymagane

---

- Dodatni wynik testu na WZW B i/lub zakażenie HBV w wywiadzie, w tym pacjenci z niewykrywalnym DNA HBV i nieaktywni nosiciele

---

- Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciw WZW C (anty-HCV; z wyjątkiem przypadków niewykrywalnego HCV-RNA)

---

- Cięża lub karmienie piersią
  - należy unikać ciąży uzyskanej dzięki technologii wspomaganego rozrodu przez cały czas trwania leczenia objętego badaniem i przez  $\geq 6$  miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku (doustnie lub dożylnie, w zależności od tego, co nastąpi później)

---

- Chemioterapia w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku i/lub utrzymujące się AEs wynikające z takiego leczenia o nasileniu  $>1$  stopnia wg NCI-CTCAE v5.0, z wyjątkiem AEs niehematologicznych stopnia 2, takich jak łysienie, neuropatia obwodowa, niedokrwistość stopnia 2 ze stężeniem hemoglobiny  $\geq 9$  g/dl i AEs związanymi ze stosowaną wcześniejszą chemioterapią, o niewielkim prawdopodobieństwie zaostrzenia przez leczenie badanym lekiem

---

- Drobny zabieg chirurgiczny niezwiązany z badaniem (np. założenie centralnego portu dostępu żylnego)  $\leq 5$  dni lub duży zabieg chirurgiczny  $\leq 21$  dni przed pierwszą dawką badanego leku; we wszystkich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wystarczająco wyleczony i stabilny

---

- Jakikolwiek inny stan pacjenta, który mógł zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu lub mógł zakłócić interpretację wyników badania i w opinii badacza spowodowałby, że pacjent nie kwalifikowałby się do udziału w badaniu

---

- Hospitalizacja z powodu niedrożności jelit w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania

## 5.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Do badania włączono 538 pacjentek (populacja ITT), 427 do grupy rukaparybu i 111 do grupy placebo. Spośród nich, w liczbie 234 (44%) stanowiły chore z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD), 185 w grupie RUCA i 49 w PBO. Ogółem charakterystyki wyjściowe włączonej populacji były dobrze zbalansowane między grupami, zarówno w populacji ITT, jak i HRD.

W populacji ITT mediana wieku włączonych chorych wynosiła 61 lat. Przeważającą większość (prawie 80%) stanowiły pacjentki rasy białej, około 20% rasy azjatyckiej (pozostały niewielki odsetek stanowiły pacjentki rasy innej lub nieznanej). Głównie były to chore z Europy (ponad 40%) i Ameryki Północnej (ponad 30%). Prawie 70% miało bardzo dobry status sprawności, oceniony na 0 według ECOG.

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

U ponad 70% pacjentek rak jajnika był w III stadium zaawansowania wg kryteriów FIGO, a u pozostałych w IV stadium. U większości chorych (prawie 80%) stwierdzono nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego (EOC), nowotwór złośliwy jajowodu (FTC) obecny był u kilkunastu procent pacjentek, a u pozostałych prawie 10% odnotowano pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (PPC). U około 90% pacjentek nowotwór miał histologię surowiczą (*serous*), a u pozostałe postaci – endometrialny (*endometrioid*), jasnokomórkowy (*clear cell*) czy mieszany (*mixed*) raportowano u niewielkiego odsetka chorych (<3%).

U około 60% pacjentek w wyniku przeprowadzonej operacji uzyskano całkowite wycięcie nowotworu, u pozostałych obecna była choroba resztkowa – u około 20% obecna była mikroskopijna choroba resztkowa (<1 cm) i u podobnego odsetka makroskopowa choroba resztkowa ( $\geq 1$  cm).

Połowa pacjentek miała stwierdzony brak choroby po operacji, a po kilkanaście procent wykazywało odpowiedź całkowitą (15,6%) lub częściową odpowiedź (18,2%) na leczenie; u 12,6% pacjentek odpowiedź była niemożliwa do oceny.

Mediana liczby cykli przyjętych pierwszoliniowej chemioterapii opartej na platynach wyniosła 6. Około 20% pacjentek stosowało wcześniej bewacyzumab. Chorobę mierzalną stwierdzono u niewielkiego odsetka chorych – blisko 10%. Prawie wszyscy chorzy (około 90%) miało na początku badania stężenie CA-125 w zakresie normy.

Spośród włączonych pacjentek większość miała gen BRCA typu dzikiego (prawie 80%), u pozostałych stwierdzono mutację typu BRCA1 (około 14%) lub BRCA2 (około 7%).

W procesie randomizacji jako czynniki stratyfikacji uwzględniono moment operacji, status choroby po CTH i ocenę deficytu rekombinacji homologicznej. Cytoredukcję pierwotną lub cytoredukcję odroczonej miało wykonane mniej więcej po połowie włączonych pacjentek i odsetek nie różnił się między grupami RUCA i PBO. Również odsetek chorych bez choroby resztkowej po CTH był bardzo zbliżony w obu grupach, wynosił około 75%. Również w przypadku oceny HRD grupy były dobrze zbalansowane – mutację w genach BRCA stwierdzono u około 21% chorych, brak mutacji i wysoką utratę heterozygotyczności ( $\geq 16\%$ ) odnotowano u około 22%, największy był odsetek pacjentek bez mutacji i z niską utratą heterozygotyczności (<16%), pozostałe ok. 12% pacjentek miało brak mutacji i nieokreśloną utratę heterozygotyczności.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe charakterystyki wyjściowe włączonej populacji.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 15. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania ATHENA-MONO.

Parametr	ITT		HRD	
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49
<b>Liczba chorych</b>				
N	427	111	185	49
<b>Wiek</b>				
Mediana (zakres) [lata]	61,0 (30-83)	61,0 (31-80)	57,0 (30-81)	59,0 (38-78)
<b>Rasa</b>				
Biała	328 (76,8%)	87 (78,4%)	137 (74,1%)	35 (71,4%)
Azjatycka	80 (18,7%)	16 (14,4%)	41 (22,2%)	11 (22,4%)
Inna	11 (2,6%)	6 (5,4%)	3 (1,6%)	2 (4,1%)
Nieznana	8 (1,9%)	2 (1,8%)	4 (2,2%)	1 (2,0%)
<b>Region geograficzny</b>				
Ameryka Północna	144 (33,7%)	38 (34,2%)	52 (28,1%)	12 (24,5%)
Europa	186 (43,6%)	52 (46,8%)	87 (47,0%)	23 (46,9%)
Azja	72 (16,9%)	14 (12,6%)	35 (18,9%)	11 (22,4%)
Australia/Nowa Zelandia	25 (5,9%)	7 (6,3%)	11 (5,9%)	3 (6,1%)
<b>Status sprawności ECOG</b>				
0	295 (69,1%)	76 (68,5%)	132 (71,4%)	39 (79,6%)
1	131 (30,7%) <sup>a</sup>	35 (31,5%)	53 (28,6%)	10 (20,4%)
<b>Stadium FIGO</b>				
III	323 (75,6%)	78 (70,3%)	136 (73,5%)	31 (63,3%)
IV	104 (24,4%)	33 (29,7%)	49 (26,5%)	18 (36,7%)
<b>Rodzaj nowotworu</b>				
EOC	336 (78,7%)	85 (76,6%)	153 (82,7%)	39 (79,6%)
FTC	50 (11,7%)	18 (16,2%)	21 (11,4%)	5 (10,2%)
PPC	41 (9,6%)	8 (7,2%)	11 (5,9%)	5 (10,2%)
<b>Histologia</b>				
Surowiczy ( <i>serous</i> )	384 (89,9%)	106 (95,5%)	174 (94,1%)	47 (95,9%)
Endometrialny ( <i>endometrioid</i> )	13 (3,0%)	1 (0,9%)	6 (3,2%)	0
Jasnokomórkowy ( <i>clear cell</i> )	13 (3,0%)	2 (1,8%)	0	0
Mieszany ( <i>mixed</i> )	10 (2,3%)	1 (0,9%)	3 (1,6%)	1 (2,0%)
Inne	7 (1,6%)	1 (0,9%)	2 (1,1%)	1 (2,0%)
<b>Wynik operacji<sup>b</sup></b>				
Całkowite wycięcie	263 (61,6%)	73 (65,8%)	107 (57,8%)	33 (67,3%)

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ITT		HRD	
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49
Mikroskopijna choroba resztkowa (<1 cm)	81 (19,0%)	15 (13,5%)	38 (20,5%)	5 (10,2%)
Makroskopowa choroba resztkowa (≥1 cm)	83 (19,4%)	23 (20,7%)	40 (21,6%)	11 (22,4%)
<b>Odpowiedź w ocenie radiologicznej po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynach</b>				
Brak choroby po operacji <sup>c</sup>	224 (52,5%)	64 (57,7%)	88 (47,6%)	30 (61,2%)
CR	73 (17,1%)	11 (9,9%)	38 (20,5%)	4 (8,2%)
PR	76 (17,8%)	22 (19,8%)	33 (17,8%)	9 (18,4%)
Niemożliwa do oceny/Inne	54 (12,6%)	14 (12,6%)	26 (14,1%)	6 (12,2%)
<b>Liczba cykli pierwszoliniowej chemioterapii opartej na platynach</b>				
Mediana (zakres)	6 (4-8)	6 (4-8)	6 (4-8)	6 (4-8)
4 do <6 cykli	26 (6,1%)	8 (7,2%)	10 (5,4%)	4 (8,2%)
6-8 cykli	401 (93,9%)	103 (92,8%)	175 (94,6%)	45 (91,8%)
<b>Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu</b>				
Nie	84 (19,7%)	12 (10,8%)	34 (18,4%)	5 (10,2%)
<b>Choroba mierzalna na początku badania</b>				
Nie	41 (9,6%)	11 (9,9%)	17 (9,2%)	5 (10,2%)
<b>Stężenie CA-125 w zakresie normy na początku badania, w ocenie centralnej lub lokalnej <sup>d</sup></b>				
W zakresie normy	371 (86,9%)	100 (90,1%)	161 (87,0%)	46 (93,9%)
<b>Czynniki stratyfikacji uwzględniane w procesie randomizacji</b>				
<b>Moment operacji</b>				
Cytoredukcja pierwotna	209 (48,9%)	54 (48,6%)	104 (56,2%)	27 (55,1%)
Cytoredukcja odroczone	218 (51,1%)	57 (51,4%)	81 (43,8%)	22 (44,9%)
<b>Status choroby po CTH</b>				
Brak choroby resztkowej	322 (75,4%)	82 (73,9%)	137 (74,1%)	35 (71,4%)
Choroba resztkowa	105 (24,6%)	29 (26,1%)	48 (25,9%)	14 (28,6%)
<b>Ocena deficytu rekombinacji homologicznej [HRD]</b>				
tBRCA	91 (21,3%)	24 (21,6%)	91 (49,2%)	24 (49,0%)
non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	94 (22,0%)	25 (22,5%)	94 (50,8%)	25 (51,0%)
non-tBRCA LOH <sup>low</sup>	189 (44,3%)	49 (44,1%)	0	0
non-tBRCA LOH <sup>unknown</sup>	53 (12,4%)	13 (11,7%)	0	0
<b>Ocena genu BRCA</b>				
Mutacja BRCA1	60 (14,1%)	15 (13,5%)	60 (32,4%)	15 (30,6%)
Mutacja BRCA2	31 (7,3%)	9 (8,1%)	31 (16,8%)	9 (18,4%)

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ITT		HRD	
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49
BRCA typu dzikiego	336 (78,7%)	87 (78,4%)	94 (50,8%)	25 (51,0%)
<b>Rodzaj mutacji BRCA</b>				
Zarodkowe ( <i>germline</i> )	56 (13,1%)	12 (10,8%)	56 (30,3%)	12 (24,5%)
Somatyczne ( <i>somatic</i> )	25 (5,9%)	8 (7,2%)	25 (13,5%)	8 (16,3%)
Brak informacji o rodzaju	10 (2,3%)	4 (3,6%)	10 (5,4%)	4 (8,2%)

a n=1 (0,2%) nie uwzględniona w tabeli, ponieważ w momencie skryningu status ECOG wynosił 1, a w 1 dniu 1 cyklu wynosił 2;

b w ocenie chirurga;

c w ocenie skanów radiograficznych wg RECIST;

d na podstawie danych wprowadzonych przez badaczy w momencie losowego przydziału;

tBRCA – mutacja BRCA;

non-tBRCA LOH<sup>high</sup> – BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności [utrata heterozygotyczności  $\geq 16\%$ ];

non-tBRCA LOH<sup>low</sup> – BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności [utrata heterozygotyczności  $< 16\%$ ];

non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup> – BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona.

### 5.2.3 Ocena zgodności populacji włączonego badania RCT z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

Do programu lekowego, podobnie jak do badania *ATHENA-MONO*, kwalifikowane będą nowo zdiagnozowane pacjentki chore na raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, w stadium zaawansowanym – III-IV wg klasyfikacji FIGO. W badaniu włączano zarówno chore z obecnymi mutacjami genów BRCA, niedoborem rekombinacji homologicznej, a także bez zaburzeń genetycznych – co odpowiada populacji kwalifikowanej do PL. Pacjentki kwalifikowane do programu lekowego musiały uzyskać całkowitą lub częściową odpowiedź wg kryteriów RECIST 1.1 na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny. Do badania *ATHENA-MONO* kwalifikowano pacjentki po ukończonej chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny i przebyciej operacji, z odpowiedzią według badacza zdefiniowaną jako brak dowodów na radiologiczną progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 [marker nowotworowy] (zgodnie z wytycznymi GCIg) w dowolnym momencie leczenia pierwszego rzutu oraz brakiem dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/R0 podczas pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji), lub odpowiedzią PR lub CR wg RECIST 1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała mierzalna choroba), lub odpowiedzią CA-125 wg GCIg (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna).

W obu – programie lekowym i badaniu *ATHENA-MONO* – populację docelową stanowiły dorosłe chore, o dobrym stanie sprawności ocenionym na 0-1 wg ECOG, z adekwatną czynnością narządów wewnętrznych (określoną na podstawie wyników badań laboratoryjnych).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Ciąża lub karmienie piersią uniemożliwiły kwalifikację zarówno do programu lekowego i do badania *ATHENA-MONO*.

Biorąc pod uwagę powyższe, można stwierdzić, że populacja oceniana w badaniu RCT uwzględnionym w raporcie bardzo dobrze reprezentuje populację, która będzie leczona w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzna, badanie *ATHENA-MONO*.

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria włączenia do badania <i>ATHENA-MONO</i>
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	
<p><b>Kryteria kwalifikacji dla nowo zdiagnozowanego</b> raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej:</li> <li>• <b>w przypadku leczenia olaparybem albo niraparybem albo rukaparybem w monoterapii</b> stopień zaawansowania choroby (FIGO)- spełnienie jednego z poniższych kryteriów:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA1/2</i> bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu),</li> <li>○ lub</li> <li>○ FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym (w przypadku niraparybu albo rukaparybu),</li> <li>○ lub</li> <li>○ FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA 1/2</i> (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu) albo bez mutacji (w przypadku niraparybu albo rukaparybu),</li> <li>○ lub</li> <li>○ FIGO IV (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu);</li> <li>○ albo</li> </ul> </li> <li>• <b>w przypadku leczenia olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem</b> histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowo zdiagnozowany, potwierdzony histologicznie, zaawansowany (stadium zaawansowania III-IV wg klasyfikacji FIGO), nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (hgEOC), nowotwór złośliwy jajowodu (FTC) lub pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (PPC)</li> <li>▪ Przebyty zabieg cytoredukcyjny, obejmujący co najmniej obustronną salpingo-oforektomię (chirurgiczne usunięcie jajników i jajowodów) i częściową omentektomię (częściowe wycięcie omentum), przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub po chemioterapii neoadjuwantowej (cytoredukcja odroczonej)</li> <li>▪ Ukończenie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny i przebycie operacji, uzyskując w opinii badacza odpowiedź zdefiniowaną jako brak dowodów na radiologiczną progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 [marker nowotworowy] (zgodnie z wytycznymi GCIG) w dowolnym momencie leczenia pierwszego rzutu;               <ul style="list-style-type: none"> <li>• oraz brak dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/RO podczas pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji);</li> <li>• lub PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała mierzalna choroba);</li> <li>• lub odpowiedź CA-125 wg GCIG (jeśli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna)</li> </ul> </li> <li>▪ Pomiary CA-125 wykonane przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z następującymi kryteriami:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeżeli pierwsza wartość mieściła się w granicach GGN, pacjent kwalifikował się randomizacji i nie wymagano pobierania drugiej próbki</li> <li>• jeżeli pierwsza wartość była &gt; GGN, drugą ocenę należy przeprowadzić ≥7 dni po pierwszej; jeśli druga ocena wyniosła ≥15% od pierwszej wartości, pacjent nie kwalifikował się do udziału w badaniu</li> </ul> </li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Kryteria w proponowanym programie lekowym	Kryteria włączenia do badania ATHENA-MONO
<ul style="list-style-type: none"> <li>zidentyfikowana patogenna lub prawdopodobnie patogenna mutacja w genach BRCA1/2 (dziedziczna lub somatyczna) w przypadku <b>leczenia olaparybem w monoterapii albo w skojarzeniu z bewacyzumabem</b> lub zidentyfikowane zaburzenia rekombinacji homologicznej (z ang. <i>homologous recombination deficiency</i>, HRD) w przypadku leczenia <b>olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stan sprawności ECOG 0-1</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przebycie dwulekowej terapii pierwszego rzutu związkami platyny (4-8 cykli) leczenia zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, w tym <math>\geq 4</math> cykle leczenia skojarzonego platyną i taksanem <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z najlepszą odpowiedzią PR musieli otrzymać <math>\geq 6</math> cykli</li> <li>Bewacyzumab był dopuszczony na etapie chemioterapii, ale nie w trakcie leczenia podtrzymującego (tj. podczas terapii wskazanej w tym protokole)</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek powyżej 18 roku życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat (<math>\geq 20</math> lat w Pd. Korei, Tajwanie, Japonii)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adekwatna czynność narządów wewnętrznych, potwierdzona w badaniach laboratoryjnych w ciągu 14 dni od randomizacji <ul style="list-style-type: none"> <li>Czynność szpiku kostnego <ul style="list-style-type: none"> <li>ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>Hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>Czynność wątroby <ul style="list-style-type: none"> <li>AST i ALT <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>Bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN; <math>&lt; 2 \times</math> GGN w przypadku hiperbilirubinemii wynikającej z zespołu Gilberta</li> <li>Albumina w surowicy <math>\geq 30</math> g/l (<math>\geq 3,0</math> g/dl)</li> </ul> </li> <li>Czynność nerek <ul style="list-style-type: none"> <li>Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, chyba że GFR <math>\geq 30</math> ml/min przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu szczegółowo przedstawiono opis kryteriów uniemożliwiających udział w badaniu, odpowiadających kryteriom zawartym w ChPL</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak aktywnych nowotworów złośliwych, z powodu których pacjenta mogła być aktualnie leczona</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wykluczenie ciąży</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak ciąży i karmienia piersią</li> </ul>

## Legenda:

pełna zgodność

częściowa zgodność

brak zgodności

## Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

Interwencję ocenianą w badaniu *ATHENA-MONO* stanowił rukaparyb (RUCA) w dawce 600 mg, będący inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, które odgrywają rolę w naprawie DNA. Interwencję kontrolną – komparator, stanowiło placebo, dopasowane do rukaparybu pod względem wyglądu.

Obie interwencje podawane były doustnie, 2 razy na dobę, rozpoczynając 1 dnia 1 cyklu w 28-dniowym cyklu.

Leczenie kontynuowano do 24 miesięcy po rozpoczęciu podawania placebo, do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności. W protokole badania nie wspomniano o możliwości zmiany interwencji pomiędzy grupami (*crossover*), należy więc przyjąć, że takowe działanie nie było dozwolone. Potwierdza to również fakt, że w źródłach danych nie przedstawiono żadnych informacji o zmianie interwencji między grupami. Natomiast w badaniu dopuszczano czasowe wstrzymanie lub opóźnienie podania leku ze względu na odnotowane zdarzenia niepożądane lub inne kryteria określone w protokole. W przypadku wystąpienia AEs 3-4 stopnia lub AEs 2 stopnia, które nie były odpowiednio kontrolowane za pomocą dodatkowych leków lub leczenia wspomagającego, dozwolone było zmniejszenie dawki rukaparybu – redukcja dawki była maksymalnie 3-stopniowa, z 600 mg BID na kolejno 500, 400 i 300 mg BID. Jednak przed zmniejszeniem dawki do poziomu 300 mg BID wymagana była konsultacja z monitorem medycznym sponsora. Zmniejszenie dawki poniżej 300 mg BID było możliwe po konsultacji z monitorem medycznym sponsora. Jeżeli u pacjenta toksyczność nadal występowała pomimo stopniowego zmniejszania dawki do dawki 200 mg BID lub jeśli przerwano podawanie doustnego leku na dłużej niż 14 kolejnych dni z powodu toksyczności, leczenie należało przerwać, chyba że badacz i sponsor uzgodnili inaczej. W protokole szczegółowo określono kryteria redukcji dawki leku, a także całkowitego zakończenia leczenia. Podano również informacje dotyczące dozwolonego oraz zabronionego leczenia dodatkowego. Informacje na ten temat zamieszczono również w poniższej tabeli.

Tabela 17. Opis interwencji stosowanych w badaniu *ATHENA-MONO*.

Parametr	Interwencja	Kontrola
Dawkowanie leków	RUCA – rukaparyb, w dawce 600 mg, doustnie	PBO – placebo doustnie
	Obie interwencje podawane 2x na dobę, rozpoczynając 1 dnia 1 cyklu w 28-dniowym cyklu.	
Rubrica (rukaparyb)	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny	



Parametr	Interwencja	Kontrola								
<b>Czas leczenia</b>	Leczenie rukaparybem kontynuowano do 24 miesięcy po rozpoczęciu podawania placebo, do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.									
<b>Obserwacja</b>	Pacjenci, którzy zakończyli leczenie byli obserwowani pod kątem kolejnych linii leczenia, wystąpienia wtórnych nowotworów i przeżycia co 12 tygodni po 28-dniowym okresie obserwacji pod kątem bezpieczeństwa ( <i>safety follow-up</i> ) do momentu zgonu, utraty z obserwacji ( <i>loss to follow-up</i> ), wycofania zgody lub zamknięcia badania.									
<b>Opóźnienie i/lub przerwanie leczenia</b>	<p><u>Lek podawany doustnie:</u> można czasowo przerwać (<i>interrupt</i>) lub opóźnić ze względu na AEs lub inne kryteria określone w protokole. Leczenie doustnym lekiem należało wstrzymać, jeśli zaobserwowano którykolwiek z poniższych objawów: toksyczność hematologiczna związana z lekiem 3- 4 stopnia; toksyczność niehematologiczna związana z lekiem 3-4 stopnia (z wyjątkiem łysienia, nudności, wymiotów lub biegunki odpowiednio kontrolowanej ogólnoustrojowymi lekami przeciwwymiotnymi/przeciwbiegunkowymi podawanymi w standardowych dawkach zgodnie z procedurami ośrodka). Zwiększenie aktywności ALT/AST 3- 4 stopnia kontrolowano zgodnie ze wskazówkami protokołu. Według uznania badacza podawanie leku doustnego można przerwać lub kontynuować, jeśli pojawią się nowe lub nasilające się niewyjaśnione objawy płucne sugerujące zapalenie płuc (w tym między innymi duszność) oraz na czas oceny w celu wykluczenia zapalenia płuc lub potwierdzenia takiej diagnozy oraz oceny etiologii; w przypadku ich wystąpienia postępowano zgodnie ze wskazówkami protokołu. Dodatkowo, według uznania badacza, dawka doustnego leku może zostać wstrzymana i/lub zmniejszona w przypadku toksyczności 2 stopnia, która nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą dodatkowych leków (<i>concominant medications</i>) i/lub leczenia wspomagającego (<i>supportive care</i>).</p> <p><u>Lek podawany doustnie:</u> dozwolone przerwanie dawkowania i/lub zmniejszenie dawki o 100 mg 2x na dobę (BID) w przypadku AEs 3-4 stopnia lub AEs 2 stopnia, które nie były odpowiednio kontrolowane za pomocą dodatkowych leków (<i>concominant medications</i>) i/lub leczenia wspomagającego (<i>supportive care</i>).</p>									
<b>Modyfikacja dawki</b>	<p style="text-align: center;"><b>Etapy redukcji dawki leku doustnego</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;">Dawka startowa</th> <th style="width: 40%;">600 mg BID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Poziom dawki:-1</td> <td>500 mg BID</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki:-2</td> <td>400 mg BID</td> </tr> <tr> <td>Poziom dawki:-3 <sup>^</sup></td> <td>300 mg BID</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>^</sup> Przed zmniejszeniem dawki do poziomu -3 wymagana była konsultacja z monitorem medycznym sponsora. Zmniejszenie dawki poniżej 300 mg BID było możliwe po konsultacji z monitorem medycznym sponsora.</p>		Dawka startowa	600 mg BID	Poziom dawki:-1	500 mg BID	Poziom dawki:-2	400 mg BID	Poziom dawki:-3 <sup>^</sup>	300 mg BID
Dawka startowa	600 mg BID									
Poziom dawki:-1	500 mg BID									
Poziom dawki:-2	400 mg BID									
Poziom dawki:-3 <sup>^</sup>	300 mg BID									
<b>Zakończenie stosowania leku</b>	Jeżeli u pacjenta toksyczność nadal występowała pomimo stopniowego zmniejszania dawki do dawki 200 mg BID lub jeśli przerwano podawanie doustnego leku na dłużej niż 14 kolejnych dni z powodu toksyczności, leczenie należało przerwać, chyba że badacz i sponsor uzgodnili inaczej.									
<b>Leczenie dozwolone</b>	<p>Podawanie leku doustnego należało trwale przerwać, jeśli u uczestnika nadal występowały AEs związane z lekiem pomimo stopniowego zmniejszania dawki do 200 mg BID lub jeśli podawanie doustnego leku zostało przerwane na &gt;14 kolejnych dni z powodu toksyczności (dopuszczalne były opóźnienia &gt;14 dni za zgodą monitora medycznego; ocena guza miała być kontynuowana zgodnie z protokołem; przed ponownym rozpoczęciem leczenia należało skonsultować się z monitorem medycznym). Lek doustny należało również przerwać w przypadku potwierdzonego zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML) lub jakiegokolwiek AEs, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub współistniejącej choroby, która w ocenie badacza stwarzała znaczne ryzyko kliniczne dla uczestnika w przypadku kontynuacji doustnego leku.</p> <p>Leczenie wspomagające (np. leki przeciwwymiotne, leki przeciwbólowe).</p> <p>Erytropoetyna, darbepoetyna alfa i/lub czynniki stymulujące wzrost kolonii krwiotwórczych w leczeniu cytopenii powinny być podawane zgodnie ze standardem opieki i wytycznymi instytucji. Progi transfuzji można podawać produkty krwiopochodne zgodnie z wytycznymi ośrodka.</p>									
<b>Rubraca (rukaparyb)</b>	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny									

Parametr	Interwencja	Kontrola
	Paliatywna radioterapia zmian, które w ocenie guza nie są uważane za zmiany docelowe, jest dozwolona podczas badania. Leczenie badanym lekiem powinno zostać wstrzymane przed rozpoczęciem radioterapii i do czasu, aż pacjent wyzdrowieje z jakiegokolwiek toksyczności związanej z promieniowaniem.	
<b>Leczenie niedozwolone</b>	<p>Żadne inne terapie przeciwnowotworowe (w tym chemioterapia, radioterapia, terapia przeciwciałami lub inna immunoterapia, terapia genowa, terapia szczepionkowa, inhibitory angiogenezy lub inne leki eksperymentalne) nie są dozwolone podczas udziału pacjenta w badaniu, z wyjątkiem radioterapii paliatywnej i leczenia hormonalnego. Wcześniejsze leczenie wykluczonymi terapiami przeciwnowotworowymi musi zostać zakończone &gt;14 dni przed pierwszą dawką badanego leku.</p> <p>Zabronione jest stosowanie środków immunosupresyjnych, z wyjątkiem wziewnych lub miejscowych steroidów oraz sterydów stos. w terapii zastępczej nadnerczy w dawkach &gt;10 mg dziennie odpowiednika prednizonu, jeśli nie występuje aktywna choroba autoimmunologiczna. Uczestnicy mogą stosować kortykosteroidy miejscowo, do oczu, dostawowo, donosowo i wziewnie (przy minimalnym wchłanianiu ogólnoustrojowym). Dopuszczalne są dawki sterydów stos. w terapii zastępczej nadnerczy w odpowiedniku &gt;10 mg prednizonu na dobę. Dozwolona jest krótka (krócej niż 3 tygodnie) kuracja kortykosteroidami w celach profilaktycznych (np. alergii na barwnik kontrastowy) lub w leczeniu chorób nieautoimmunologicznych (np. reakcji nadwrażliwości typu opóźnionego wywołanej alergenem kontaktowym).</p> <p>Wykluczano pacjentów wymagających stosowania systemowej terapii kortykosteroidami (&gt;10 mg dziennie odpowiednika prednizonu) lub innych terapii immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed przydziałem interwencji w badaniu.</p> <p>Na podstawie wyników badania interakcji CYP <i>in vivo</i> (CO-338-044), rukaparyb jest umiarkowanym inhibitorem CYP1A2 i słabym inhibitorem CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących rukaparyb, którzy jednocześnie przyjmują leki będące wrażliwymi substratami CYP1A2, CYP2C9 i/lub CYP3A. Zaleca się wybór alternatywnego leku przyjmowanego jednocześnie.</p> <p>Rukaparyb jest słabym inhibitorem CYP2C9 <i>in vivo</i>. Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących rukaparyb i jednocześnie warfarynę (Coumadin). U pacjentów przyjmujących warfarynę należy regularnie monitorować INR zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.</p> <p>Terapie uznane za niezbędne dla dobrego samopoczucia pacjenta mogą zostać zastosowane według uznania badacza. Należy unikać innych towarzyszących leków, z wyjątkiem leków przeciwbólowych, przewlekłego leczenia współistniejących schorzeń lub środków niezbędnych w przypadku problemów zdrowotnych zagrażających życiu. Nie należy zachęcać do stosowania terapii ziołowych i uzupełniających ze względu na nieznane skutki uboczne i potencjalne interakcje leków, jednak każdą przyjmowaną przez pacjenta terapię należy odpowiednio udokumentować.</p> <p>Rukaparyb nieznacznie zwiększał AUC digoksyny o 20%. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących rukaparyb i wymagających jednoczesnego stosowania digoksyny. U pacjentów przyjmujących digoksynę należy monitorować stężenie digoksyny po rozpoczęciu leczenia rukaparybem, a następnie regularnie, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.</p> <p>Rukaparyb nieznacznie zwiększał <math>C_{max}</math> i nieznacznie zwiększał AUC doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu i lewonorgestrelu). Nie oczekuje się żadnych klinicznie znaczących DDI w przypadku jednoczesnego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych i rukaparybu.</p> <p><i>In vitro</i> rukaparyb jest silnym inhibitorem MATE1 i MATE2-K, umiarkowanym inhibitorem PCT1 i słabym inhibitorem OCT2. Ponieważ hamowanie tych transporterów może zwiększać wydalanie metforminy przez nerki i zmniejszać wychwyt metforminy przez wątrobę, zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania metforminy z rukaparybem.</p>	
<b>Leczenie dozwolone z ograniczeniami</b>		
<b>Rubrica (rukaparyb)</b>	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny	

### 5.3.1 Zużycie leku

W momencie odcięcia danych 23 marca 2022 roku mediana czasu trwania leczenia wyniosła 14,7 miesięcy (zakres: 0,1-32,7) w grupie rukaparybu i 9,9 miesięcy (zakres: 0,9-25,9) w grupie placebo. Mediana intensywności dawki wyniosła 0,88 (IQR: 0,680; 0,995) w grupie rukaparybu i 1,00 (IQR: 0,970; 1000) w grupie placebo. Intensywność dawki obliczona została jako znormalizowana w czasie rzeczywista otrzymana dawka podzielona przez dawkę początkową wynoszącą 600 mg BID. Wyniki zebrano w tabeli poniżej. Dane pochodzą z publikacji *Monk 2022* [REDACTED].

Tabela 18. Zużycie leku – czas trwania leczenia i intensywność dawki; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Parametr	RUCA	PBO	
Czas trwania leczenia [mies.]	mediana (zakres)	14,7 (zakres: 0,1-32,7)	9,9 (zakres: 0,9-25,9)
	średnia (SD)	14,7 (9,14) <sup>^</sup>	11,9 (8,17) <sup>^</sup>
	0 do <6 mies., n (%)	98 (23,1%) <sup>^</sup>	33 (30,0%) <sup>^</sup>
	6 do <12 mies., n (%)	95 (22,4%) <sup>^</sup>	31 (28,2%) <sup>^</sup>
	12 do <24 mies., n (%)	114 (26,8%) <sup>^</sup>	33 (30,0%) <sup>^</sup>
	≥24 mies., n (%)	118 (27,8%) <sup>^</sup>	13 (11,8%) <sup>^</sup>
Intensywność dawki	mediana (IQR)	0,88 (IQR: 0,680; 0,995)	1,00 (IQR: 0,970; 1000)
	średnia (SD)	0,82 (0,195) <sup>^</sup>	0,96 (0,104) <sup>^</sup>
Redukcja dawki z powodu AEs	≥1 redukcja dawki, n (%)	210 (49,4%) <sup>^</sup>	9 (8,2%) <sup>^</sup>
	1 redukcja dawki, n (%)	92 (21,6%) <sup>^</sup>	3 (2,7%) <sup>^</sup>
	≥2 redukcje dawki, n (%)	118 (27,8%) <sup>^</sup>	6 (5,5%) <sup>^</sup>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

<sup>^</sup> dane z *EPAR 2023*; [REDACTED]

### 5.3.2 Stosowane leczenie towarzyszące

Najwyższa częstość jednoczesnego stosowania leków, obejmowała anilidy, inhibitory pompy protonowej, antagonistów serotoniny (5HT3), pochodne kwasu propionowego i środki przeczyszczające

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

działające osmotycznie. Najczęściej stosowanymi lekami towarzyszącymi były: paracetamol, ondansetron, ibuprofen, omeprazol, gabapentyna i cholekalcyferol (EPAR 2023).

## 5.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *ATHENA-MONO* zastosowano hierarchiczne testowanie punktów końcowych – najpierw wykonywano oceniano pierwszorzędowy punkt końcowy, czyli PFS oceniony przez badacza w populacji HRD. Dopiero po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonano analizę w populacji ITT. Jednak w niniejszym raporcie docelową populację stanowią wszystkie włączone chore (a nie tylko z deficytem rekombinacji homologicznej), jako główny potraktowano wynik analizy w populacji ITT.

Ocenę skuteczności klinicznej wykonywano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji.

### 5.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza (*investigator*) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Drugorzędowym punktem był PFS w ocenie niezależnej komisji (BIRC). PFS definiowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby wg RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności co wystąpi pierwsze. PFS obliczano w miesiącach jako czas od randomizacji do momentu progresji choroby +1 dzień, na podstawie kryteriów RECIST v1.1, lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. W analizie PFS wykorzystywano wyłącznie skany lub dane dotyczące zgonów raportowane przed (lub na początku) jakiegokolwiek kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. W hierarchicznym testowaniu wykorzystywano warstwowy test log-rank. Ponadto pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano także przy użyciu metody proporcjonalnych hazardów Coxa z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.

Wyniki dotyczące oceny PFS zamieszczono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniając efekty istotne statystycznie.

Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Data odcięcia danych: 23.03.2022						
ITT	ocena badacza	230/427 (53,9%)‡	20,2 (15,2; 24,7)	78/111 (70,3%)‡	9,2 (8,3; 12,2)	<b>0,52 (0,40; 0,68), p &lt; 0,0001</b>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
	ocena BIRC	192/427 (450%) ‡	25,9 (16,8; NO)	70/111 (63,1%) ‡	9,1 (6,4; 9,7)	<b>0,47 (0,36; 0,63), p &lt; 0,0001</b>
	analiza wrażliwości przy użyciu wszystkich skańców	427	20,2 (15,6; 23,2)	111	9,2 (8,5; 12,2)	<b>0,52 (0,40; 0,68), p &lt; 0,0001</b>
	analiza wrażliwości z uwzgl. zdarzeń PD klinicznej i wycofania zgody	427	15,9 (13,2; 20,2)	111	9,2 (6,4; 10,4)	<b>0,56 (0,44; 0,72), p &lt; 0,0001</b>
	ocena badacza	80/185 (43,2%) ‡	28,7 (23,0; NO)	31/49 (63,3%) ‡	11,3 (9,1; 22,1)	<b>0,47 (0,31; 0,72), p = 0,0004</b>
	ocena BIRC	63/185 (34,1%) ‡	NO (28,7; NO)	27/49 (55,1%) ‡	9,9 (6,5; NO)	<b>0,44 (0,28; 0,70), p = 0,0004</b>
HRD	analiza wrażliwości przy użyciu wszystkich skańców	185	28,7 (22,3; NO)	49	11,3 (9,1; 22,1)	<b>0,48 (0,31; 0,73), p = 0,0005</b>
	analiza wrażliwości z uwzgl. PC i wycofania zgody	185	25,7 (18,6; NO)	49	11,6 (9,1; 22,1)	<b>0,54 (0,36; 0,81), p = 0,0027</b>
tBRCA	ocena badacza	30/91 (33,0%) ‡	NO (25,8; NO)	14/24 (58,3%) ‡	14,7 (6,4; NO)	<b>0,40 (0,21; 0,75), p = 0,0045 ‡</b>
	ocena BIRC	24/91 (26,4%) ‡	NO (NO; NO)	10/24 (41,7%) ‡	NO (9,0; NO)	0,48 (0,23; 1,00)
non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	ocena badacza	50/94 (53,2%) ‡	20,3 (13,4; 31,1)	17/25 (68,0%) ‡	9,2 (4,0; 22,1)	0,58 (0,33; 1,01), p = 0,0525 ‡
	ocena BIRC	39/94 (41,5%)	27,8 (16,8; NO)	17/25 (68,0%) ‡	9,1 (3,6; 17,5)	<b>0,46 (0,26; 0,81)</b>
non-tBRCA LOH <sup>low</sup>	ocena badacza	120/189 (63,5%) ‡	12,1 (11,1; 17,7)	35/49 (71,4%) ‡	9,1 (4,0; 12,2)	<b>0,65 (0,45; 0,95), p = 0,0260 ‡</b>
	ocena BIRC	103/189 (54,5%) ‡	12,0 (9,3; 17,3)	32/49 (65,3%) ‡	6,4 (3,9; 9,6)	<b>0,60 (0,40; 0,89) p = 0,0113 †</b>
non-tBRCA LOH <sup>unk-nown</sup>	ocena badacza	30/53 (56,6%) ‡	17,5 ‡	12/13 (92,3%) ‡	8,9 ‡	<b>0,39 (0,20; 0,78), p = 0,0072 ‡</b>
	Ocena BIRC	26/53 (49,1%) ‡	17,4 ‡	11/13 (84,6%) ‡	6,5 ‡	<b>0,33 (0,16; 0,68), p = 0,0026 ‡</b>
BRCA1 ^	ocena badacza	60	bd.	15	bd.	0,90 (0,14; 1,08)
BRCA2 ^	ocena badacza	31	bd.	9	bd.	0,46 (0,13; 1,69)
Mutacja zarodkowa ^	ocena badacza	56	bd.	12	bd.	0,33 (0,10; 1,12)

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
Mutacja somatyczna <sup>^</sup>	ocena badacza	25	bd.	8	bd.	0,65 (0,18; 2,39)
Mutacja szkodliwa w genach non-BRCA HRR	ocena badacza	bd.	bd.	bd.	bd.	0,59 (0,24; 1,43)
Data odcięcia danych: 01.03.2024 <sup>Σ</sup>						
ITT	ocena badacza	bd.	20,2	bd.	9,2	<b>0,53 (0,41; 0,68)</b>
HRD	ocena badacza	bd.	31,4	bd.	12,0	<b>0,49 (0,33; 0,73)</b>
tBRCA	ocena badacza	bd.	NO	bd.	16,7	<b>0,47 (0,26; 0,84)</b>
non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	ocena badacza	bd.	22,3	bd.	9,2	<b>0,56 (0,33; 0,92)</b>
non-tBRCA LOH <sup>low</sup>	ocena badacza	bd.	12,1	bd.	9,1	<b>0,66 (0,46; 0,96)</b>
non-tBRCA LOH <sup>unknown</sup>	ocena badacza	bd.	17,5	bd.	8,9	<b>0,38 (0,19; 0,76)</b>

‡ dane z materiałów *EPAR 2023*;

† dane z doniesienia konferencyjnego *Monk 2022a*;

<sup>^</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Oaknin 2022*; korzyści w zakresie PFS rukaparybu obserwowano niezależnie od typu mutacji BRCA: krótkich wariantów (przesunięcie ramki odczytu, nonsens, miejsce splicingu, zmiana sensu) lub dużych zdarzeń strukturalnych (homozygotyczne delecje, duże rearanżacje);

<sup>Σ</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Kristeleit 2024a* – mediana FU 4,0 lata dla RUCA vs 3,5 lat dla PBO;

NO – nie osiągnięto;

tBRCA – mutacja BRCA;

non-tBRCA LOH<sup>high</sup> – BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności [utrata heterozygotyczności  $\geq 16\%$ ];

non-tBRCA LOH<sup>low</sup> – BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności [utrata heterozygotyczności  $< 16\%$ ];

non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup> – utrata heterozygotyczności  $< 16\%$ , BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona.

W momencie pierwszej analizy z datą odcięcia 23.03.2022, w obrębie populacji ITT mediana PFS w ocenie badacza wyniosła 20,2 miesięcy w grupie rukaparybu w porównaniu do 9,2 miesięcy w grupie placebo. Leczenie rukaparybem istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu do placebo, oszacowany HR wyniósł 0,52 (95% CI: 0,40; 0,68),  $p < 0,0001$ . Prawdopodobieństwo braku progresji lub zgonu w okresie 24 miesięcy leczenia rukaparybem wyniosło 45,1% w porównaniu do 25,4% w przypadku podawania placebo (wyniki w tabeli poniżej).

Ocena PFS wg niezależnej komisji BIRC, stanowiąca drugorzędowy punkt końcowy, wykazała spójne wyniki pod względem korzyści ze stosowania rukaparybu w porównaniu z placebo. Potwierdziła, że leczenie rukaparybem istotnie wydłuża PFS względem placebo, różnica była nawet większa niż w przypadku oceny badacza – mediana PFS w grupie RUCA wyniosła 25,9 miesięcy vs 9,1 miesięcy dla PBO, HR = 0,47 (95% CI: 0,36; 0,63),  $p < 0,0001$ .

Wykonano dwie analizy wrażliwości mające na celu ocenę wpływu cenzorowania danych na wynik. Jedna analiza, w której do oceny wzięto pod uwagę wszystkie skany i dane, oraz druga, w której za

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

zdarzenie uznawano tylko przerwanie leczenia ze względu na kliniczną progresję choroby lub wycofanie zgody. Obie analizy wrażliwości były spójne z analizą pierwotną, potwierdziły znamienne wydłużenie PFS w wyniku leczenia rukaparybem względem placebo.

Analiza w podgrupie HRD również wykazała istotne statystycznie różnice we wpływie na PFS na korzyść rukaparybu vs placebo. W ocenie badacza mediany PFS wyniosły odpowiednio 28,7 vs 11,3 miesięcy, HR = 0,47 (95% CI: 0,31; 0,72), p = 0,0004, a w ocenie BIRC mediana PFS w grupie RUCA nie została osiągnięta w porównaniu do 9,9 miesięcy w grupie PBO, HR = 0,48 (95% CI: 0,31; 0,73), p = 0,0005.

Analiza przeprowadzona w podgrupach wyróżnionych na podstawie deficytu rekombinacji homologicznej – braku/obecności mutacji w genie BRCA oraz stopnia utraty heterozygotyczności i rodzaju mutacji, każdorazowo wykazała większą korzyść ze stosowania rukaparybu w porównaniu do placebo, jednak ze względu na niewielką liczebność niektórych podgrup nie wszystkie analizy uzyskały istotność statystyczną.

W dodatkowej, uaktualnionej analizie PFS wykonanej przez badaczy (DCO: 01.03.2024, FU około 4 lata dla RUCA i 3,5 lat dla PBO) potwierdzono istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku leczenia rukaparybem w porównaniu do placebo. W populacji ITT mediany PFS wyniosły 20,2 vs 9,2 miesięcy odpowiednio dla RUCA vs PBO, HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,68), wynik był istotny statystycznie. W podgrupach HRD i BRCA również uzyskano istotne statystycznie wyniki, lepsze niż w populacji ITT. Mediany PFS w populacji HRD wyniosły 31,4 vs 12,0 miesięcy dla RUCA vs PBO, HR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,73), a w populacji BRCA mediana nie została osiągnięta vs wyniosła 16,7 miesięcy, HR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84). Również w pozostałych podgrupach wykazano istotne statystycznie wyniki na korzyść rukaparybu.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy prawdopodobieństwa braku progresji lub zgonu w poszczególnych okresach. Każdorazowo oszacowane prawdopodobieństwo było wyższe w grupie RUCA niż PBO, a wyniki oceny badacza zbliżone do BIRC.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 20. Prawdopodobieństwo braku progresji lub zgonu w czasie; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Punkt czasowy [mies.]	PFS w ocenie badacza		PFS w ocenie BIRC	
	RUCA	PBO	RUCA	PBO
<b>ITT</b>				
Liczba zdarzeń †				
Ogółem	230	78	192	70
Progresja choroby	224	78	185	70
Zgon	6	0	7	0
Prawdopodobieństwo braku zdarzenia				
6	86,2% (82,4; 89,1‡)	68,4% (58,7; 76,3‡)	83,8% (79,9; 87,1‡)	64,3% (54,4; 72,6‡)
12	63,0% (58,1; 67,5‡)	42,1% (32,6; 51,4‡)	61,9% (56,9; 66,6‡)	36,1% (26,9; 45,4‡)
18	51,5% (46,5; 56,3‡)	34,0% (25,0; 43,2‡)	53,1% (47,9; 58,1‡)	31,7% (22,8; 41,0‡)
24	45,1% (40,0; 50,0‡)	25,4% (17,1; 34,6‡)	50,1% (44,7; 55,2‡)	31,7% (22,8; 41,0‡)
30	38,7%	21,5%	45,8%	31,7%
36	32,8%	21,5%	42,0%	31,7%
<b>HRD</b>				
Liczba zdarzeń †				
Ogółem	80	31	63	27
Progresja choroby	76	31	59	27
Zgon	4	0	4	0
Prawdopodobieństwo braku zdarzenia				
6	93,2% (88,4; 96,1‡)	72,9% (58,0; 83,3‡)	89,8% (84,3; 93,4‡)	72,9% (58,0; 83,3‡)
12	73,8% (66,6; 79,7‡)	47,7% (33,1; 61,0‡)	73,7% (66,4; 79,7‡)	45,7% (31,3; 59,0‡)
18	62,0% (54,3; 68,7‡)	41,2% (27,2; 54,7‡)	66,6% (58,8; 73,2‡)	43,2% (28,9; 56,7‡)
24	56,3% (48,6; 63,5‡)	35,0% (21,1; 49,3‡)	62,6% (64,6; 69,6‡)	43,2% (28,9; 56,7‡)
30	49,9%	30,0%	57,9%	NO
36	47,7%	NO	57,9%	NO
<b>tBRCA</b>				
6	96,6%	82,6%	96,6%	82,6%
12	81,5% (72; 88‡)	52,2% (31; 70‡)	80,2%	56,5%
18	73,3%	47,8%	74,1%	56,5%
24	68,1% (57; 77‡)	43,0% (23; 62‡)	71,3%	56,5%
30	61,4%	32,3%	71,3%	NO
36	61,4%	NO	71,3%	NO
<b>non-tBRCA LOH<sup>high</sup></b>				

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Punkt czasowy [mies.]	PFS w ocenie badacza		PFS w ocenie BIRC	
	RUCA	PBO	RUCA	PBO
6	90,0%	64,0%	83,1%	64,0%
12	66,3% (55; 75‡)	44,0% (24; 62‡)	67,4%	35,6%
18	50,8%	35,2%	58,7%	30,5%
24	45,1% (34; 55‡)	28,2% (11; 48‡)	53,6%	30,5%
30	38,9%	28,2%	44,0%	NO
36	34,1%	NO	44,0%	NO
<b>non-tBRCA LOH<sup>low</sup></b>				
6	79,2%	60,0%	77,3%	54,3%
12	52,7% (45; 60‡)	38,8% (25; 53‡)	50,2%	28,5%
18	41,8%	28,7%	40,7%	25,9%
24	35,7% (29; 43‡)	20,1% (9; 34‡)	38,8%	25,9%
30	27,8%	20,1%	33,4%	25,9%
36	22,4%	20,1%	33,4%	25,9%

‡ dane z materiałów *EPAR 2023*;

tBRCA – mutacja BRCA;

non-tBRCA LOH<sup>high</sup> – BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności [utrata heterozygotyczności  $\geq 16\%$ ];

non-tBRCA LOH<sup>low</sup> – BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności [utrata heterozygotyczności  $< 16\%$ ];

non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup> – utrata heterozygotyczności  $< 16\%$ , BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona.

#### 5.4.1.1 Analiza PFS, ocena badacza, w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk populacji ITT

Autorzy badania *ATHENA-MONO* wykonali analizę PFS (ocena badacza) w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji ITT. wyniki tej analizy przedstawiono w tabeli poniżej (statystycznie znamienne rezultaty wyróżniono pogrubionym drukiem) oraz w na wykresie.

Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji ITT; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Podgrupa	RUCA	PBO	HR (95% CI)
	n zdarzeń/N pacj. w podgrupie	n zdarzeń/N pacj. w podgrupie	
Populacja ITT	230/427	78/111	<b>0,52 (0,40; 0,68)</b>
Populacja HRD	80/185	31/49	<b>0,47 (0,31; 0,72)</b>
<b>Czynniki stratyfikacji</b>			
<b>Status HRD</b>			
tBRCA	30/91	17/25	<b>0,40 (0,21; 0,75)</b>
non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	50/94	14/24	0,58 (0,33; 1,01)
non-tBRCA LOH <sup>low</sup>	120/189	35/49	<b>0,65 (0,45; 0,95)</b>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Podgrupa	RUCA	PBO	HR (95% CI)
	n zdarzeń/N pacj. w podgrupie	n zdarzeń/N pacj. w podgrupie	
non-tBRCA LOH <sup>Inknown</sup>	30/53	12/13	<b>0,39 (0,20; 0,78)</b>
<b>Status choroby po CTH</b>			
Brak choroby resztkowej	164/322	56/82	<b>0,59 (0,43; 0,80)</b>
	mediana 21,5 <sup>^</sup>	mediana 10,4 <sup>^</sup>	<b>p = 0,0006 <sup>^</sup></b>
Choroba resztkowa	66/105	22/29	<b>0,44 (0,27; 0,73)</b>
	mediana 12,2 <sup>^</sup>	mediana 8,5 <sup>^</sup>	<b>p = 0,001 <sup>^</sup></b>
<b>Czas operacji</b>			
Cytoredukcja pierwotna	94/209	33/54	<b>0,64 (0,43; 0,95)</b>
	mediana 28,8 <sup>^</sup>	mediana 18,4 <sup>^</sup>	<b>p = 0,0302 <sup>^</sup></b>
Cytoredukcja odroczone	136/218	45/57	<b>0,44 (0,31; 0,62)</b>
	mediana 14,5 <sup>^</sup>	mediana 8,3 <sup>^</sup>	<b>p &lt; 0,0001 <sup>^</sup></b>
<b>Rasa</b>			
Biała	177/328	64/87	<b>0,50 (0,38; 0,67)</b>
Nie-biała <sup>a</sup>	47/91	13/22	0,71 (0,39; 1,32)
<b>Status sprawności wg ECOG</b>			
0	153/295	55/76	<b>0,51 (0,37; 0,69)</b>
≥1 <sup>b</sup>	77/132	23/35	0,68 (0,43; 1,09)
<b>Stadium choroby w momencie diagnozy wg kryteriów FIGO</b>			
III	171/323	51/78	<b>0,64 (0,46; 0,87)</b>
	mediana 20,3 <sup>^</sup>	mediana 10,4 <sup>^</sup>	<b>p = 0,0048 <sup>^</sup></b>
IV	59/104	27/33	<b>0,40 (0,25; 0,64)</b>
	mediana 17,5 <sup>^</sup>	mediana 6,4 <sup>^</sup>	<b>p &lt; 0,0001 <sup>^</sup></b>
<b>Obciążenie chorobą na początku badania</b>			
Brak choroby	156/313	52/77	<b>0,57 (0,42; 0,79)</b>
Choroba niedocelowa	44/73	15/23	0,63 (0,35; 1,13)
Choroba mierzalna	30/41	11/11	<b>0,31 (0,15; 0,65)</b>
<b>Stężenie CA-125 na początku badania</b>			
W zakresie normy	187/371	68/100	<b>0,55 (0,42; 0,72)</b>
Powyżej normy	43/56	10/11	<b>0,26 (0,13; 0,55)</b>
<b>Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu</b>			
Tak	48/84	8/12	<b>0,33 (0,15; 0,69)</b>
Nie	182/343	70/99	<b>0,58 (0,44; 0,77)</b>
<b>Najlepsza odpowiedź na CTH</b>			
Brak choroby po operacji	107/224	42/64	<b>0,58 (0,40; 0,82)</b>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Podgrupa	RUCA	PBO	HR (95% CI)
	n zdarzeń/N pacj. w podgrupie	n zdarzeń/N pacj. w podgrupie	
CR	44/73	8/11	0,48 (0,23; 1,03)
PR	51/76	18/22	<b>0,37 (0,21; 0,65)</b>
Nieemożliwa do oceny/Inna	28/54	10/14	0,62 (0,30; 1,27)
<b>Pacjentka wolna od choroby (<i>disease-free</i>) z prawidłowym stężeniem CA-125</b>			
Tak	132/270	44/69	<b>0,61 (0,43; 0,86)</b>
Nie	98/157	34/42	<b>0,45 (0,30; 0,67)</b>
<b>Wynik operacji cytoredukcyjnej</b>			
Całkowita resekcja	127/263	47/73	<b>0,60 (0,43; 0,84)</b>
Inny wynik	103/164	31/38	<b>0,41 (0,27; 0,62)</b>

<sup>a</sup> dane z doniesienia konferencyjnego *Fujiwara 2022*;

a z wykluczeniem pacjentek o nieznanym rasie;

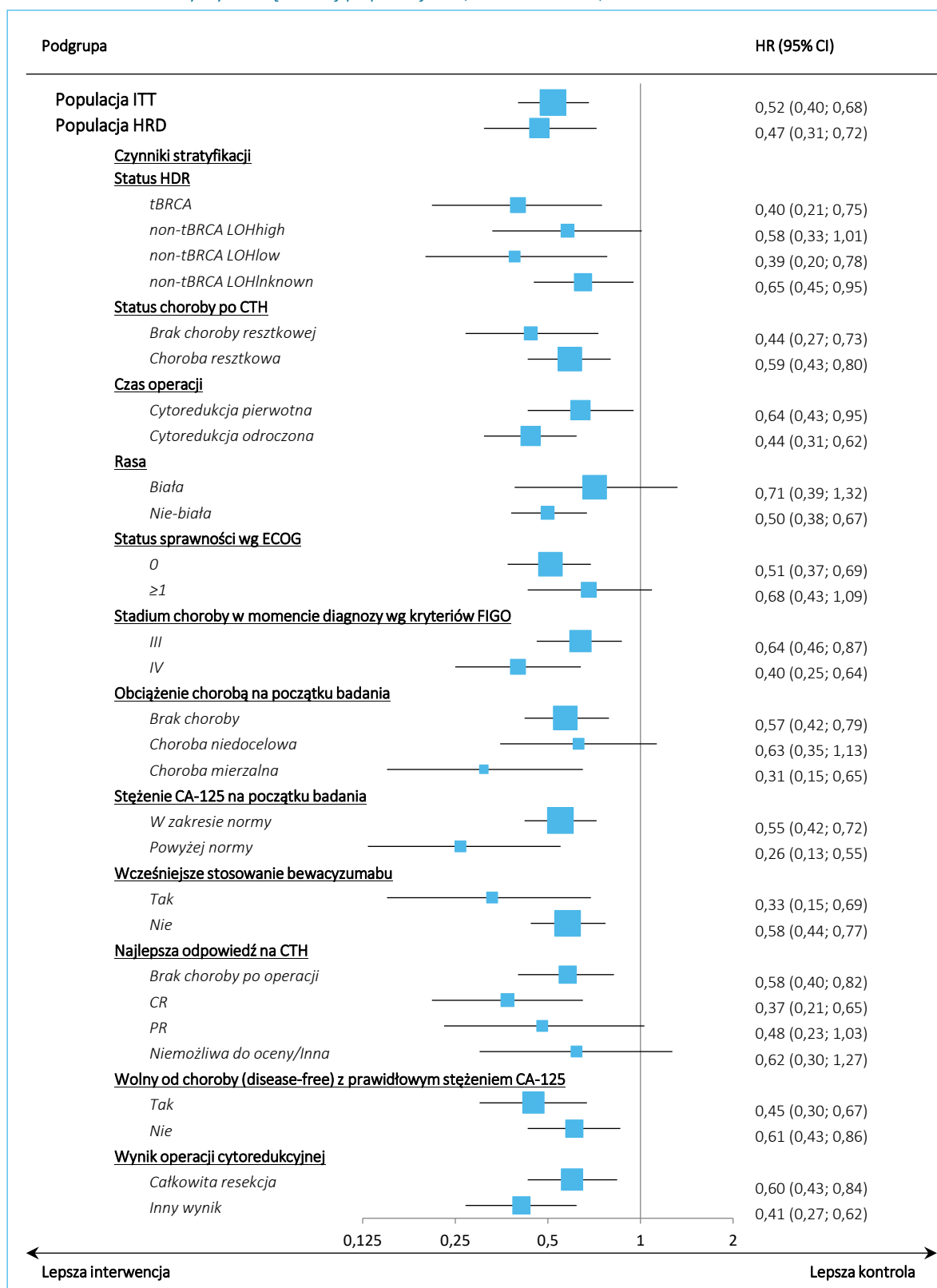
b jedna pacjentka z grupy rukaparybu miała status ECOG oceniony na 1 w momencie skryningu, a w 1 dniu 1 cyklu oceniony na 2.

Ogółem, analizy podgrup były spójne z analizą pierwotną. W każdej analizowanej podgrupie wykazano większą skuteczność rukaparybu we wpływie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, względem placebo. Dla większości analizowanych cech wyjściowych uzyskano istotne statystycznie wyniki, jedynie w przypadku podgrup o mniejszej liczebności nie udało się wykazać znamienych statystycznie rezultatów, ale liczbowo wyniki wskazywały na korzyść RUCA vs PBO.

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji ITT; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.



#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 5.4.1.2 Leczenie po progresji

Leczenie rukaparybem/placebo w badaniu *ATHENA-MONO* kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu, w zależności które wystąpiło wcześniej. Dane dotyczące leczenia stosowanego u pacjentek po wystąpieniu progresji pochodzą z materiałów *EPAR 2023*.

W momencie ostatniej wizyty kontrolnej większość pacjentów była nadal obserwowana. W populacji ITT 287/538 pacjentów (53,3%) rozpoczęło co najmniej 1 schemat kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Spośród nich 24/208 (11,5%) pacjentów w grupie rukaparybu i 26/79 (32,9%) pacjentów w grupie placebo jako kolejną otrzymało terapię inhibitorem PARP, w tym olaparybem, niraparybem, weliparybem i rukaparybem. Inne kolejne leczenie przeciwnowotworowe obejmowało liposomalną doksorubicynę/doksorubicynę, bewacyzumab, cisplatynę, karboplatynę, gemcytabinę i paklitaksel.

Tabela 22. Leczenie po progresji choroby; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Terapia po progresji choroby	Populacja ITT		
	RUCA, N=427	PBO, N=111	Ogółem, N=538
Liczba pacjentek z $\geq 1$ kolejną terapią raka jajnika w momencie odciążenia danych	208 (48,7%)	79 (71,2%)	287 (53,3%)
Chemioterapia	197 (94,7%)	77 (97,5%)	274 (95,5%)
▪ CTH oparta na platynach	171 (82,2%)	61 (77,2%)	232 (80,8%)
▪ CTH inna niż platynami	95 (45,7%)	37 (46,8%)	132 (46,0%)
Inna niż chemioterapia	46 (22,1%)	24 (30,4%)	70 (24,4%)

Tabela 23. Pierwsza kolejna terapia po progresji choroby – populacja ITT i HRD; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Terapia po progresji choroby	Populacja ITT		Populacja HRD	
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49
Liczba pacjentek z $\geq 1$ kolejną terapią raka jajnika w momencie odciążenia danych	208 (48,7%)	79 (71,2%)	73 (39,5%)	29 (59,2%)
Jakakolwiek chemioterapia	189 (90,9%)	76 (96,2%)	67 (91,8%)	28 (96,6%)
▪ CTH oparta na platynach	159 (76,4%)	51 (64,6%)	61 (83,6%)	19 (65,5%)
– plus leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP	5 (2,4%)	10 (12,7%)	2 (2,7%)	4 (13,8%)
– plus bewacyzumab	61 (29,3%)	19 (24,1%)	27 (37,0%)	9 (31,0%)
– plus bewacyzumab i leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP	0 (0,0%)	3 (3,8%)	0 (0,0%)	2 (6,9%)
– Wszystkie inne	93 (44,7%)	19 (24,1%)	32 (43,8%)	4 (13,8%)

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Terapia po progresji choroby	Populacja ITT		Populacja HRD	
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49
▪ CTH inna niż platynami	30 (14,4%)	25 (31,6%)	6 (8,2%)	9 (31,0%)
Inna niż chemioterapia	19 (9,1%)	3 (3,8%)	6 (8,2%)	1 (3,4%)
– Inhibitory PARP	8 (3,8%)	0 (0,0%)	4 (5,5%)	0 (0,0%)
– Przeciwciała monoklonalne	2 (1,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)
– Terapia hormonalna	9 (4,3%)	1 (1,3%)	2 (2,7%)	0 (0,0%)
– Inne	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

### 5.4.2 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny i obliczono w miesiącach jako czas od randomizacji do zgonu +1 dzień. Pacjenci, którzy nie umarli, byli cenzorowani w dniu ostatniej informacji o życiu pacjenta lub w dniu ostatniej wizyty. Analizę *interim* OS analizowano przy użyciu modelu hazardów proporcjonalnych Coxa z uwzględnieniem czynników stratyfikacji i stratyfikowanego testu log-rank. Do oszacowania HR pomiędzy grupami wykorzystano stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Coxa.

W momencie analizy *interim* dla pierwszego odcięcia danych 23 marca 2022 (dane z *EPAR 2023*) dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego były niedojrzałe – do tego momentu wystąpiły tylko 24,7% zdarzeń (133/538 zgonów) w populacji ITT i 15,8% w populacji HRD. W momencie kolejnego odcięcia danych, 09 marca 2023 (doniesienie *Kristeleit 2024*), dojrzałość danych dla OS wzrosła do 35% (186/538) w populacji ITT. Dodatkowe dane z tego punktu odcięcia danych odnaleziono również w raporcie EMA (*EPAR 2023*). Wyniki analizy OS w populacji ITT, HRD oraz wyróżnionych podgrupach zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 24. Przeżycie całkowite; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO* (*EPAR 2023*, doniesienie *Kristeleit 2024*).

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
		n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
Data odcięcia danych: 23.03.2022 †						
ITT	ocena badacza	105/427 (24,6%)	38,8 (38,8; NO)	27/111 (24,3%)	NO (31,4; NO)	0,96 (0,63; 1,47); p = 0,8688
HRD	ocena badacza	30/185 (16,2%)	NO (NO; NO)	7/49 (14,3%)	NO (NO; NO)	0,97 (0,43; 2,19); p = 0,9431

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
		n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
tBRCA	ocena badacza	12/91 (13,2%)	NO (NO; NO)	1/24 (4,2%)	NO (NO; NO)	2,24 (0,39; 12,99); p = 0,3688
non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	ocena badacza	18/94 (19,1%)	NO (NO; NO)	6/25 (24,0%)	NO (NO; NO)	0,64 (0,25; 1,59); p = 0,3331
non-tBRCA LOH <sup>low</sup>	ocena badacza	63/189 (33,3%)	38,8 (29,5; NO)	17/49 (34,7%)	30,3 (24,5; NO)	0,92 (0,54; 1,57); p = 0,7667
non-tBRCA LOH <sup>unk-nown</sup>	ocena badacza	13/53 (24,5%)	NO (28,6; NO)	3/13 (23,1%)	NO (13,8; NO)	1,04 (0,31; 3,50); p = 0,9530
Data odcięcia danych: 09.03.2023						
ITT ( <i>Kristeleit 2024</i> )	ocena badacza	144/427 (33,7%)	NO (NO; NO)	42/111 (37,8%)	46,2 (34,6; NO)	0,83 (0,58; 1,17), p = 0,2804
HRD ( <i>Kristeleit 2024</i> )	ocena badacza	46/185 (24,9%)	NO (NO; NO)	12/49 (24,5%)	NO (41,0; NO)	0,84 (0,44; 1,58); p = 0,5811
tBRCA‡	ocena badacza	18/91 (19,8%)	NO (NO; NO)	3/24 (12,5%)	NO (NO; NO)	1,51 (0,47; 4,86); p = 0,4919
non-tBRCA LOH <sup>high</sup> ‡	ocena badacza	28/94 (29,8%)	NO (NO; NO)	9/25 (36,0%)	41,0 (21,4; NO)	0,61 (0,29; 1,30); p = 0,2019
non-tBRCA LOH <sup>low</sup> ‡	ocena badacza	79/189	42,9	26/49 (53,1%)	32,4	0,75 (0,48; 1,17); p = 0,2064
non-tBRCA LOH <sup>unk-nown</sup> ‡	ocena badacza	19/53 (35,8%)	NO	4/13 (30,8%)	NO	1,08 (0,38; 3,09); p = 0,8797

‡ dane z materiałów EPAR 2023.

Na etapie analizy *interim* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, w związku z niewielką liczbą odnotowanych zdarzeń w porównaniu z liczbą oczekiwanych zdarzeń do analizy końcowej (70%), podobnie w ramach uaktualnionego odcięcia danych (9 marca 2023) różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie były znamienne. Końcowa analiza OS nie jest jeszcze dostępna.

Analiza przeprowadzona w dłuższym okresie obserwacji również nie wykazała znamienych różnic między grupami we wpływie na przeżycie całkowite, zaobserwowano jednak trend liczbowy wskazujący na korzyść rukaparybu względem placebo.

Tabela 25. Prawdopodobieństwo braku zgonu w czasie; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO (EPAR 2023).

Punkt czasowy [mies.]	OS	
	RUCA	PBO
	ITT	
12	93% (90; 95)	92% (85; 96)

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Punkt czasowy [mies.]	OS	
	RUCA	PBO
24	77% (72; 81)	77% (67; 84)
<b>HRD</b>		
12	95% (91; 97)	85% (79; 90)
24	96% (84; 99)	85% (70; 92)

### 5.4.3 Odpowiedź na leczenie (ORR)

Odpowiedź na leczenie (ORR) oceniana przez badacza wg kryteriów RECIST v1.1, czyli uzyskanie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) stanowiła jeden z drugorzędowych punktów końcowych. Analiza ORR wykonywana była w populacji z wyjściowo mierzalną chorobą. Pacjentki z mierzalną chorobą stanowiły jedynie część włączonej populacji – około 10%, 41 w grupie RUCA i 11 w grupie PBO, ponieważ obecność choroby mierzalnej nie stanowiła wymaganego kryterium włączenia do badania, a jedynie kryterium opcjonalne. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące tego punktu końcowego, pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>ITT</b>				
ORR	20/41 (48,8%)	1/11 (9,1%)	5,37 (0,81; 35,69) p = 0,0823	<b>0,40 (0,17; 0,63)</b> <b>p = 0,0007</b>
CR	1/41 (2,4%)	0/11 (0,0%)	0,86 (0,04; 19,72) p = 0,9232	0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7049
PR	19/41 (46,3%)	1/11 (9,1%)	5,10 (0,76; 34,00) p = 0,0925	<b>0,37 (0,14; 0,60)</b> <b>p = 0,0014</b>
StD	10/41 (24,4%)	4/11 (36,4%)	0,67 (0,26; 1,73) p = 0,4097	-0,12 (-0,43; 0,19) p = 0,4537
PD	10/41 (24,4%)	6/11 (54,6%)	<b>0,45 (0,21; 0,96)</b> <b>p = 0,0386</b>	-0,30 (-0,62; 0,02) p = 0,0667
Nieemożliwe do oceny	1/41 (2,4%)	0/11 (0,0%)	0,86 (0,04; 19,72) p = 0,9232	0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7049
<b>HRD</b>				
ORR	10/17 (58,8%)	1/5 (20,0%)	2,94 (0,49; 17,75) p = 0,2395	0,39 (-0,03; 0,81) p = 0,0710
CR	0/17 (0,0%)	0/5 (0,0%)	0,33 (0,01; 15,04) p = 0,5719	0,00 (-0,23; 0,23) p = 1,0000

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
PR	10/17 (58,8%)	1/5 (20,0%)	2,94 (0,49; 17,75) p = 0,2395	0,39 (-0,03; 0,81) p = 0,0710
StD	6/17 (35,3%)	2/5 (40,0%)	0,88 (0,25; 3,08) p = 0,8446	-0,05 (-0,53; 0,44) p = 0,8494
PD	1/17 (5,9%)	2/5 (40,0%)	0,15 (0,02; 1,31) p = 0,0853	-0,34 (-0,78; 0,10) p = 0,1318
Nieemożliwe do oceny	0/17 (0,0%)	0/5 (0,0%)	0,33 (0,01; 15,04) p = 0,5719	0,00 (-0,23; 0,23) p = 1,0000

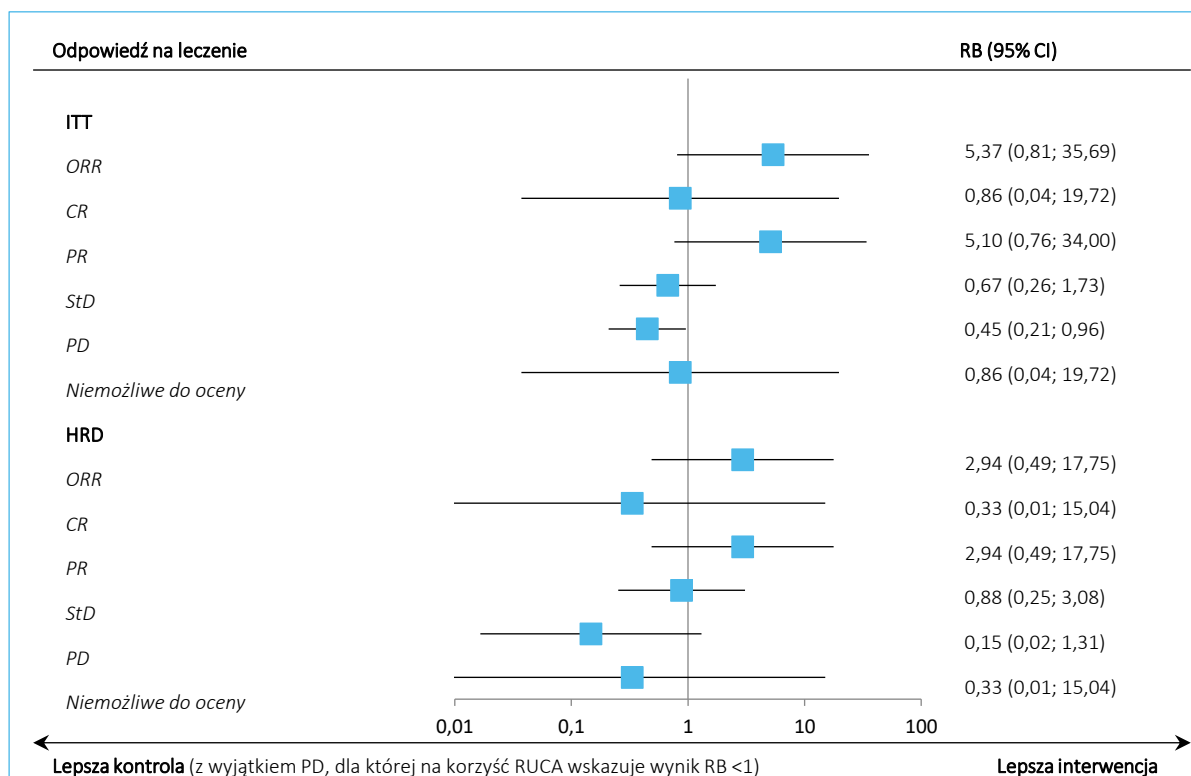
Obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) uzyskało więcej chorych z grupy RUCA niż PBO, 48,8% vs 9,1%. Oszacowane prawdopodobieństwo uzyskania ORR było większe w trakcie leczenia rukaparybem niż placebo, RB = 5,37 (95% CI: 0,81; 35,69), ale ze względu na niewielką liczbę analizowanych pacjentek, wynik nie uzyskał istotności statystycznej (p = 0,0823). Odpowiedź całkowitą stwierdzono tylko u jednej pacjentki (2,4%) z grupy RUCA, pozostałe chore uzyskały odpowiedź częściową, 19 (46,3%) vs 1 (9,1%) odpowiednio w grupach RUCA i PBO.

Spośród chorych z populacji HRD, ORR uzyskało 58,8% (10/17) pacjentek z grupy RUCA i 20,0% (1/5) z grupy PBO, jednak i w tym wypadku nie uzyskano istotności statystycznej oszacowanej korzyści względnej między grupami, RB = 2,94 (95% CI: 0,49; 17,75), p = 0,2395.

Natomiast, zgodnie z oczekiwaniami, progresję choroby raportowano częściej w grupie placebo, jednak z uwagi na niewielką grupę chorych podlegającą ocenie, również nie udało się wykazać istotności statystycznej wyniku.

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 4. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

#### 5.4.4 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DoR)

Czas trwania odpowiedzi (DoR) oceniany przez badacza analizowany był w podgrupie pacjentów, u których odpowiedź została potwierdzona metodą RECIST v1.1. Czas trwania odpowiedzi definiuje się jako okres od pierwszego momentu udokumentowania obiektywnej odpowiedzi (wg RECIST v1.1) do momentu udokumentowanej progresji choroby (wg RECIST wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Uzyskane wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
		N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
ITT	ocena badacza	20	22,1 (8,4; NO)	1	5,5 (NO; NO)	bd.
HRD	ocena badacza	10	16,7 (5,7; NO)	1	5,5 (NO; NO)	bd.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Oceniana w populacji ITT mediana DoR w grupie rukaparybu była o ponad 15 miesięcy dłuższa niż w grupie placebo, wyniosła 22,1 miesięcy (95% CI: 8,4; nie osiągnięto) vs 5,5 miesiąca (95% CI: nie osiągnięto). Nie przedstawiono oszacowania HR. W modelu proporcjonalnych hazardów Coxa nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy rukaparybem a placebo w czasie trwania odpowiedzi na leczenie ocenianym przez badacza zarówno w populacji ITT, jak i w populacji HRD (niska liczebność badanych grup).

#### 5.4.5 Czas do drugiej progresji choroby (PFS2)

Czas do drugiej progresji choroby (PFS2) zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji choroby ocenianej przez badacza lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W momencie odcięcia danych 23 marca 2022 dane dotyczące oceny PFS2 były niedojrzałe, z ograniczoną liczbą zdarzeń. Dane te nie zostały jeszcze opublikowane i prezentowane wyniki pochodzą z materiałów zamieszczonych na stronie EMA (EPAR 2023). Odnaleziono również bardziej aktualne dane (odcięcie 9 marca 2023 roku) w doniesieniu konferencyjnym *Kristeleit 2024*; część danych dla tego punktu odcięcia pochodziła również z dokumentu EPAR 2023. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas przeżycia do drugiej progresji choroby; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO* (EPAR 2023, doniesienie *Kristeleit 2024*).

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
		n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
Data odcięcia danych: 23.03.2022 ‡						
ITT	ocena badacza	427	NO (NO; NO)	111	NO (30,0; NO)	0,84 (0,58; 1,21) <sup>1</sup> 0,88 (0,63; 1,22); p = 0,4396 <sup>3</sup>
HRD	ocena badacza	185	NO (NO; NO)	49	NO (NO; NO)	0,94 (0,46; 1,93) <sup>2</sup> 0,95 (0,51; 1,77); p = 0,8641 <sup>3</sup>
Data odcięcia danych: 09.03.2023						
ITT ( <i>Kristeleit 2024</i> )	ocena badacza	207/427 (48,5%)	36,0	59/111 (53,2%)	26,8	0,84 (0,63; 1,13); p = 0,2441‡
HRD ( <i>Kristeleit 2024</i> )	ocena badacza	71/185 (38,4%)	NO	20/49 (40,8%)	39,9	0,75 (0,46; 1,24); p = 0,2682‡
tBRCA‡	ocena badacza	27/91 (29,7%)	NO	9/24 (37,5%)	NO	0,73 (0,34; 1,54); p = 0,4045
non-tBRCA LOH <sup>high</sup> ‡	ocena badacza	44/84 (46,8%)	39,0	11/25 (44,0%)	NO	0,83 (0,43; 1,60); p = 0,5855

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
		n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
non-tBRCA LOH <sup>low</sup> ‡	ocena badacza	109/189 (57,7%)	24,4	33/49 (67,3%)	20,0	0,77 (0,52; 1,14); p = 0,1918
non-tBRCA LOH <sup>unk-nown</sup> ‡	ocena badacza	27/53 (50,9%)	29,0	6/13 (46,2%)	NO	1,05 (0,44; 2,50); p = 0,9158

‡ dane z materiałów *EPAR 2023*;

1 z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: status HRD, status choroby po CTH i czasu operacji;

2 z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: status HRD i czasu operacji;

3 z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.

Na etapie analizy wykonanej w momencie pierwszego odcięcia danych (23 marca 2022 roku) oraz w uaktualnionej analizie (odcięcie danych w marcu 2023 roku) nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. W momencie najbardziej aktualnej analizy (odcięcie 9 marca 2023 roku), wyniki w populacji ITT (HR = 0,84 [95% CI: 0,63; 1,13]; p = 0,2441) i HRD (HR = 0,75 [95% CI: 0,46; 1,24]; p = 0,2682) liczbowo wskazywały na korzyść rukaparybu, różnice nie przekroczyły jednak znamienności statystycznej.

#### 5.4.6 Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe

Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe skuteczności oceniano w populacjach ITT i HRD, w tym: czas wolny od chemioterapii (CFI, z ang. *chemotherapy-free interval*), czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST, z ang. *time to first subsequent anticancer treatment*), czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST, z ang. *time to second subsequent anticancer treatment*) i czas do zakończenia leczenia (TDT, z ang. *time to discontinuation of treatment*). Dane dla tych punktów końcowych były cenzorowane w momencie daty zbierania danych, tj. 23 marca 2022 r. cenzorowaniu podlegało: dla CFI 43,7% w populacji ITT; 53,8% w populacji HRD, dla TFST 43,7% w populacji ITT; 53,8% w populacji HRD i dla TSST 60,8% w populacji ITT; 70,5 % w populacji HRD.

Wyniki punktów końcowych dotyczących skuteczności po progresji nie zostały jeszcze opublikowane w ramach publikacji w czasopiśmie, a dane prezentowane w tabeli poniżej pochodzą z materiałów zamieszczonych na stronie EMA (*EPAR 2023*), a dodatkowe dane pochodzą nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Podmiot Odpowiedzialny (*pharma&2024*).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 29. Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Punkt końcowy	Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)	
			N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]		
Data odcięcia danych: 23.03.2022								
CFI	ITT ‡	badacza	427	25,4	111	13,7	0,52 (0,40; 0,67) <sup>1</sup> ;	
							0,51 (0,40; 0,67); p ≤ 0,0001 <sup>3</sup>	
			HRD ‡	185	32,3 (27,7; NO)	49	26,2 (11,8; 28,3)	0,47 (0,30; 0,72); p < 0,0006 <sup>2</sup>
TFST	ITT	badacza	427	23,7 (19,7; 27,7) ‡	111	12,1 (10,1; 16,1) ‡	0,46 (0,29; 0,71); p = 0,0005 <sup>3</sup>	
			HRD ‡	185	31,1 (26,0; NO)	49	15,1 (10,3; 26,7)	0,47 (0,30; 0,72); p = 0,0006
TSST	ITT ‡	badacza	427	37,5 (30,6; NO)	111	26,5 (20,5; 30,9)	0,65 (0,48; 0,89); p = 0,0073	
			HRD ‡	185	NO	49	NO	0,65 (0,37; 1,14); p = 0,1341
TDT	ITT ‡	badacza	427	14,7 (12,1; 17,5)	111	9,9 (7,6; 12,1)	0,71 (0,56; 0,89); p = 0,0028	
			HRD ‡	185	23,6 (18,4; 24,8)	49	12,5 (8,6; 18,5)	0,64 (0,44; 0,91), p = 0,0140
Data odcięcia danych: 09.03.2023 ‡								
CFI	ITT	badacza	242/427 (56,7%)	25,6	84/111 (75,7%)	14,0	0,52 (0,41; 0,67); p ≤ 0,0001	
			HRD	87/185 (47,0%)	43,3	32/49 (65,3%)	16,2	0,47 (0,31; 0,71); p = 0,0003
			tBRCA	33/91 (36,3%)	NO	14/24 (58,3%)	26,7	0,45 (0,24; 0,84); p = 0,0121
			non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	54/94 (57,4%)	28,0	18/25 (72,0%)	13,5	0,54 (0,32; 0,93); p = 0,0253
			non-tBRCA LOH <sup>low</sup>	122/189 (64,6%)	18,8	41/49 (83,7%)	11,7	0,56 (0,39; 0,80); p = 0,0013
			non-tBRCA LOH <sup>unknown</sup>	33/53 (62,3%)	20,4	11/13 (84,6%)	14,2	0,53 (0,27; 1,05); p = 0,0690
			Non-tBRCA	209/336 (62,2%)	20,3	70/87 (80,5%)	12,2	0,55 (0,42; 0,73); p ≤ 0,0001
TFST	ITT (Kristeleit 2024)	badacza	248/427 (58,1%) ‡	23,3	85/111 (76,6%) ‡	12,1	0,52 (0,40; 0,67); p ≤ 0,0001 ‡	

## Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Punkt końcowy	Populacja	Ocena	RUCA		PBO		HR (95% CI)
			N	Mediana (95% CI) [mies.]	N	Mediana (95% CI) [mies.]	
	HRD ( <i>Kristeleit 2024</i> )		91/185 (49,2%)‡	32,7	32/49 (65,3%)‡	15,1	<b>0,50 (0,33; 0,76); p = 0,0010‡</b>
	tBRCA		37/91 (40,7%)	NO	14/24 (58,3%)	25,7	<b>0,52 (0,28; 0,96); p = 0,0380</b>
	non-tBRCA LOH <sup>high</sup>		54/94 (57,4%)	26,1	18/25 (72,0%)	12,0	<b>0,55 (0,33; 0,95); p = 0,0303</b>
	non-tBRCA LOH <sup>low</sup>		124/189 (65,6%)	16,2	41/49 (83,7%)	10,4	<b>0,56 (0,40; 0,80); p = 0,0014</b>
	non-tBRCA LOH <sup>unknown</sup>		33/53 (62,3%)	19,4	12/13 (92,3%)	12,0	<b>0,45 (0,23; 0,88); p = 0,0193</b>
	Non-tBRCA		211/336 (62,8%)	18,5	71/87 (81,6%)	10,7	<b>0,55 (0,42; 0,72); p ≤ 0,0001</b>
TSST	ITT		199/427 (46,6%)	37,9	63/111 (56,8%)	24,9	<b>0,72 (0,54; 0,97); p = 0,0279</b>
	HRD		67/185 (36,2%)	NO	21/49 (42,9%)	40,4	0,67 (0,41; 1,09); p = 0,1048
	tBRCA		24/91 (26,4%)	NO	9/24 (37,5%)	NO	0,64 (0,30; 1,38); p = 0,2552
	non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	badacza	43/94 (45,7%)	36,9	12/25 (48,0%)	290	0,70 (0,37; 1,33); p = 0,2796
	non-tBRCA LOH <sup>low</sup>		105/189 (55,6%)	27,7	36/49 (73,5%)	21,4	<b>0,64 (0,44; 0,94); p = 0,0231</b>
	non-tBRCA LOH <sup>unknown</sup>		27/53 (50,9%)	35,1	6/13 (46,2%)	31,0	1,02 (0,43; 2,42); p = 0,9699
	Non-tBRCA		175/336 (52,1%)	31,8	54/87 (62,1%)	23,6	<b>0,70 (0,52; 0,95); p = 0,0237</b>
	ITT		425/427 (99,5%)	14,7	110/111 (99,1%)	9,9	<b>0,74 (0,60; 0,92); p = 0,0076</b>
TDT	HRD		184/185 (99,5%)	23,4	48/49 (98,0%)	12,5	<b>0,64 (0,46; 0,89); p = 0,0074</b>
	tBRCA		91/91 (100,0%)	24,8	23/24 (95,8%)	15,3	0,71 (0,45; 1,13); p = 0,1526
	non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	badacza	93/94 (98,9%)	14,3	25/25 (100,0%)	9,8	<b>0,59 (0,38; 0,93); p = 0,0224</b>
	non-tBRCA LOH <sup>low</sup>		189/189 (100,0%)	10,3	49/49 (100,0%)	8,0	0,79 (0,58; 1,09); p = 0,1470
	non-tBRCA LOH <sup>unknown</sup>		52/53 (98,1%)	12,1	13/13 (100,0%)	9,9	0,70 (0,38; 1,28); p = 0,2474
	Non-tBRCA		334/336 (99,4%)	12,0	87/87 (100,0%)	9,2	<b>0,73 (0,57; 0,92); p = 0,0085</b>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

‡ dane z materiałów *EPAR 2023*

1 z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: status HRD, status choroby po CTH i czasu operacji;

2 z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: status HRD i czasu operacji;

3 z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.

W porównaniu z pacjentkami przydzielonymi losowo do grupy placebo, pacjentki z grupy rukaparybu miały istotnie dłuższy czas wolny od chemioterapii (CFI), czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST) i czas do zakończenia leczenia (TDT) zarówno w populacji ITT, jak i HRD (wszystkie  $p \leq 0,01$ ). TSST był również istotnie dłuższy w grupie rukaparybu niż w grupie placebo w populacji ITT (37,9 miesiąca vs 24,9 miesiąca; HR: 0,72 [95% CI: 0,54; 0,97];  $p = 0,0279$ ), a w podgrupie HRD wyniki TSST wykazywały na korzyść rukaparybu, ale nie przekroczyły progu istotności statystycznej, HR = 0,67 (95% CI: 0,41; 1,09);  $p = 0,1048$ . Wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie deficytu rekombinacji homologicznej również wskazywały na korzyść rukaparybu – mediany czasu do zdarzenia dla poszczególnych punktów końcowych były dłuższe w grupie rukaparybu niż placebo, jednak ze względu na wielkość grup nie zawsze udało się wykazać istotne statystycznie różnice HR między grupami.

#### 5.4.7 Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)

Ocenę jakości życia wykonywano na podstawie wyników punktów ocenianych przez pacjentki, za pomocą zwalidowanych skal i kwestionariuszy, TOI FACT-O i EQ-5D-5L. Wyniki oceny jakości życia pochodzą z materiałów *EPAR 2023*.

Skala **TOI FACT-O** opiera się na kwestionariuszu składającym się z 26 pozycji, obejmującym samopoczucie fizyczne (7 pozycji), samopoczucie funkcjonalne (7 pozycji) oraz podskalę raka jajnika. Całkowity wynik kształtuje się od 0 (najgorsza jakość życia) do 112 (najlepsza jakość życia).

Wskaźniki odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu wyniosły około 90% w każdej grupie terapeutycznej w ciągu pierwszych 12 miesięcy.

W populacji ITT wynik TOI FACT-O w chwili włączenia był podobny w obu ramionach leczenia, średni wynik wynosił 76,4 (SD: 12,54) dla ramienia rukaparybu i 74,9 (SD: 13,79) dla ramienia placebo. Z wyjątkiem cyklu 2, nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą rukaparyb i placebo pod względem zmiany wyniku TOI FACT-O w stosunku do wartości wyjściowych. Średnie wyniki TOI kształtowały się w zakresie od 72,7 (SD: 13,50) do 78,9 (SD: 11,69) punktów dla grupy rukaparybu i od 72,4 (SD: 15,36) do 79,1 (SD: 7,19) dla placebo. Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowej wyniosły od -3,6 (SD: 10,48) do 3,1 (SD: 11,52) dla rukaparybu i od -1,3 (SD: 9,22) do 5,5 (SD: 8,57) dla placebo. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian ( $\geq 10$  punktów) w stosunku do wartości

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

wyjściowych w grupie rukaiarybu i placebo. Podano informację, że wyniki zaobserwowane w populacji HRD były podobne do wyników w populacji ITT.

Tabela 30. HRQoL, zmiana wyniku TOI FACT-O; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO (EPAR 2023).

Populacja	Ocena	RUCA					PBO			MD (95% CI)
		N	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	Śr. zmiana (SD)	N	Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	Śr. zmiana (SD)	
ITT	pacjenta	427	76,4 (12,54)	72,7 (13,50) do 78,9 (11,69)	-3,6 (10,48) do 3,1 (11,52)	111	74,9 (13,79)	72,4 (15,36) do 79,1 (7,19)	-1,3 (9,22) do 5,5 (8,57)	bd.

Skala **EQ-5D-5L** obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, autonomia osobista, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy wymiar ma trzy poziomy odpowiedzi (brak problemów, łagodne/umiarkowane problemy, skrajne problemy). Na podstawie odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu uzyskuje się następnie pojedynczy wynik oceny stanu zdrowia. Dodatkowo kwestionariusz EQ-5D zawiera ocenę jakości życia ocenianą za pomocą wizualnej skali analogowej, w której pacjenci mogą ocenić postrzegany stan zdrowia (VAS EQ) w skali od 0 (najgorszy możliwy stan) do 100 (najlepszy możliwy stan).

W ciągu pierwszych 12 miesięcy częstość odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu wyniosła około 90% w każdym ramieniu leczenia. W populacji ITT w momencie włączenia do badania wyniki były podobne w grupach otrzymujących rukaiaryb i placebo, w skali EQ-5D-5L wyniosły odpowiednio 0,86 (SD: 0,151) vs 0,83 (SD: 0,207). W trakcie leczenia średnie wyniki kształtowały się w zakresie od 0,83 (SD: 0,183) do 0,87 (SD: 0,153) dla rukaiarybu i od 0,79 (SD: 0,210) do 0,90 (SD: 0,112) dla placebo. Średnie zmiany wyniku w stosunku do wartości początkowej wyniosły dla rukaiarybu od -0,04 (SD: 0,186) do 0,02 (SD: 0,137) i dla placebo od -0,03 (SD: 0,175) do 0,05 (SD: 0,185). Analizy indeksu EQ-5D-5L przeprowadzono zarówno w oparciu o normy populacyjne Stanów Zjednoczonych, jak i Wielkiej Brytanii, a wyniki obu analiz były podobne dla populacji ITT.

Również w przypadku analizy EQ-5D-5L VAS zarówno wartości początkowe (79,6 [SD: 14,38] vs 78,7 [SD: 16,39], RUCA vs PBO), jak i wartości w trakcie leczenia były podobne pomiędzy grupami. W trakcie leczenia średnie wyniki kształtowały się w zakresie od 76,0 (SD: 17,77) do 83,6 (SD: 11,05) dla rukaiarybu i od 74,4 (SD: 17,69) do 80,5 (SD: 10,92) dla placebo. W trakcie leczenia nie zaobserwowano istotnych statystycznie zmian wyniku w stosunku do wartości wyjściowych w grupach otrzymujących rukaiaryb i placebo, które kształtowały się w zakresie od -3,8 (SD: 17,12) do 3,7 (SD: 12,85) dla rukaiarybu i od

#### Rubrica (rukaiaryb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



-4,4 (SD: 18,80) do 3,7 (SD: 15,72) dla placebo, co wskazuje na brak dodatkowego wpływu na jakość życia pacjentów.

Wyniki raportowane w populacji HRD były podobne do wyników w populacji ITT.

Tabela 31. HRQoL, zmiana wyniku TOI FACT-O; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO* (EPAR 2023).

Populacja	Ocena	N	RUCA			N	PBO			MD (95% CI)
			Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	Śr. zmiana (SD)		Śr. wart. pocz. (SD)	Śr. wart. końc. (SD)	Śr. zmiana (SD)	
EQ-5D-5L										
ITT	pacjenta	427	odpowiednio 0,86 (SD: 0,151)	0,83 (SD: 0,183) do 0,87 (SD: 0,153)	-0,04 (SD: 0,186) do 0,02 (SD: 0,137)	111	0,83 (SD: 0,207)	0,79 (SD: 0,210) do 0,90 (SD: 0,112)	-0,03 (SD: 0,175) do 0,05 (SD: 0,185)	bd.
EQ-5D-5L VAS										
ITT	pacjenta	427	79,6 (14,38)	76,0 (17,77) do 83,6 (11,05)	-3,8 (17,12) do 3,7 (12,85)	111	78,7 (16,39)	74,4 (17,69) do 80,5 (10,92)	-4,4 (18,80) do 3,7 (15,72)	bd.

## 5.5 Bezpieczeństwo

Populacja bezpieczeństwa w badaniu *ATHENA-MONO* obejmowała odpowiednio 425 pacjentów i 110 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rukaparybu lub placebo. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 14,7 (zakres: 0,1-32,7) miesięcy w grupie rukaparybu i 9,9 (zakres: 0,9-25,9) miesięcy w grupie placebo. Mediana intensywności dawki wyniosła 0,88 (IQR: 0,680; 0,995) w grupie rukaparybu i 1,00 (IQR: 0,970; 1000) w grupie placebo.

### 5.5.1 Zdarzenia niepożądane ogółem – ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono częstość zdarzeń raportowanych u pacjentek w badaniu *ATHENA-MONO* w podziale na ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką. Dane pochodzą z publikacji *Monk 2022* oraz materiałów *EPAR 2023*.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 32. Częstość występowania AEs – ogólne kategorie zdarzeń; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Kategoria TEAEs	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 TEAE	411/425 (96,7%)	102/110 (92,7%)	1,04 (0,99; 1,10) p = 0,1358	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1293
TEAEs związane z leczeniem‡	391/425 (92,0%)	75/110 (68,2%)	<b>1,35 (1,18; 1,54)</b> p < 0,0001	<b>0,24 (0,15; 0,33)</b> NNH = 5 (4; 7) p < 0,0001
TEAEs ≥3 stopnia	257/425 (60,5%)	25/110 (22,7%)	<b>2,66 (1,87; 3,79)</b> p < 0,0001	<b>0,38 (0,29; 0,47)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
TEAEs ≥3 stopnia związane z leczeniem‡	208/425 (48,9%)	5/110 (4,5%)	<b>10,77 (4,55; 25,49)</b> p < 0,0001	<b>0,44 (0,38; 0,51)</b> NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
SAEs‡	90/425 (21,2%)	7/110 (6,4%)	<b>3,33 (1,59; 6,97)</b> p = 0,0014	<b>0,15 (0,09; 0,21)</b> NNH = 7 (5; 12) p < 0,0001
SAEs związane z leczeniem‡	34/425 (8,0%)	1/110 (0,9%)	<b>8,80 (1,22; 63,58)</b> p = 0,0311	<b>0,07 (0,04; 0,10)</b> NNH = 15 (10; 26) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki	271/425 (63,8%)	24/110 (21,8%)	<b>2,92 (2,04; 4,19)</b> p < 0,0001	<b>0,42 (0,33; 0,51)</b> NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki związane z leczeniem‡	245/425 (57,6%)	12/110 (10,9%)	<b>5,28 (3,08; 9,07)</b> p < 0,0001	<b>0,47 (0,39; 0,54)</b> NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	258/425 (60,7%)	22/110 (20,0%)	<b>3,04 (2,07; 4,45)</b> p < 0,0001	<b>0,41 (0,32; 0,50)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia związane z leczeniem‡	230/425 (54,1%)	10/110 (9,1%)	<b>5,95 (3,28; 10,82)</b> p < 0,0001	<b>0,45 (0,38; 0,52)</b> NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	210/425 (49,4%)	9/110 (8,2%)	<b>6,04 (3,21; 11,38)</b> p < 0,0001	<b>0,41 (0,34; 0,48)</b> NNH = 3 (3; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do redukcji dawki związane z leczeniem‡	203/425 (47,8%)	9/110 (8,2%)	<b>5,84 (3,10; 11,00)</b> p < 0,0001	<b>0,40 (0,33; 0,47)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	50/425 (11,8%)	6/110 (5,5%)	2,16 (0,95; 4,90) p = 0,0663	<b>0,06 (0,01; 0,12)</b> NNH = 16 (9; 93) p = 0,0181
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia związane z leczeniem‡	40/425 (9,4%)	4/110 (3,6%)	2,59 (0,95; 7,08) p = 0,0640	<b>0,06 (0,01; 0,10)</b> NNH = 18 (10; 77) p = 0,0113

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Kategoria TEAEs	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki i/lub zakończenia leczenia‡	285/425 (67,1%)	24/110 (21,8%)	<b>3,07 (2,14; 4,41)</b> p < 0,0001	<b>0,45 (0,36; 0,54)</b> NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki i/lub zakończenia leczenia związane z leczeniem‡	254/425 (59,8%)	12/110 (10,9%)	<b>5,48 (3,19; 9,40)</b> p < 0,0001	<b>0,49 (0,41; 0,56)</b> NNH = 3 (2; 3) p < 0,0001
TEAEs prowadzące do zgonu	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223
TEAEs prowadzące do zgonu związane z leczeniem‡	0/425	0/110	–	–

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

‡ dane z EPAR 2023.

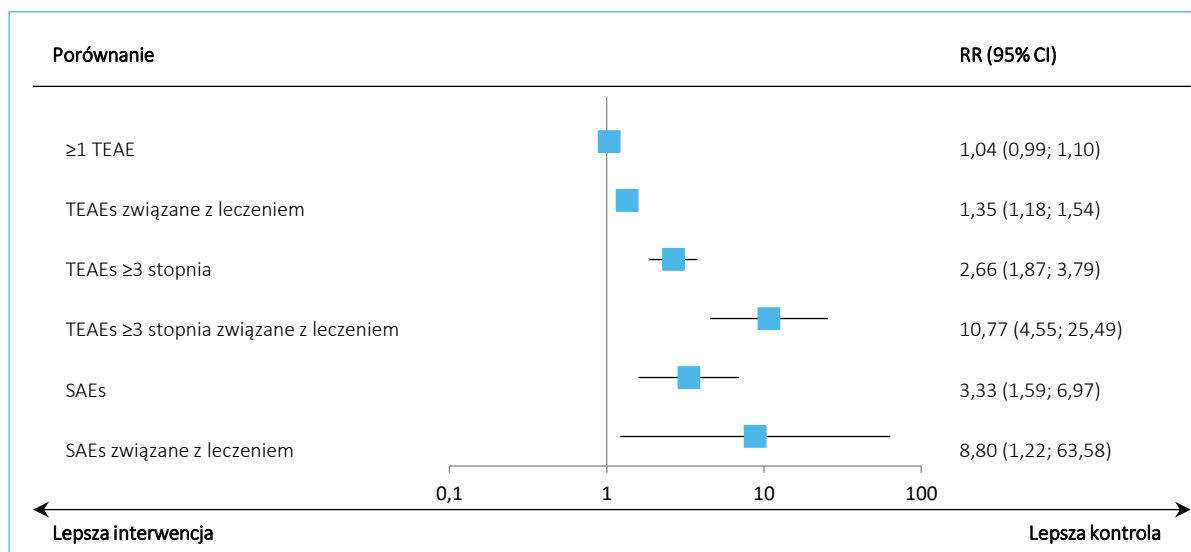
Ogółem, zdarzenia niepożądane wystąpiły w trakcie leczenia prawie u wszystkich pacjentek – u 96,7% chorych z grupy rukaparybu i 92,7% z grupy placebo. Spośród nich, za związane ze stosowanym leczeniem uznano AE u 92,0% chorych w grupie RUCA i 68,2% chorych w grupie PBO. Ryzyko wystąpienia TEAEs związanych z leczeniem było istotnie statystycznie większe w grupie RUCA względem PBO, RR = 1,35 (95% CI: 1,18; 1,54), NNH = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001. Również TEAEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia, także te związane z leczeniem, występowały istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA niż PBO, 60,5% vs 22,7%, RB = 2,66 (95% CI: 1,87; 3,79), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001 dla TEAEs ≥3 stopnia i 48,9% vs 4,5%, RB = 10,77 (95% CI: 4,55; 25,49), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001 dla TEAEs ≥3 stopnia związanych z leczeniem. Ciężkie AEs (SAEs) raportowano u 21,2% chorych w grupie RUCA i 6,4% w grupie PBO. Ryzyko ich wystąpienia było znamienne statystycznie większe w grupie RUCA względem PBO, RR = 3,33 (95% CI: 1,59; 6,97), NNH = 7 (95% CI: 5; 12), p = 0,0014. Wyniki były istotne statystycznie również dla SAEs związanych z leczeniem, 8,0% vs 0,9%, RR = 8,80 (95% CI: 1,22; 63,58), NNH = 15 (95% CI: 10; 26), p = 0,0311.

W grupie rukaparybu istotnie częściej występowały TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i redukcji dawki, również uznane za związane z leczeniem. TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia, także związane z leczeniem, występowały częściej w grupie RUCA względem PBO, ale wynik nie był istotny statystycznie. W badaniu odnotowano 2 (0,5%) zgony w grupie RUCA wynikające z raportowanych TEAEs, żaden z nich nie uznano za związany z leczeniem. W grupie PBO nie raportowano takich zgonów, a oszacowane ryzyko ich wystąpienia nie różniło się statystycznie znamienne między grupami.

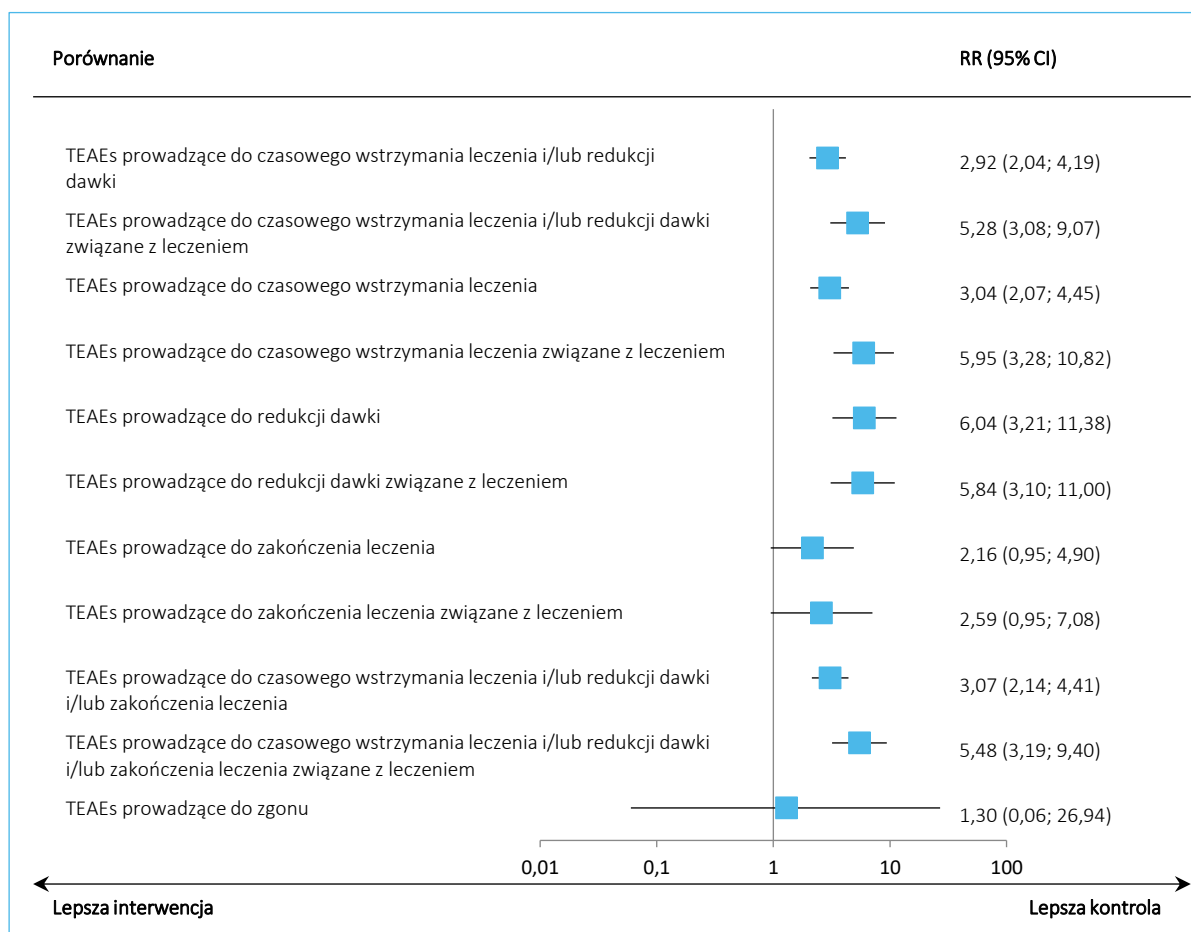
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 5. Ryzyko względne wystąpienia AEs – ogólne kategorie zdarzeń; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.



Wykres 6. Ryzyko względne wystąpienia AEs prowadzących do modyfikacji (wstrzymania, redukcji) lub zakończenia leczenia; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.



#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W doniesieniu konferencyjnym *O'Malley 2024* przedstawiono końcowe wyniki oceny bezpieczeństwa, w momencie odciążenia danych 9 czerwca 2023 roku. W stosunku do analizy przedstawionej w publikacji *Monk 2022*, nie odnotowano zmian w liczbie pacjentów doświadczających jakichkolwiek TEAEs oraz TEAEs prowadzących do przerwania, czasowego wstrzymania leczenia lub redukcji dawki leku. Jedynie w przypadku TEAEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, odnotowano jeden dodatkowy przypadek w stosunku do poprzedniej analizy, w grupie placebo: 25/110 (22,7%) chorych raportowano w okresie z odciążeniem do 23 marca 2022 roku (*Monk 2022*), natomiast w dłuższym okresie (odciążenie 9 marca 2023 roku) raportowano 26/110 (23,6%) pacjentów.

### 5.5.2 Zdarzenia niepożądane ogółem – poszczególne zdarzenia niepożądane bez względu na nasilenie

W tabeli poniżej zaprezentowano najczęstsze TEAEs, raportowane u przynajmniej 10% pacjentek w którejkolwiek z grup. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 33. Częstość występowania AEs – poszczególne zdarzenia bez względu na nasilenie; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥1 TEAE	411/425 (96,7%)	102/110 (92,7%)	1,04 (0,99; 1,10) p = 0,1358	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1293
Nudności	239/425 (56,2%)	33/110 (30,0%)	<b>1,87 (1,39; 2,52)</b> p < 0,0001	<b>0,26 (0,16; 0,36)</b> NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Astenia/zmęczenie	237/425 (55,8%)	41/110 (37,3%)	<b>1,50 (1,16; 1,93)</b> p = 0,0021	<b>0,18 (0,08; 0,29)</b> NNH = 6 (4; 13) p = 0,0004
Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny	198/425 (46,6%)	10/110 (9,1%)	<b>5,12 (2,81; 9,33)</b> p < 0,0001	<b>0,37 (0,30; 0,45)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Zwiększona aktywność ALT/AST	181/425 (42,6%)	9/110 (8,2%)	<b>5,21 (2,76; 9,83)</b> p < 0,0001	<b>0,34 (0,27; 0,41)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów	118/425 (27,8%)	8/110 (7,3%)	<b>3,82 (1,93; 7,57)</b> p = 0,0001	<b>0,20 (0,14; 0,27)</b> NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Ból brzucha	106/425 (24,9%)	31/110 (28,2%)	0,89 (0,63; 1,24) p = 0,4824	-0,03 (-0,13; 0,06) p = 0,4974
Biegunka	102/425 (24,0%)	23/110 (20,9%)	1,15 (0,77; 1,71) p = 0,5003	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,4820

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* NNH = ; p
Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi	101/425 (23,8%)	1/110 (0,9%)	<b>26,14 (3,69; 185,30)</b> p = 0,0011	<b>0,23 (0,18; 0,27)</b> NNH = 5 (4; 6) p < 0,0001
Wymioty	100/425 (23,5%)	13/110 (11,8%)	<b>1,99 (1,16; 3,41)</b> p = 0,0122	<b>0,12 (0,04; 0,19)</b> NNH = 9 (6; 23) p = 0,0016
Zaburzenia smaku	90/425 (21,2%)	6/110 (5,5%)	<b>3,88 (1,75; 8,63)</b> p = 0,0009	<b>0,16 (0,10; 0,21)</b> NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Ból stawów	86/425 (20,2%)	25/110 (22,7%)	0,89 (0,60; 1,32) p = 0,5623	-0,02 (-0,11; 0,06) p = 0,5751
Ból głowy	85/425 (20,0%)	16/110 (14,6%)	1,38 (0,84; 2,25) p = 0,2039	0,05 (-0,02; 0,13) p = 0,1599
Zaparcia	82/425 (19,3%)	17/110 (15,5%)	1,25 (0,77; 2,01) p = 0,3633	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3301
Zmniejszony apetyt	76/425 (17,9%)	16/110 (14,6%)	1,23 (0,75; 2,02) p = 0,4150	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3850
Świąd	69/425 (16,2%)	11/110 (10,0%)	1,62 (0,89; 2,96) p = 0,1139	0,06 (0,00; 0,13) p = 0,0646
Wysypka	61/425 (14,4%)	8/110 (7,3%)	1,97 (0,97; 4,00) p = 0,0593	<b>0,07 (0,01; 0,13)</b> NNH = 15 (8; 84) p = 0,0184
Bezsenna	59/425 (13,9%)	8/110 (7,3%)	1,91 (0,94; 3,87) p = 0,0735	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> NNH = 16 (9; 134) p = 0,0271
Zawroty głowy	57/425 (13,4%)	9/110 (8,2%)	1,64 (0,84; 3,21) p = 0,1489	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0908
Bóle mięśni	53/425 (12,5%)	10/110 (9,1%)	1,37 (0,72; 2,61) p = 0,3348	0,03 (-0,03; 0,10) p = 0,2871
Kaszel	52/425 (12,2%)	11/110 (10,0%)	1,22 (0,66; 2,26) p = 0,5208	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,4946
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	47/425 (11,1%)	6/110 (5,5%)	2,03 (0,89; 4,62) p = 0,0925	<b>0,06 (0,00; 0,11)</b> NNH = 18 (10; 240) p = 0,0342
Duszność	45/425 (10,6%)	12/110 (10,9%)	0,97 (0,53; 1,77) p = 0,9225	0,00 (-0,07; 0,06) p = 0,9232
Gorączka	43/425 (10,1%)	6/110 (5,5%)	1,85 (0,81; 4,25) p = 0,1436	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0743
Wzdęcie brzucha	42/425 (9,9%)	14/110 (12,7%)	0,78 (0,44; 1,37) p = 0,3821	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4152
Ból pleców	42/425 (9,9%)	13/110 (11,8%)	0,84 (0,47; 1,50) p = 0,5494	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5693

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obrzęk obwodowy	33/425 (7,8%)	12/110 (10,9%)	0,71 (0,38; 1,33) p = 0,2875	-0,03 (-0,10; 0,03) p = 0,3323

Ogółem większość TEAEs występowała częściej u chorych leczonych rukaparybem niż placebo, czego można było się spodziewać w porównaniu aktywnej substancji względem placebo. Najczęstszymi TEAEs raportowanymi w grupie RUCA były nudności (56,2% vs 30,0%, odpowiednio dla RUCA vs PBO), astenia/zmęczenie (55,8% vs 37,3%), oraz niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny (46,6% vs 9,1%) i zwiększona aktywność ALT/AST (42,6% vs 8,2%), wszystkie z nich występujące istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO.

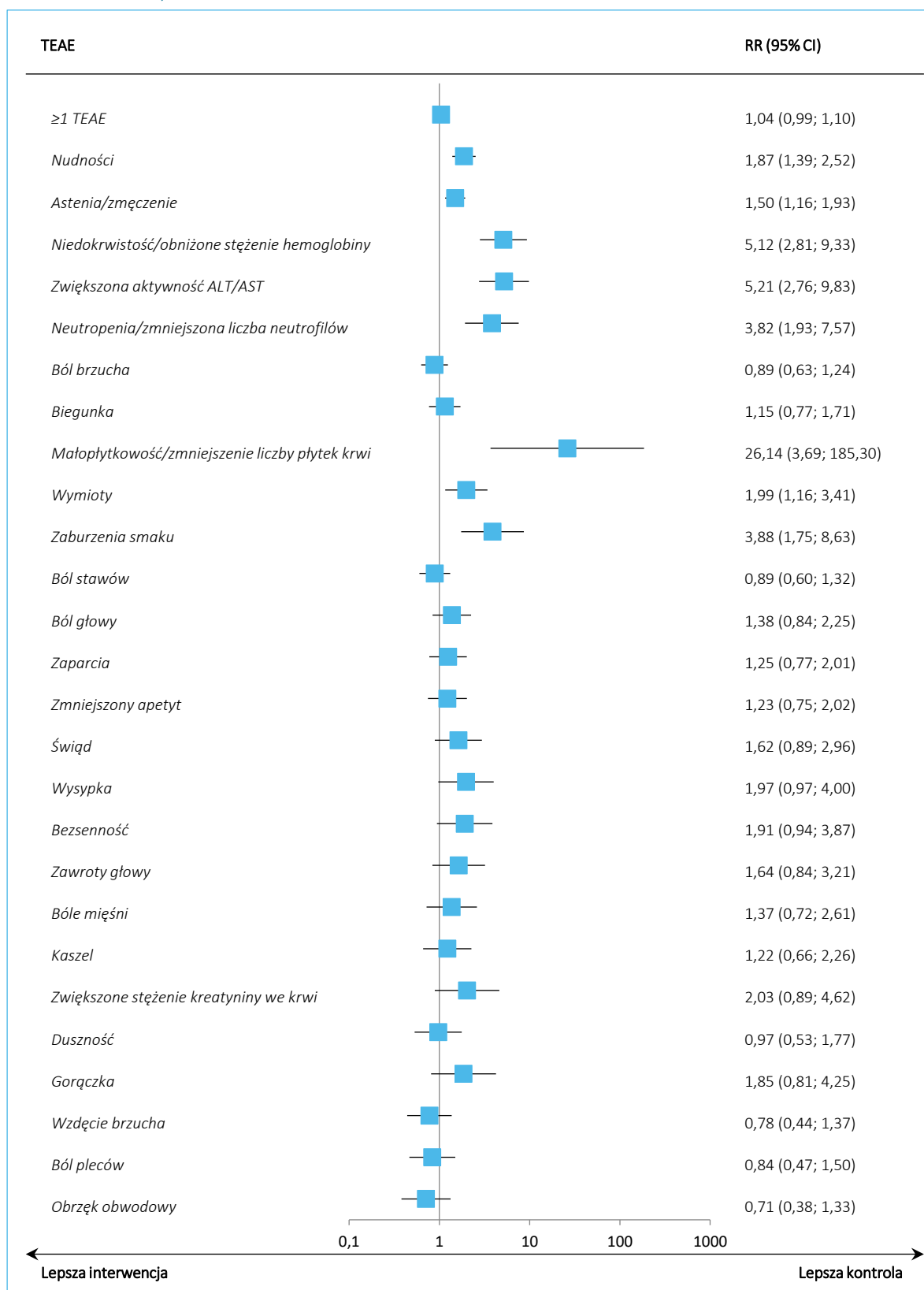
TEAEs występującymi z większą częstością u chorych leczonych rukaparybem niż placebo były:

- Nudności: 56,2% vs 30,0%, RR = 1,87 (95% CI: 1,39; 2,52), NNH = 4 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001;
- Astenia/zmęczenie: 55,8% vs 37,3%, RR = 1,50 (95% CI: 1,16; 1,93), NNH = 6 (95% CI: 4; 13), p = 0,0021;
- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 46,6% vs 9,1%, RR = 5,12 (95% CI: 2,81; 9,33), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;
- Zwiększona aktywność ALT/AST: 42,6% vs 8,2%, RR = 5,21 (95% CI: 2,76; 9,83), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;
- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 27,8% vs 7,3%, RR = 3,82 (95% CI: 1,93; 7,57), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), p = 0,0001;
- Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi: 23,8% vs 0,9%, RR = 26,14 (95% CI: 3,69; 185,30), NNH = 5 (95% CI: 4; 6), p = 0,0011;
- Wymioty: 23,5% vs 11,8%, RR = 1,99 (95% CI: 1,16; 3,41), NNH = 9 (95% CI: 6; 23), p = 0,0122;
- Zaburzenia smaku: 21,2% vs 5,5%, RR = 3,88 (95% CI: 1,75; 8,63), NNH = 7 (95% CI: 5; 11), p = 0,0009.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 7. Ryzyko względne wystąpienia AEs – poszczególne zdarzenia bez względu na nasilenie; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.



#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



### 5.5.3 Zdarzenia niepożądane o nasileniu $\geq 3$ stopnia

W tabeli poniżej przedstawiono TEAEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 34. Częstość występowania AEs – zdarzenia niepożądane o nasileniu  $\geq 3$  stopnia; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs $\geq 3$ stopnia	257/425 (60,5%)	25/110 (22,7%)	<b>2,66 (1,87; 3,79)</b> p < 0,0001	<b>0,38 (0,29; 0,47)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Nudności	8/425 (1,9%)	0/110 (0,0%)	4,43 (0,26; 76,16) p = 0,3051	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH = 54 (28; 1625) p = 0,0427
Astenia/zmęczenie	21/425 (4,9%)	1/110 (0,9%)	5,44 (0,74; 39,97) p = 0,0963	<b>0,04 (0,01; 0,07)</b> NNH = 25 (15; 77) p = 0,0037
Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny	122/425 (28,7%)	0/110 (0,0%)	<b>63,84 (4,00; 1018,35)</b> p = 0,0033	<b>0,29 (0,24; 0,33)</b> NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Zwiększona aktywność ALT/AST	45/425 (10,6%)	1/110 (0,9%)	<b>11,65 (1,62; 83,56)</b> p = 0,0146	<b>0,10 (0,06; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów	62/425 (14,6%)	1/110 (0,9%)	<b>16,05 (2,25; 114,44)</b> p = 0,0056	<b>0,14 (0,10; 0,17)</b> NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001
Ból brzucha	2/425 (0,5%)	2/110 (1,8%)	0,26 (0,04; 1,82) p = 0,1740	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3060
Biegunka	6/425 (1,4%)	1/110 (0,9%)	1,55 (0,19; 12,77) p = 0,6822	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6387
Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi	30/425 (7,1%)	0/110 (0,0%)	15,89 (0,98; 257,9%) p = 0,0517	<b>0,07 (0,04; 0,10)</b> NNH = 15 (11; 24) p < 0,0001
Wymioty	6/425 (1,4%)	0/110 (0,0%)	3,39 (0,19; 59,67) p = 0,4046	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1046
Zaburzenia smaku	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Ból stawów	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Ból głowy	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaparcia	0/425 (0,0%)	0/110 (0,0%)	–	–
Zmniejszony apetyt	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223
Świąd	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Wysypka	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Bezsenność	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Zawroty głowy	0/425 (0,0%)	0/110 (0,0%)	–	–
Bóle mięśni	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Kaszel	0/425 (0,0%)	0/110 (0,0%)	–	–
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Duszność	6/425 (1,4%)	0/110 (0,0%)	3,39 (0,19; 59,67) p = 0,4046	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,1046
Gorączka	0/425 (0,0%)	0/110 (0,0%)	–	–
Wzdęcie brzucha	0/425 (0,0%)	0/110 (0,0%)	–	–
Ból pleców	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Obrzęk obwodowy	0/425 (0,0%)	0/110 (0,0%)	–	–

Ogółem TEAEs o nasileniu przynajmniej 3 stopnia występowały częściej u chorych leczonych rukaparybem (czyli substancją aktywną) niż u pacjentek otrzymujących placebo. Statystycznie znamienne częściej w grupie RUCA w porównaniu do PBO raportowano następujące TEAEs o nasileniu  $\geq 3$  stopnia:

- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 28,7% vs 0,0%, RR = 63,84 (95% CI: 4,00; 1018,35), NNT = 4 (95% CI: 4; 5), p = 0,0033;
- Zwiększona aktywność ALT/AST: 10,6% vs 0,9%, RR = 11,65 (95% CI: 1,62; 83,56), NNT = 11 (95% CI: 8; 16), p = 0,0146;
- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 14,6% vs 0,9%, RR = 16,05 (95% CI: 2,25; 114,44), NNT = 8 (95% CI: 6; 11), p = 0,0056.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



### 5.5.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki

W tabeli poniżej zaprezentowano zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 35. Częstość występowania AEs – zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
<b>Czasowe wstrzymanie leczenia</b>				
Jakiegokolwiek TEAEs prowadzące do przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki	258/425 (60,7%)	22/110 (20,0%)	<b>3,04 (2,07; 4,45)</b> p < 0,0001	<b>0,41 (0,32; 0,50)</b> NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny	115/425 (27,1%)	1/110 (0,9%)	<b>29,76 (4,20; 210,73)</b> p = 0,0007	<b>0,26 (0,22; 0,31)</b> NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów	63/425 (14,8%)	1/110 (0,9%)	<b>16,31 (2,29; 116,26)</b> p = 0,0053	<b>0,14 (0,10; 0,18)</b> NNH = 8 (6; 10) p < 0,0001
Astenia/zmęczenie	41/425 (9,7%)	4/110 (3,6%)	2,65 (0,97; 7,25) p = 0,0571	<b>0,06 (0,02; 0,10)</b> NNH = 17 (10; 66) p = 0,0086
Zwiększona aktywność ALT/AST	49/425 (11,5%)	1/110 (0,9%)	<b>12,68 (1,77; 90,83)</b> p = 0,0114	<b>0,11 (0,07; 0,14)</b> NNH = 10 (8; 15) p < 0,0001
Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi	45/425 (10,6%)	1/110 (0,9%)	<b>11,65 (1,62; 83,56)</b> p = 0,0146	<b>0,10 (0,06; 0,13)</b> NNH = 11 (8; 16) p < 0,0001
Nudności	38/425 (8,9%)	1/110 (0,9%)	<b>9,84 (1,37; 70,84)</b> p = 0,0233	<b>0,08 (0,05; 0,11)</b> NNH = 13 (9; 21) p < 0,0001
Wymioty	19/425 (4,5%)	2/110 (1,8%)	2,46 (0,58; 10,40) p = 0,2213	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1018
Zmniejszenie liczby WBC	16/425 (3,8%)	0/110 (0,0%)	8,60 (0,52; 142,21) p = 0,1328	<b>0,04 (0,02; 0,06)</b> NNH = 27 (17; 65) p = 0,0009
Biegunka	16/425 (3,8%)	4/110 (3,6%)	1,04 (0,35; 3,03) p = 0,9496	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9491
Zmniejszony apetyt	7/425 (1,7%)	0/110 (0,0%)	3,91 (0,22; 67,91) p = 0,3494	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0672
Ból głowy	9/425 (2,1%)	0/110 (0,0%)	4,95 (0,29; 84,41) p = 0,2690	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH = 48 (26; 414) p = 0,0269

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia smaku	6/425 (1,4%)	1/110 (0,9%)	1,55 (0,19; 12,77) p = 0,6822	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6387
Duszność	8/425 (1,9%)	1/110 (0,9%)	2,07 (0,26; 16,38) p = 0,4904	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3847
COVID-19	9/425 (2,1%)	0/110 (0,0%)	4,95 (0,29; 84,41) p = 0,2690	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> <b>NNH = 48 (26; 414)</b> <b>p = 0,0269</b>
<b>Redukcja dawki</b>				
Jakiegolwiek TEAEs prowadzące do przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki	210/425 (49,4%)	9/110 (8,2%)	<b>6,04 (3,21; 11,38)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>0,41 (0,34; 0,48)</b> <b>NNH = 3 (3; 3)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny	99/425 (23,3%)	0/110 (0,0%)	<b>51,85 (3,25; 828,24)</b> <b>p = 0,0052</b>	<b>0,23 (0,19; 0,28)</b> <b>NNH = 5 (4; 6)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów	40/425 (9,4%)	2/110 (1,8%)	<b>5,18 (1,27; 21,09)</b> <b>p = 0,0218</b>	<b>0,08 (0,04; 0,11)</b> <b>NNH = 14 (9; 26)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Astenia/zmęczenie	39/425 (9,2%)	6/110 (5,5%)	1,68 (0,73; 3,87) p = 0,2213	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1489
Zwiększona aktywność ALT/AST	32/425 (7,5%)	0/110 (0,0%)	<b>16,94 (1,05; 274,43)</b> <b>p = 0,0465</b>	<b>0,08 (0,05; 0,10)</b> <b>NNH = 14 (10; 22)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi	29/425 (6,8%)	1/110 (0,9%)	<b>7,51 (1,03; 54,49)</b> <b>p = 0,0463</b>	<b>0,06 (0,03; 0,09)</b> <b>NNH = 17 (12; 35)</b> <b>p = 0,0001</b>
Nudności	30/425 (7,1%)	0/110 (0,0%)	15,89 (0,98; 257,9%) p = 0,0517	<b>0,07 (0,04; 0,10)</b> <b>NNH = 15 (11; 24)</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
Wymioty	7/425 (1,7%)	0/110 (0,0%)	3,91 (0,22; 67,91) p = 0,3494	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0672
Zmniejszenie liczby WBC	11/425 (2,6%)	0/110 (0,0%)	5,99 (0,36; 100,92) p = 0,2139	<b>0,03 (0,01; 0,05)</b> <b>NNH = 39 (22; 165)</b> <b>p = 0,0104</b>
Biegunka	5/425 (1,2%)	2/110 (1,8%)	0,65 (0,13; 3,29) p = 0,5999	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6412
Zmniejszony apetyt	7/425 (1,7%)	1/110 (0,9%)	1,81 (0,23; 14,57) p = 0,5764	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5005
Ból głowy	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223
Zaburzenia smaku	7/425 (1,7%)	0/110 (0,0%)	3,91 (0,22; 67,91) p = 0,3494	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0672
Duszność	3/425 (0,7%)	0/110 (0,0%)	1,82 (0,09; 35,05) p = 0,6902	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3602

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
COVID-19	0/425 (0,0%)	0/110 (0,0%)	0,26 (0,01; 13,06) p = 0,5007	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
<b>TEAEs prowadzące do przerwania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki</b>				
Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny	120/425 (28,2%)	1/110 (0,9%)	<b>31,06 (4,39; 219,82)</b> p = 0,0006	<b>0,27 (0,23; 0,32)</b> NNH = 4 (4; 5) p < 0,0001
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów	67/425 (15,8%)	2/110 (1,8%)	<b>8,67 (2,16; 34,84)</b> p = 0,0023	<b>0,14 (0,10; 0,18)</b> NNH = 8 (6; 11) p < 0,0001
Astenia/zmęczenie	56/425 (13,2%)	7/110 (6,4%)	2,07 (0,97; 4,42) p = 0,0596	<b>0,07 (0,01; 0,12)</b> NNH = 15 (9; 82) p = 0,0167
Zwiększona aktywność ALT/AST	53/425 (12,5%)	1/110 (0,9%)	<b>13,72 (1,92; 98,09)</b> p = 0,0091	<b>0,12 (0,08; 0,15)</b> NNH = 9 (7; 13) p < 0,0001
Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi	48/425 (11,3%)	1/110 (0,9%)	<b>12,42 (1,73; 89,01)</b> p = 0,0121	<b>0,10 (0,07; 0,14)</b> NNH = 10 (8; 15) p < 0,0001
Nudności	47/425 (11,1%)	1/110 (0,9%)	<b>12,16 (1,70; 87,19)</b> p = 0,0129	<b>0,10 (0,07; 0,14)</b> NNH = 10 (8; 15) p < 0,0001
Wymioty	20/425 (4,7%)	2/110 (1,8%)	2,59 (0,61; 10,91) p = 0,1950	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0776
Zmniejszenie liczby WBC	18/425 (4,2%)	0/110 (0,0%)	9,64 (0,59; 158,74) p = 0,1129	<b>0,04 (0,02; 0,07)</b> NNH = 24 (16; 52) p = 0,0003
Biegunka	17/425 (4,0%)	5/110 (4,6%)	0,88 (0,33; 2,33) p = 0,7972	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,8043
Zmniejszony apetyt	11/425 (2,6%)	1/110 (0,9%)	2,85 (0,37; 21,82) p = 0,3139	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1577
Ból głowy	10/425 (2,4%)	0/110 (0,0%)	5,47 (0,32; 92,66) p = 0,2390	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH = 43 (24; 236) p = 0,0168
Zaburzenia smaku	9/425 (2,1%)	1/110 (0,9%)	2,33 (0,30; 18,19) p = 0,4200	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2904
Duszność	9/425 (2,1%)	1/110 (0,9%)	2,33 (0,30; 18,19) p = 0,4200	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2904
COVID-19	9/425 (2,1%)	0/110 (0,0%)	4,95 (0,29; 84,41) p = 0,2690	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> NNH = 48 (26; 414) p = 0,0269

Ogółem zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki raportowano częściej u chorych otrzymujących rukaparyb niż placebo. Istotne statystycznie

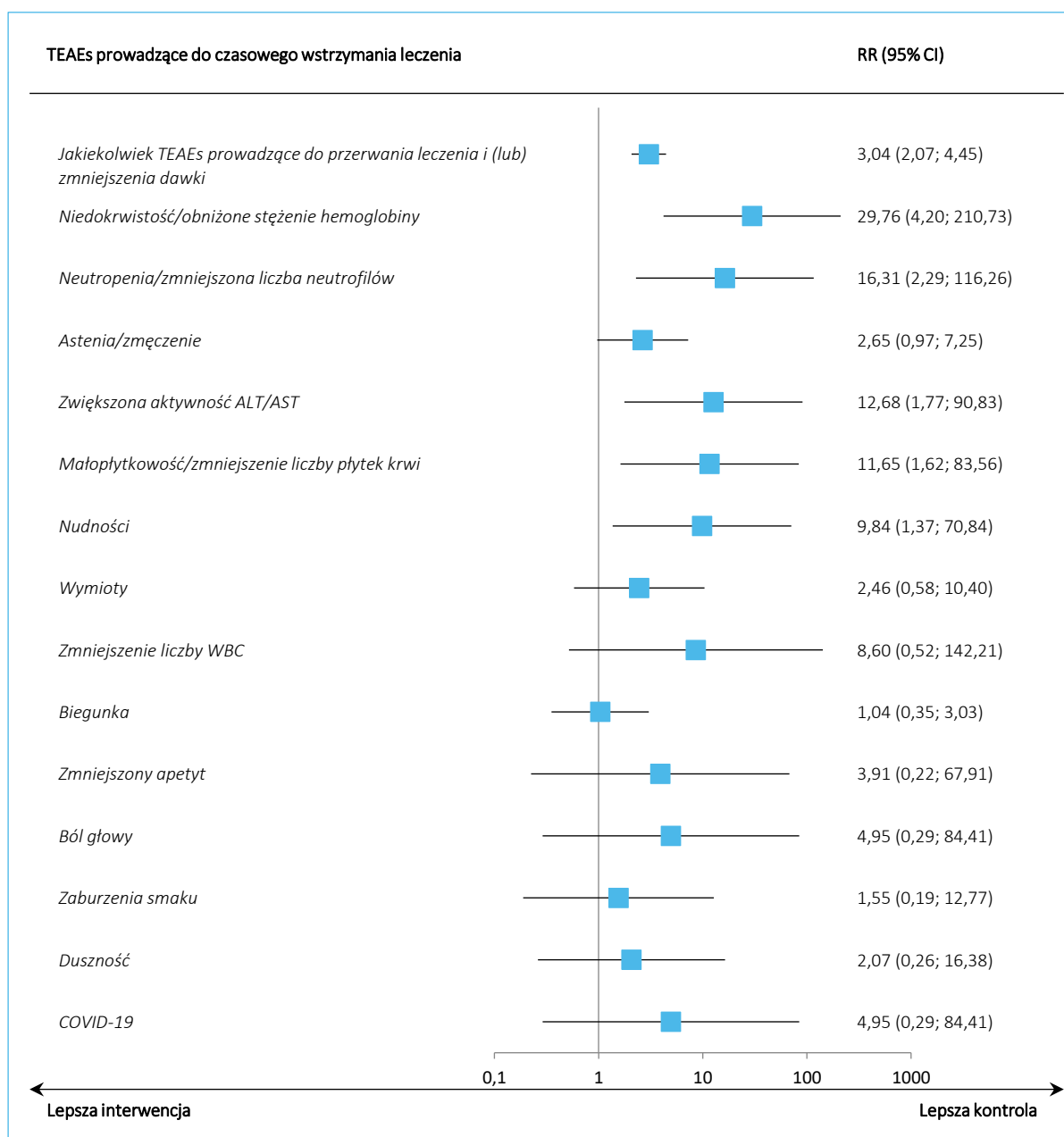
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

różnice między grupami w ryzyku czasowego wstrzymania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki z powodu AEs wykazano dla następujących TEAEs:

- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 28,2% vs 0,9%, RR = 31,06 (95% CI: 4,39; 219,82), NNH = 4 (95% CI: 4; 5), p = 0,0006;
- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 15,8% vs 1,8%, RR = 8,67 (95% CI: 2,16; 34,84), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), p = 0,0023;
- Zwiększona aktywność ALT/AST: 12,5% vs 0,9%, RR = 13,72 (95% CI: 1,92; 98,09), NNH = 9 (95% CI: 7; 13), p = 0,0091;
- Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi: 11,3% vs 0,9%, RR = 12,42 (95% CI: 1,73; 89,01), NNH = 10 (95% CI: 8; 15), p = 0,0121;
- Nudności: 11,1% vs 0,9%, RR = 12,16 (95% CI: 1,70; 87,19), NNH = 10 (95% CI: 8; 15), p = 0,0129.

Wykres 9. Ryzyko względne wystąpienia AE – TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

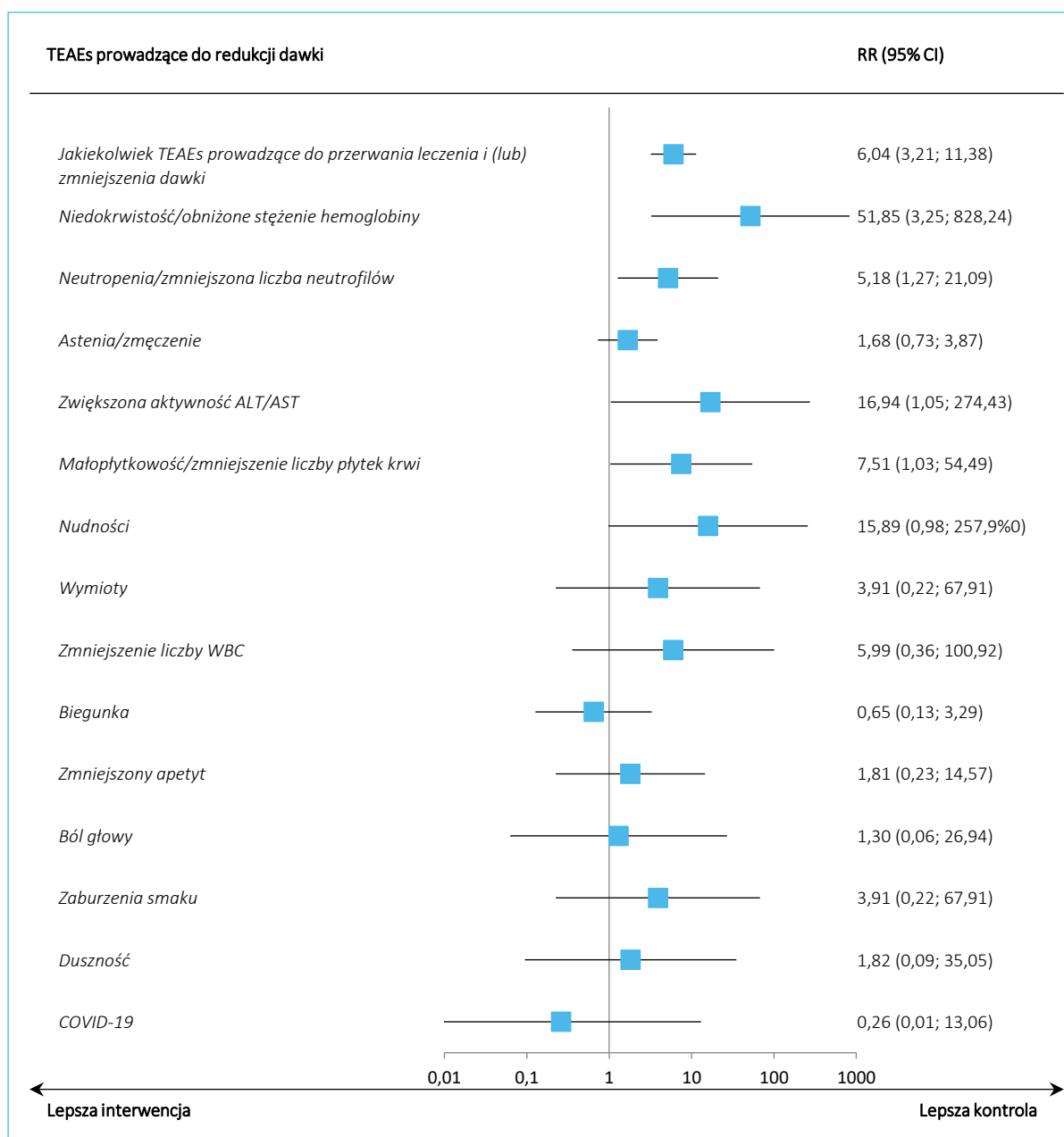


#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



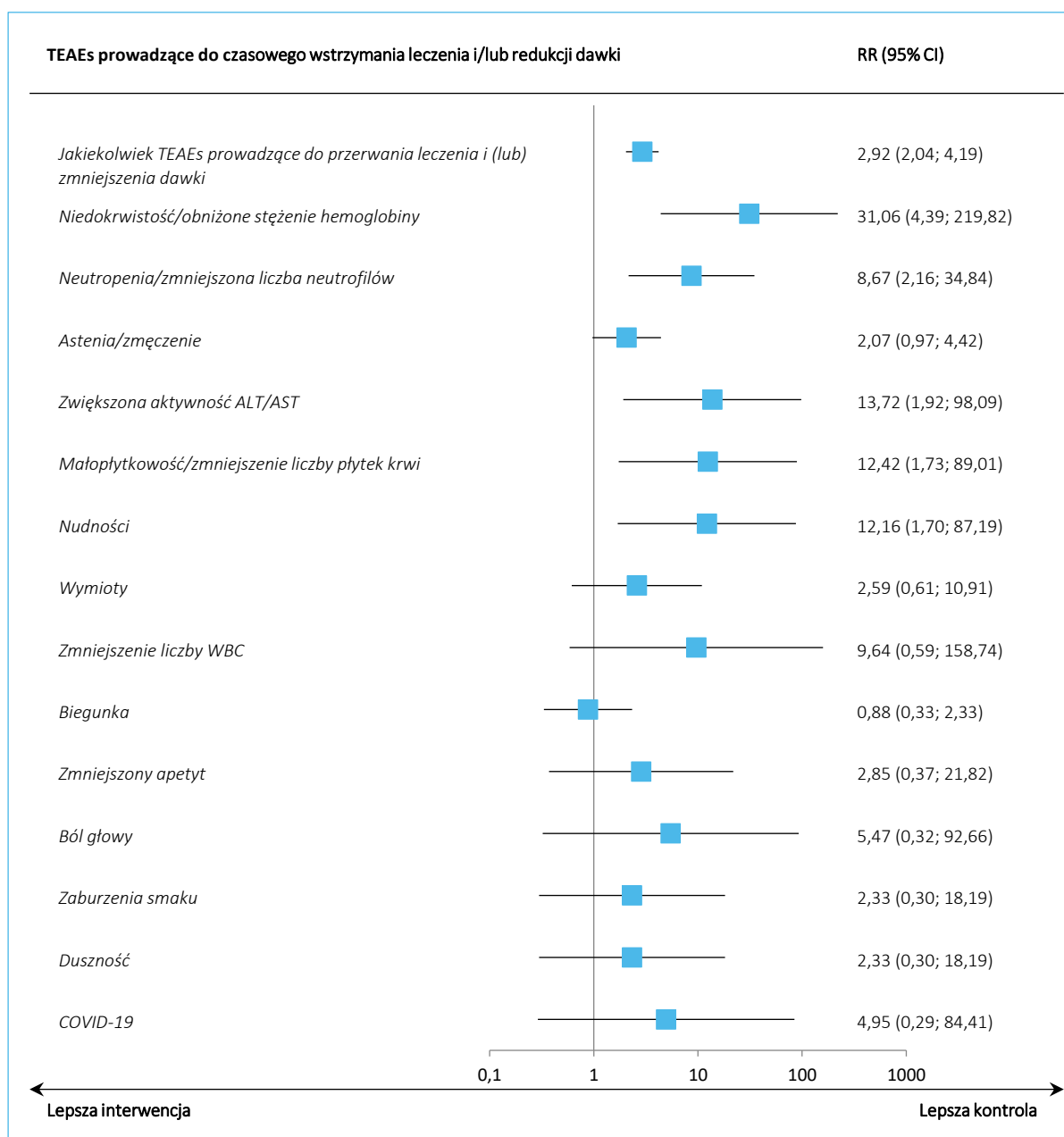
Wykres 10. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do redukcji dawki; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.



#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 11. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.



### 5.5.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 36. Częstość występowania AEs – zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)* p	RD (95% CI)* NNH = (95% CI) p
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	50/425 (11,8%)	6/110 (5,5%)	2,16 (0,95; 4,90) p = 0,0663	<b>0,06 (0,01; 0,12)</b> <b>NNH = 16 (9; 93)</b> <b>p = 0,0181</b>
Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny	15/425 (3,5%)	0/110 (0,0%)	8,08 (0,49; 133,95) p = 0,1449	<b>0,04 (0,01; 0,06)</b> <b>NNH = 29 (18; 74)</b> <b>p = 0,0014</b>
Astenia/zmęczenie	12/425 (2,8%)	3/110 (2,7%)	1,04 (0,30; 3,61) p = 0,9565	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9561
Nudności	9/425 (2,1%)	0/110 (0,0%)	4,95 (0,29; 84,41) p = 0,2690	<b>0,02 (0,00; 0,04)</b> <b>NNH = 48 (26; 414)</b> <b>p = 0,0269</b>
Wymioty	3/425 (0,7%)	0/110 (0,0%)	1,82 (0,09; 35,05) p = 0,6902	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3602
Ból stawów	3/425 (0,7%)	0/110 (0,0%)	1,82 (0,09; 35,05) p = 0,6902	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3602
Zaburzenia smaku	3/425 (0,7%)	0/110 (0,0%)	1,82 (0,09; 35,05) p = 0,6902	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3602
Zawroty głowy	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223
Ostre uszkodzenie nerek	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223
Małopłytkowość/zmniejszona liczba płytek krwi	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilii	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223
Ból brzucha w górnej części	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Lęk	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Wypadek naczyniowo-mózgowy	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Przewlekłą chorobę nerek	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Zmniejszony apetyt	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Biegunka	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Duszność	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Obrzęk obwodowy	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Zwiększona ALT/AST	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Grypa	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Niedrożność jelit	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Złe samopoczucie	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Zespół dysfunkcji wielonarządowej	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
MDS	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Zawał mięśnia sercowego	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Ból jamy ustnej	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Ból kończyny	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Wysięk opłucnowy	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Zatorowość płucna	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Gorączka	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Neuropatia obwodowa	0/425 (0,0%)	2/110 (1,8%)	0,05 (0,00; 1,08) p = 0,0559	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1998
Kaszel	0/425 (0,0%)	1/110 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,12) p = 0,1337	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4121
Depresja	0/425 (0,0%)	1/110 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,12) p = 0,1337	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4121
Rwa kulszowa	0/425 (0,0%)	1/110 (0,9%)	0,09 (0,00; 2,12) p = 0,1337	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4121

Ogółem u chorych leczonych rukaparybem występujące AEs częściej skutkowały zakończeniem leczenia niż u pacjentek otrzymujących placebo, jednak dla żadnego z tych AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. W grupie rukaparybu najczęstszymi TEAEs prowadzącymi do zakończenia leczenia były: niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny (3,5% vs 0,0%, odpowiednio dla RUCA

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

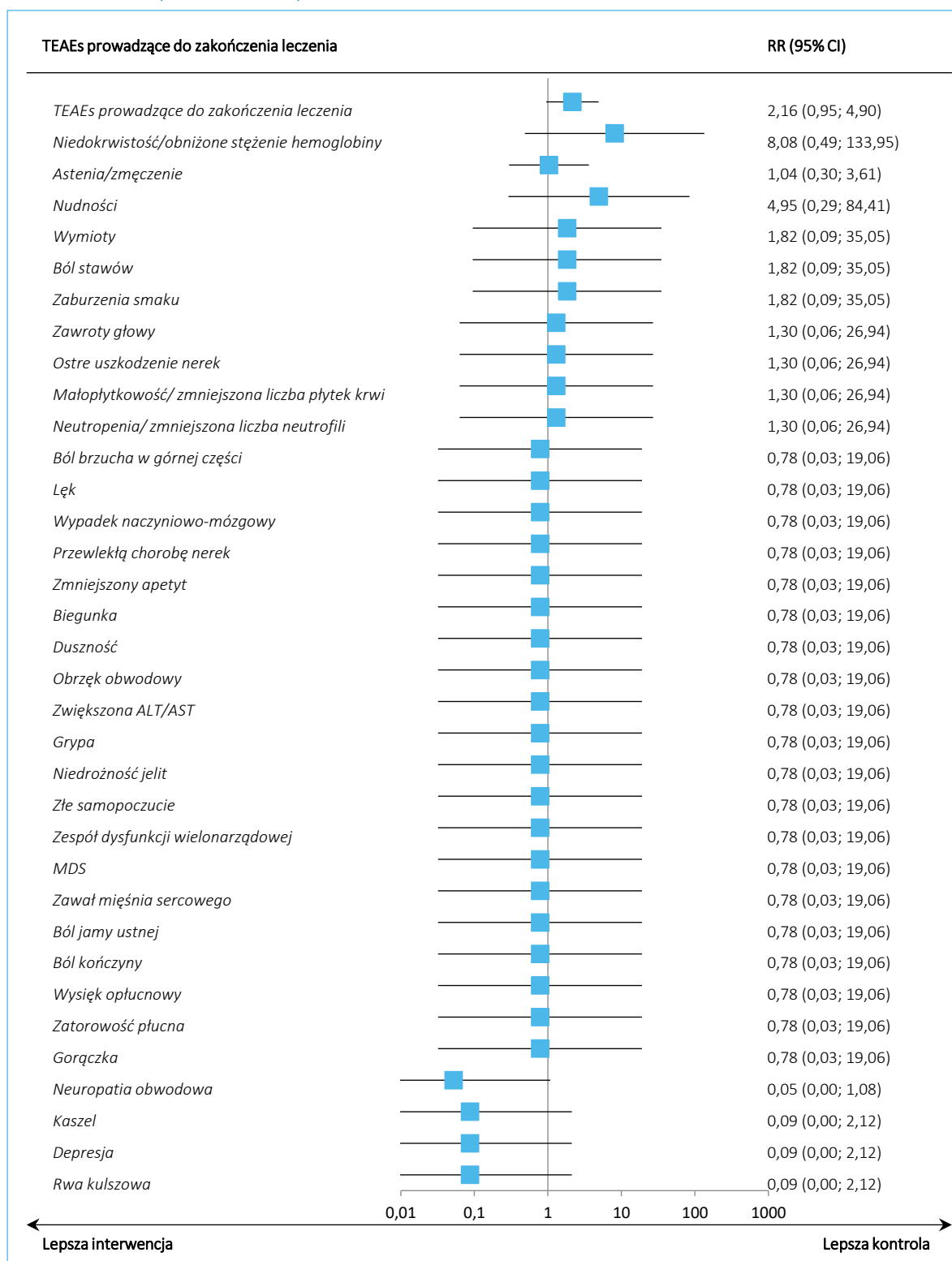
---

vs PBO), astenia/zmęczenie (2,8% vs 2,7%) i nudności (2,1% vs 0,0%), pozostałe AEs raportowano z częstością poniżej 1%.

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 12. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do czasowego do zakończenia leczenia; RUCA vs PBO; badanie ATHENA-MONO.



#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 5.5.6 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

W tabeli poniżej zaprezentowano zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

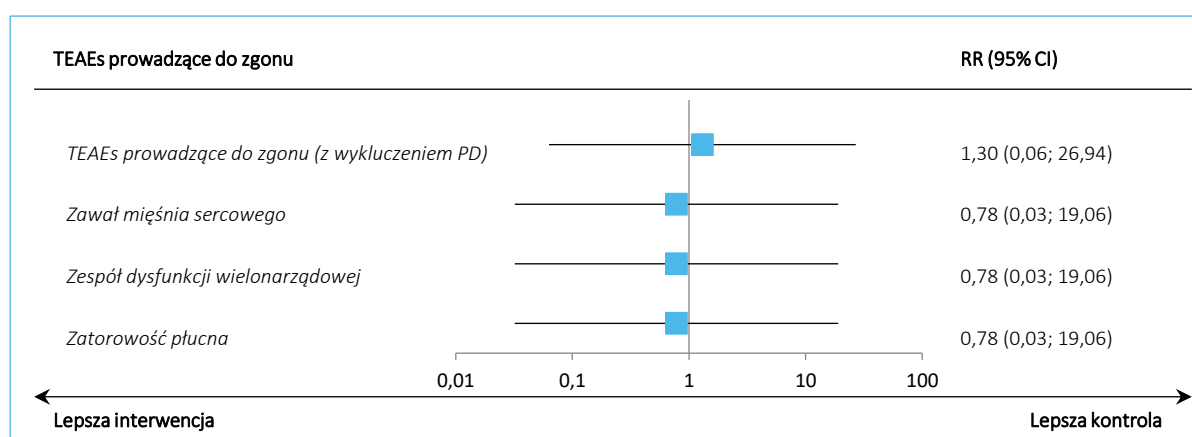
Tabela 37. Częstość występowania AEs – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.

Badanie	RUCA n/N (%)	PBO n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
TEAEs prowadzące do zgonu (z wykluczeniem PD)	2/425 (0,5%)	0/110 (0,0%)	1,30 (0,06; 26,94) p = 0,8641	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5223
Zawał mięśnia sercowego	1/425 (0,2%) ^	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Zespół dysfunkcji wielonarządowej	1/425 (0,2%)	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358
Zatorowość płucna	1/425 (0,2%) ^	0/110 (0,0%)	0,78 (0,03; 19,06) p = 0,8799	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7358

^ wystąpiły u tego samego pacjenta.

Zdarzenia niepożądane skutkujące zgonem raportowano tylko w grupie rukaparybu u 2 (0,5%) pacjentek. Były to zawał mięśnia sercowego, zespół dysfunkcji wielonarządowej i zatorowość płucna, żadne z nich nie uznano za związane ze stosowanym leczeniem. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w ryzyku ich wystąpienia.

Wykres 13. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do zgonu; RUCA vs PBO; badanie *ATHENA-MONO*.



#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 6 Rukaparyb w monoterapii versus niraparyb (komparator główny) lub olaparyb – metaanaliza sieciowa NMA

### 6.1 Metodyka i zakres przeprowadzonych analiz

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących rukaparyb z aktywnymi komparatorami, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej z niraparybem oraz olaparybem, dla których dostępne były badania kliniczne z randomizacją pozwalające na utworzenie sieci wzajemnych zależności przez wspólny komparator – placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC). W analizie po stronie rukaparybu uwzględniono badanie *ATHENA-MONO*, natomiast źródłem danych dla niraparybu były dwa badania kliniczne – *PRIMA*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 202, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024* oraz *PRIME*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Li 2023*. Badanie *SOLO1* z kolei prezentowało wyniki porównania olaparybu vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023*. Szczegółową analizę heterogeniczności tych badań, a także szczegóły metodyki zastosowanej w ramach porównania pośredniego podsumowano w rozdziałach poniżej.

#### 6.1.1 Punkty końcowe oceniane w ramach porównania pośredniego

W ramach prowadzonego porównania pośredniego zaplanowano ocenę skuteczności klinicznej w następujących istotnych klinicznie punktach końcowych:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *Progression-Free Survival*)
- Przeżycie całkowite (OS, ang. *Overall survival*);
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *Overall Response Rate*)
- PFS w kolejnej linii leczenia (PFS2)
- Czas do rozpoczęcia pierwszej z kolejnych linii leczenia przeciwnowotworowego (TFST, ang. *Time to First Subsequent Anticancer Treatment*)

W tabeli poniżej zebrano definicje ocenianych punktów końcowych w każdym z badań, wraz z dodatkowymi informacjami odnośnie analizy tych punktów końcowych.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Tabela 38. Zestawienie definicji i szczegółów oceny punktów końcowych wybranych do analizy w porównaniu pośrednim.

Punkt końcowy	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>PRIMA</i>	<i>PRIME</i>	<i>SOLO1</i>
PFS	Czas od randomizacji do progresji choroby (wg RECIST v1.1) lub zgonu <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Główna analiza w ocenie INV, dodatkowa- IRC</li> </ul>	Czas od randomizacji do progresji choroby (wg RECIST v1.1) lub zgonu <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Główna analiza w ocenie IRC, dodatkowa- INV</li> </ul>	Czas od randomizacji do progresji choroby (wg RECIST v1.1) lub zgonu <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Główna analiza w ocenie IRC, dodatkowa- INV</li> </ul>	Czas od randomizacji do progresji choroby (wg RECIST v1.1) lub zgonu <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Główna analiza w ocenie INV, dodatkowa- IRC</li> </ul>
OS	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
ORR	Suma całkowitej i częściowej odpowiedzi wg RECIST v1.1 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena INV, w populacji z wyjściowo mierzalną chorobą</li> </ul>	nie oceniano	nie oceniano	Suma całkowitej i częściowej odpowiedzi wg RECIST (v1.1, zmodyfikowana) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena INV, w populacji z wyjściowo obecnymi objawami choroby w obrazie radiologicznym</li> </ul>
PFS2	Czas od randomizacji do drugiej progresji choroby (wg RECIST v1.1) lub zgonu <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena INV, wyniki w raporcie EPAR (<i>EPAR 2023</i>), eksploracyjny punkt końcowy</li> </ul>	nie oceniano	nie oceniano	Czas od randomizacji do drugiej progresji choroby (wg RECIST v1.1) lub zgonu
TFST	Czas od randomizacji do rozpoczęcia następnej (po ocenianej w badaniu) terapii lub zgonu <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ocena INV, wyniki w raporcie EPAR (<i>EPAR 2023</i>), eksploracyjny punkt końcowy</li> </ul>	nie oceniano	Czas od randomizacji do rozpoczęcia następnej (po ocenianej w badaniu) terapii lub zgonu	Czas od randomizacji do rozpoczęcia następnej (po ocenianej w badaniu) terapii lub zgonu

Ogółem, oceniane w poszczególnych badaniach punkty końcowe były ze sobą zgodne. Głównym punktem końcowym ocenianym w badaniach było przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od randomizacji do progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Progresję choroby oceniano zgodnie z kryteriami RECIST v1.1. W badaniach *ATHENA-MONO* oraz *SOLO1* główna ocena prowadzona była przez badaczy, natomiast ocenę dodatkową stanowiła analiza prowadzona przez niezależną komisję. W pozostałych badaniach, główna analiza prowadzona była przez niezależną komisję (IRC), natomiast w ramach analiz dodatkowych ocenę wykonywali lokalnie sami badacze (INV).

Przeżycie całkowite było jednym z drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w analizowanych badaniach, i zdefiniowano je jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniach

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

*ATHENA-MONO* oraz *SOLO1* oceniano również obiektywną odpowiedź na leczenie, definiowaną jako sumę całkowitej oraz częściowej odpowiedzi – w obu badaniach ocenę wykonywali badacze, według kryteriów RECIST v1.1, w populacji z wyjściowo mierzalną chorobą. W analizowanych badaniach rozpatrywano również punkty końcowe oceniane po progresji choroby i w prowadzeniu kolejnej linii leczenia – przeżycie wolne od drugiej progresji choroby (PFS2), rozumiane jako czas od randomizacji do drugiej progresji choroby (wg RECIST v1.1) lub zgonu, a także czas do rozpoczęcia pierwszej z kolejnych linii leczenia (TFST). Ocenę PFS2 prowadzono w badaniach *ATHENA-MONO* oraz *SOLO1*, natomiast ocenę TFST przeprowadzono w większości ocenianych badań, poza próbą *PRIMA*.

### 6.1.2 Metody statystyczne wykorzystane w porównaniu pośrednim

W obliczeniach porównania pośredniego dla punktów końcowych typu czas do zdarzenia wykorzystano model statystyczny, w którym uwzględniano dane na poziomie badania (a nie poszczególnych ramion) – tzn. efekty względne obliczone w poszczególnych badaniach dla określonej pary interwencji. W modelu tym jako dane wejściowe wprowadzano różnice średnich efektów pomiędzy ocenianymi ramionami raportowane w badaniu – HR wraz z jego 95% przedziałem ufności. Hazardy względne wystąpienia danego zdarzenia w badaniach najpierw transformowano na skalę logarytmiczną i obliczano błędy standardowe uzyskanego logarytmu HR. Gdy błędy standardowe dla różnicy miary efektu nie były prezentowane bezpośrednio, obliczano je według metod opisanych w podręczniku Cochrane (*Higgins 2023*), najczęściej przeliczając je z prezentowanego w badaniu przedziału ufności. Efekty te następnie analizowano jako zmienne losowe o rozkładzie normalnym i były wykorzystywane w uogólnionym modelu regresji (identycznościowa funkcja wiążąca) do wyznaczenia efektu względem referencyjnej interwencji w sieci (którą w opisywanej sieci porównań stanowiło PBO), na podstawie którego wyznaczano potem efekt pomiędzy dwoma dowolnymi parami interwencji. Wynikiem obliczeń były rozkłady prawdopodobieństwa (*posterior*) dla zmiennych losowych reprezentujących różnice efektów wybranych interwencji, które następnie podsumowano w postaci mediany i odstępów pomiędzy 2,5 a 97,5 percentylem (w analizie wykorzystującej metody statystyki bayesowskiej nazywanego przedziałem wiarygodności – CrI, z ang. *credible interval* – w tym wypadku 95% przedziałem wiarygodności). Różnice logarytmów hazardu w interwencji oraz logarytmu hazardu w kontroli zdelogarytmowane i przedstawione jako hazard względny wystąpienia zdarzenia pomiędzy ocenianymi grupami, wraz z przedziałami wiarygodności.

W obliczeniach porównania pośredniego dla ocenianych dychotomicznych punktów końcowych (ocena odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie [ORR], bezpieczeństwo) wykorzystano jako

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

dane wyjściowe liczbę pacjentów z ocenianym zdarzeniem oraz całkowitą liczbę pacjentów w danej grupie. Zakładano, że prawdopodobieństwo zaobserwowania danego zdarzenia u określonej liczby pacjentów w danym badaniu wynika z dwumianowego rozkładu i prawdopodobieństwo to modelowano w uogólnionym modelu regresji, gdzie funkcją wiążącą była funkcja logit, przekształcająca prawdopodobieństwo w logarytm szansy. Wynikiem obliczeń była zmienna losowa reprezentująca różnicę w logarytmie szansy wystąpienia zgonu pomiędzy wybranymi interwencjami (po przekształceniu eksponencjalnym – iloraz szans, OR), której rozkład *posterior* (uzyskany w wyniku modelowania) podsumowano przez zaprezentowanie mediany jego wartości wraz z 95% przedziałem wiarygodności (CrI).

Podsumowanie zastosowanych modeli statystycznych w zależności od rodzaju punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych.

Punkt końcowy	Zakładany rozkład	Funkcja wiążąca w modelu regresji	Wprowadzane dane
Odpowiedź na leczenie (ORR), ocena bezpieczeństwa	dwumianowy	logit	Liczba chorych uzyskujących oceniany punkt końcowy, liczba wszystkich chorych w grupie
PFS, OS, PFS2, TFST	normalny	identycznościowa	Logarytm HR, błąd standardowy logarytmu HR

Wszystkie opisywane modele statystyczne opracowano na podstawie modeli referencyjnych opisanych w dokumencie wydanym przez NICE DSU (*Dias 2016*), dostępnym na stronach internetowych Uniwersytetu Bristolskiego. Obliczenia przeprowadzono w programie R (wersja 4.3.3, *R 2024*), wykorzystując pakiet *gemtc* w wersji 1.0-2 (*Valkenhoef 2021*). Parametry modelu, zgodnie z wnioskowaniem bayesowskim, traktowano jako zmienne losowe, których rozkłady *a posteriori* szacowane były metodą łańcuchów Markowa Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 26250 powtórzeń (z czego pierwsze 20000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne), prowadzonych równoległe w 4 różnych łańcuchach (ogółem, wykorzystano w obliczeniach próbki o liczebności 25000). Rozkłady *a priori* dla szacowanych parametrów wybrano tak, by wprowadzały jak najmniej informacji do modelu (ang. *non-informative priors*) – przyjęto domyślne wartości tych parametrów ustalane automatycznie przez pakiet *gemtc*. W celu umożliwienia powtórzenia prowadzonych obliczeń, inicjowano wykorzystywane generatory liczb pseudolosowych ustalonymi wartościami, według instrukcji w pakiecie *gemtc* (ogółem, przyjęto wartość 1985 jako liczbę inicjującą podstawowy generator liczb pseudolosowych pakietu R).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W ramach analizy porównania pośredniego obliczono również ranking danego leku względem pozostałych leków uwzględnionych w porównaniu pośrednim – dla każdego leku podano więc prawdopodobieństwo bycia najlepszym lekiem spośród ocenianych (ranga nr 1), drugim w kolejności (ranga nr 2) itd. Wyniki rankingu podsumowano w opisie każdego z analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo, wyznaczano również parametr SUCRA (z ang. *surface under the cumulative ranking*), czyli pole powierzchni pod krzywą skumulowanego rankingu. Parametr ten jest liczbową wypadkową wszystkich rang, wyskalowaną w ten sposób, że przyjmuje wartości od 0 do 100 (zero w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania najgorszej rangi przez dane leczenie, oraz 100 w przypadku 100% prawdopodobieństwa uzyskania rangi nr 1). Parametr ten wskazuje więc na przekonanie, że lek będzie najlepszym lub najgorszym w sieci, a im wyższa jego wartość, tym bardziej pewne, że lek będzie najlepszy. Parametr ten może być również interpretowany jako średnia proporcja terapii gorszych niż rozpatrywana (Rücker 2015, Urata 2021).

Analizę porównania pośredniego prowadzono w ramach dwóch modeli statystycznych: przy założeniu efektów stałych (*fixed*) oraz przy założeniu efektów losowych (*random*), i wybierano preferowany model na podstawie wartości parametru DIC (ang. *deviance information criterion*), według zaleceń NICE DSU. Ogółem, model o mniejszej wartości parametru DIC lepiej dopasowuje analizowane dane. W niniejszej analizie preferowanym modelem był model efektów stałych i był wybierany w przypadku, gdy wartości parametru DIC były zbliżone pomiędzy ocenianymi modelami (np. zgodne do pierwszego miejsca po przecinku po zaokrągleniu), lub gdy parametr DIC był mniejszy w modelu *random*, ale bardzo szerokie przedziały wiarygodności, lub duże odstępstwa od wyniku znanych porównań wskazywały na zaburzenia spójności analizowanych danych. W pozostałych przypadkach, gdy wyraźnie niższa wartość parametru DIC była wskazywała model *random*, był on wybierany jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

### 6.1.3 Zakres analiz

W ramach porównania pośredniego, wybrane punkty końcowe analizowano w populacjach ITT odnalezionych badań, a także, w miarę dostępności danych, w wybranych podgrupach chorych: pacjentów z HRD (z deficytem homologicznej rekombinacji), oraz chorych z mutacjami genu BRCA. W ramach analizy, w pierwszej kolejności wykorzystywano dane z głównych analiz raportowanych w odnalezionych badaniach, przy czym w ramach analizy wrażliwości dla PFS oraz OS przeprowadzono również porównanie w najdłuższym dostępnym w danym badaniu okresie obserwacji. Również w przypadku PFS, analizy wykonywano w dwóch wariantach, gdzie progresję oceniali lokalni badacze, lub niezależna komisja.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Zaznaczyć należy, że przypadku badania *SOLO1* (porównanie olaparybu z placebo), całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami BRCA. W przypadku każdego z przedstawionych wariantów oceny przedstawiono wyjściowe dane wykorzystane w obliczeniach oraz faktyczną liczbę badań uwzględnionych w sieci dla danego wariantu analizy.

## 6.2 Analiza heterogeniczności

Do porównania pośredniego włączono badania zawierające wyniki oceny poszukiwanej interwencji, czyli rukaparybu (RUCA). Komparatory stanowiły następujące leki, refundowane w Polsce w ramach programu lekowego, podawane zgodnie z dawkowaniem zawartym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych: niraparyb (NIR) i olaparyb (OLA).

Włączono 4 badania, oceniające następujące porównania:

- RUCA vs PBO (badanie *ATHENA-MONO*);
- NIR vs PBO (badania *PRIMA* i *PRIME*);
- OLA vs PBO (badanie *SOLO1*).

W kolejnych rozdziałach, w ramach analizy heterogeniczności, przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki, kryteriów włączenia/wykluczenia, wyjściowych charakterystyk pacjentów, jak i stosowanych schematów leczniczych.

### 6.2.1 Metodyka

W analizowanych badaniach oceniano populację chorych na raka jajnika, otrzymujących terapię podtrzymującą inhibitorem PARP (w porównaniu do placebo i najlepszej opieki medycznej) po pierwszoliniowej chemioterapii zawierającej platyny. W każdym z analizowanych badań wymagano stwierdzenia odpowiedzi na stosowaną chemioterapię pierwszej linii, jednak pomiędzy poszczególnymi próbami istniały pewne różnice dotyczące wymaganych kategorii odpowiedzi na leczenie oraz ich definicji. Do badania *ATHENA-MONO* kwalifikowano chore z odpowiedzią definiowaną jako brak dowodów na progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 (w opinii badacza) oraz stwierdzenie jednego z następujących: brak dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/RO podczas pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji), PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała mierzalna choroba) lub odpowiedź CA-125 wg GCIg (jeśli po operacji i przed

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna). W przypadku badań *PRIMA* oraz *PRIME* wymagano uzyskania CR lub PR wg oceny badacza. Z kolei, do badania *SOLO1* kwalifikowano chore z CR (brak widocznej choroby w badaniach obrazowych po CTH i stężenie CA-125 w zakresie normy) lub PR ( $\geq 30\%$  zmniejszenie objętości guza lub brak widocznej choroby w badaniach obrazowych, przy podwyższonym stężeniu CA-125 powyżej GGN) na leczenie CTH, a także chore bez widocznych dowodów progresji choroby w badaniach obrazowych lub bez wzrastającego stężenia CA-125 po zakończeniu CTH.

W badaniach *ATHENA-MONO*, *PRIMA* i *PRIME* ocenę wykonywano w szerszej populacji – uwzględniającej również pacjentki bez mutacji BRCA1 lub BRCA2, natomiast do badania *SOLO1* włączano wyłącznie chore ze stwierdzoną mutacją BRCA1/2. Należy zaznaczyć, że ograniczenia zastosowane w kryteriach selekcji chorych do badania *SOLO1* są wynikiem wskazań do stosowania interwencji ocenianej w tym badaniu – olaparybu, którego stosowanie jest ograniczone wyłącznie do pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA (rukaparyb oraz niraparyb są zarejestrowane w terapii podtrzymującej pacjentek z rakiem jajnika, bez względu na obecność zaburzeń genetycznych). W badaniach *ATHENA-MONO*, *PRIMA* i *PRIME* pacjentki z mutacją BRCA1/2 stanowiły 20% do 30% populacji ITT.

Należy również zwrócić uwagę, że w badaniu *PRIMA* początkowo chore rozpoczynały leczenie NIR od dawki ustalonej (*fixed*), wynoszącej 300 mg raz dziennie. Jednak zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla niraparybu, stosowanie leku należy rozpoczynać od dawki indywidualnie dopasowanej, zależnej od masy ciała pacjenta i liczby płytek krwi – dawka początkowa NIR powinna być równa 200 mg raz dziennie dla chorych o masie ciała  $< 77$  kg lub wyjściowej liczbie płytek krwi  $< 150\ 000/\mu\text{l}$  oraz 300 mg raz dziennie dla chorych z wyjściową masą ciała  $\geq 77$  kg lub z wyjściową liczbą płytek krwi  $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ . w badaniu *PRIMA* po około 16 miesiącach od rozpoczęcia badania wprowadzono poprawkę do protokołu, zgodnie z którą zmieniono dawkowanie niraparybu – u pacjentek włączanych do badania po dacie wprowadzenia poprawki (27.11.2017 r.) początkowa dawka leku była dopasowywana indywidualnie, zgodnie z zalecaniami ChPL. Autorzy badania *PRIMA* zaprezentowali wyniki zarówno dla całej grupy pacjentek leczonych NIR, jak i odrębnie dla chorych rozpoczynających leczenie NIR od dawki stałej (FSD) oraz zindywidualizowanej (ISD). Pozwoliło to na ekstrakcję danych dla grupy pacjentek, które stosowały NIR w początkowej dawce dopasowanej indywidualnie (grupa ISD), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Ogółem metodyka analizowanych badań była bardzo podobna. We wszystkich analizowanych badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami (placebo). Analizę skuteczności zaplanowano w populacji ITT, czyli zgodnie z interwencją przydzieloną

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

w wyniku randomizacji, natomiast analizę bezpieczeństwa prowadzono w populacji mITT, która obejmowała pacjentki poddane randomizacji, które otrzymały przynajmniej jedną dawkę interwencji.

Głównym punktem końcowym w analizowanych próbach była ocena czasu do progresji choroby (PFS) – w badaniach *ATHENA-MONO* i *SOLO1* oceniana przez badacza, a w *PRIMA* i *PRIME* oceniana przez niezależną zaślepioną komisję (BIRC).

Wszystkie badania były dużymi, wielośrodkowymi, międzynarodowymi próbami klinicznymi, sponzorowanymi przez firmy farmaceutyczne. Podsumowanie metodyki odnalezionych prób klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Charakterystyka metodyki badań *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji (FU)	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>ATHENA-MONO</i> [NCT03522246]	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana 26,1 mies. (95% CI: 25,8; 26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95% CI: 24,0; 27,7) dla PBO <sup>^</sup>	Tak	RUCA vs PBO ITT: 427 vs 111 HRD: 185 vs 49	ITT, analiza w podgrupach, analiza bezpieczeństwa	200 ośrodków w 24 krajach w Azji, Australii/Nowej Zelandii, Europie i Am. Płn.	Clovis Oncology Inc
<i>PRIMA</i> [NCT02655016]	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana ~3,5 lat (NIR: 41,6 mies. vs PBO: 41,9 mies.) <sup>‡</sup>	Tak	NIR vs PBO ITT: 487 vs 246 ISD: 169 vs 86	ITT, analiza w podgrupach, analiza bezpieczeństwa	181 ośrodków w 20 krajach, w tym 3 w Polsce	GlaxoSmithKline
<i>PRIME</i> [NCT03709316]	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana FU dla PFS wyniosła 27,5 mies. (95% CI: 25,3; 27,6) dla NIR i 27,6 mies. (95% CI: 24,9; 30,3) w PBO <sup>†</sup>	Tak	NIR vs PBO ITT: 255 vs 129 HRD: 170 vs 89	ITT, analiza w podgrupach, analiza bezpieczeństwa	29 ośrodków w Chinach	Zai Lab (Shanghai) Co, Ltd
<i>SOLO1</i> [NCT01844986]	<i>superiority</i>	IIA/5 (R2;B2;W1)	mediana dla najdłuższego FU wyniosła 7 lat (88,9 mies. dla OLA i 87,4 mies. dla PBO) <sup>*</sup>	Tak	OLA vs PBO ITT: 260 vs 131	ITT, analiza w podgrupach, analiza bezpieczeństwa	Wieloośrodkowe, w 15 krajach	AstraZeneca i Merck

<sup>^</sup> DCO 23.03.2022; na tym etapie odcięcia danych badanie jest w toku, 53 pacjentek (12,4%) w grupie RUCA i 11 (99%) w grupie PBO dalej otrzymywało leczenie; w materiałach *EPAR 2023* przedstawiono wyniki z drugiego odcięcia danych;

<sup>‡</sup> analiza główna, DCO 17.05.2019 [*González-Martín 2019*]: mediana okresu obserwacji wyniosła 13,8 mies. (zakres: <1,0-28,0); analiza zaktualizowana, DCO 17.11.2021 [*González-Martín 2023*]: mediana okresu obserwacji wyniosła ~3,5 lat (NIR: 41,6 mies., PBO: 41,9 mies.), mediana okresu obserwacji dla pacjentek otrzymujących dawkę ISD wyniosła 41,3 mies. (95% CI: 39,3; 41,4) dla NIR i 41,6 mies. (95% CI: 41,1; 41,9) dla PBO [*Vulsteke 2024*];

<sup>†</sup> DCO 30.09.2021; na tym etapie odcięcia danych 102 (40,0%) pacjentek w grupie NIR i 29 (22,5%) w grupie PBO kontynuowało leczenie;

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



\* [DCO 17.05.2018 \[Moore 2018\]](#): mediana okresu obserwacji 41 mies.: 40,7 mies. (IQR: 34,9; 42,9) dla OLA i 41,2 mies. (IQR: 32,2; 41,6) dla PBO; [DCO 05.05.2020 \[Banerjee 2021\]](#): mediana okresu obserwacji 4,8 lat (IQR: 2,8; 5,3) dla OLA i 5,0 lat (IQR: 2,5; 5,3) dla PBO; [DCO 07.03.2022 \[DiSilvestro 2023\]](#): końcowa analiza OS, mediana okresu obserwacji 7 lat: 88,9 mies. (IQR: 85,7; 93,6) dla OLA i 87,4 mies. (IQR: 84,3; 91,7) dla PBO.

Maksymalny okres obserwacji w analizowanych próbach był zróżnicowany. W badaniach *ATHENA-MONO* i *PRIME* okres obserwacji był podobny – wynosił nieco ponad 2 lat (odpowiednio ok. 26 miesięcy i ok. 27 miesięcy). Należy jednak zaznaczyć, że dla badania *ATHENA-MONO* podano również wyniki dla drugiego odcięcia danych, nie podając jednak informacji o długości okresu obserwacji. Najdłuższy był okres obserwacji w badaniu *SOLO1* mediana okresu obserwacji wyniosła 7 lat, w *PRIMA* około 3,5 lat. W badaniach tych dostępne są również wyniki z wcześniejszych etapów leczenia, umożliwiające porównanie wyników również dla odpowiadających sobie okresów obserwacji. Szczegółowe informacje na temat analiz przeprowadzonych w danych punktach odcięcia we włączonych publikacjach dla poszczególnych badań zestawia kolejna tabela.

Tabela 41. Źródła danych prezentujące wyniki badań *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
<i>ATHENA-MONO</i>	publikacja <i>Monk 2021</i>	DCO 23.03.2022: mediana 26,1 mies. (95% CI: 25,8;	Opis metodyki badania <i>ATHENA</i>
	publikacja <i>Monk 2022</i>	26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95% CI: 24,0; 27,7) dla PBO	Opis metodyki badania <i>ATHENA-MONO</i> i wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa
	abstrakt <i>Kristeleit 2024</i>	DCO 23.03.2022 i 09.03.2023	Dodatkowe wyniki oraz wyniki z dłuższego okresu obserwacji (druga data odcięcia danych)
	abstrakt <i>Kristeleit 2024a</i>	DCO 01.03.2024	Dodatkowe wyniki PFS [ocena badaczy] z dłuższego okresu obserwacji (trzecia data odcięcia danych)
	<i>EPAR 2023</i>	DCO 23.03.2022 i 09.03.2023	Dodatkowe wyniki oraz wyniki z dłuższego okresu obserwacji (druga data odcięcia danych)
<i>PRIMA</i>	publikacja <i>González-Martín 2019</i>		Główna publikacja; Opis metodyki badania <i>PRIMA</i> i wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa
	publikacja <i>O’Cearbhaill 2022</i>		Analiza <i>post-hoc</i> – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu operacji cytoredukcyjnej i pooperacyjnego stanu choroby resztkowej
	publikacja <i>Herzog 2023</i>	DCO 17.05.2019: mediana 13,8 mies. (zakres: <1,0-28,0)	Dodatkowa analiza – porównanie oceny PFS wykonywanej przez zaślepioną, niezależną komisję centralną (BIRC) vs przez badacza ( <i>investigator-assessed</i> )
	publikacja <i>Mirza 2023</i>		Wyniki oceny bezpieczeństwa i skuteczności zindywidualizowanej dawki niraparybu – ISD (na podst. masy ciała i liczby płytek krwi)
	publikacja <i>Pothuri 2024</i>		Analiza HRQoL – na podstawie skal i kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, FOSI, EQ-5D-5L

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Badanie	Źródło	Okres obserwacji	Dane
	publikacja <i>Va-labrega 2024</i>		Analiza post-hoc – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku włączonych chorych (<65 lat i ≥65 lat)
	publikacja <i>González-Martín 2023</i>		Zaktualizowana analiza dla okresu obserwacji dla PFS 3,5 lat, wyniki dla odcięcia danych 17.11.2021; zaktualizowana analiza umożliwiła także dłuższą obserwację pacjentów, którzy otrzymali zindywidualizowaną dawkę początkową (wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa), która została wprowadzona w zmianie protokołu z 27.11.2017, około 16 miesięcy od rozpoczęcia badania
	publikacja <i>Graybill 2024</i>	DCO 17.11.2021: mediana ~3,5 lat (NIR: 41,6 mies., PBO: 41,9 mies.)	Analiza post-hoc – dodatkowa analiza mająca na celu ocenę wpływu wielu czynników predykcyjnych na wyniki oceny PFS
	publikacja <i>Kamrava 2024</i>		Analiza <i>ad hoc</i> – ocena wzorców początkowej wznowy u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z brakiem dowodów obecności choroby po chemioterapii pierwszoliniowej
	publikacja <i>Vulsteke 2024</i>		Analiza tolerancji i bezpieczeństwa zindywidualizowanej dawki NIR – mediana FU dla pacjentek otrzymujących dawkę ISD wyniosła 41,3 mies. (95% CI: 39,3; 41,4) dla NIR i 41,6 mies. (95% CI: 41,1; 41,9) dla PBO
<i>PRIME</i>	publikacja <i>Li 2023</i>	DCO 30.09.2021: mediana okresu obserwacji dla PFS wyniosła 27,5 mies., 27,5 mies. (95% CI: 25,3; 27,6) w grupie NIR i 27,6 mies. (95% CI: 24,9; 30,3) w PBO.	Główna publikacja, z opisem metodyki oraz wynikami skuteczności i bezpieczeństwa
	publikacja <i>More 2018</i>		Główna publikacja, z opisem metodyki oraz wynikami skuteczności i bezpieczeństwa
	publikacja <i>Di-Silvestro 2020</i>	DCO 17.05.2018, mediana okresu obserwacji 41 mies.: 40,7 mies. (IQR: 34,9; 42,9)	Dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk: status choroby po operacji, odpowiedź na leczenie CTH platynami, status mutacji BRCA (1 lub 2); wyniki ORR
	publikacja <i>Friedlander 2021</i>	dla OLA i 41,2 mies. (IQR: 32,2; 41,6) dla PBO	Analiza HRQoL, dodatkowa analiza PFS z uwzględnieniem dopasowania na jakość życia
<i>SOLO1</i>	publikacja <i>Colombo 2021</i>		Dodatkowa analiza bezpieczeństwa – analiza momentu wystąpienia, czasu trwania i nasilenia najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych AEs
	publikacja <i>Banerjee 2021</i>	DCO 05.05.2020, okres obserwacji 5 lat: 4,8 lat (IQR: 2,8; 5,3) dla OLA i 5,0 lat (IQR: 2,5; 5,3) dla PBO	Uaktualniona analiza, zaktualizowane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
	publikacja <i>Di-Silvestro 2023</i>	DCO 07.03.2022, okres obserwacji 7 lat: 88,9 mies. (IQR: 85,7; 93,6) dla OLA i 87,4 mies. (IQR: 84,3; 91,7) dla PBO	Uaktualniona analiza, zaktualizowane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

We wszystkich włączonych próbach wykonano analizę statystyczną w celu oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Oceny przeprowadzono w odniesieniu do głównych punktów końcowych analizowanych w poszczególnych próbach. W badaniu *ATHENA-MONO* oszacowanie liczebności populacji dostosowano do populacji HRD oraz ITT, a ocena punktów końcowych była zaplanowana hierarchicznie i pierwsze testowanie PFS wykonywano właśnie u pacjentów z HRD, a dopiero po osiągnięciu istotności statystycznej w tej podgrupie, przeprowadzono analizę w całej populacji ITT. Podobnie było w badaniu *PRIMA*, w którym oszacowanie liczebności populacji również wykonano dla populacji HRD i ITT. Poniżej przedstawiono założenia wykorzystane do oszacowania wielkości próby w analizowanych badaniach.

Tabela 42. Ocena mocy w badaniach *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

Badanie (źródło)	Ocena	Grupa	N ogółem	Liczba zdarzeń	HR Mediana PFS (interwencja vs PBO)	Moc statystyczna	Poziom istotności alfa
<i>ATHENA-MONO</i> (Monk 2022)	Tak	HRD	205 (164:41) [4:1]	123	HR = 0,45 26,7 vs 12,0 mies.	90%	Jednostronny, 0,0125
		ITT	500 (400:100) [4:1]	300	HR = 0,60 20,0 vs 12,0 mies.	90%	Jednostronny, 0,0125
<i>PRIMA</i> (González-Martín 2019)	Tak	HRD	310 [2:1]	99	HR = 0,50 21 mies. w grupie PBO w pop. HRD	90%	Dwustronny, 0,05
		ITT	620 [2:1]	270	HR = 0,65 14 mies. w PBO w pop. ITT		
<i>PRIME</i> (Li 2023)	Tak	ITT	381 (254:127) [2:1]	246	HR = 0,65 10,8 vs 7,0 mies.	90%	Dwustronny, 0,05
<i>SOLO1</i> (Moore 2018)	Tak	ITT	344 [2:1]	206	HR = 0,62 13,0 mies. dla PBO	90%	Dwustronny, 0,05

Wszystkie badania wchodzące w sieć porównania pośredniego były próbami klinicznymi z randomizacją bardzo dobrej jakości – uzyskały maksymalne 5 punktów w skali Jadad. W publikacjach podano szczegółowe informacje dotyczące przebiegu procedury randomizacji – wykonywana była ona centralnie, generowana komputerowo, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji, za pomocą interaktywnej technologii internetowej. W każdym z badań do grupy z aktywną interwencją przydzielano więcej chorych niż do grupy placebo, w badaniu *ATHENA-MONO* w stosunku 4:1, a w pozostałych próbach w stosunku 2:1, co miało zachęcić pacjentki do udziału w wymienionych badaniach. Jednak, w związku z tym w części przypadków liczebność grupy placebo była stosunkowo niewielka; dotyczyło to szczególnie podgrup wyróżnionych pod względem obecności wybranych zaburzeń genetycznych. Pomimo to, w większości

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

przypadków, różnice pomiędzy analizowanymi grupami interwencja vs kontrola (placebo) osiągnęły istotność statystyczną.

W badaniu *ATEHENA-MONO* w procesie randomizacji uwzględniono inne czynniki stratyfikacji niż w pozostałych badaniach – status choroby resztkowej po CTH (lub brak), moment wykonania operacji cyto-redukcyjnej (pierwotna, odroczone), ocena deficytu rekombinacji homologicznej (HRD). W pozostałych badaniach jako czynniki stratyfikacji użyto: rodzaj odpowiedzi klinicznej na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynach, CR vs PR (w *SOLO1* był to jedyny czynnik stratyfikacji), otrzymanie (lub nie) chemioterapii neoadjuwantowej oraz status HRD (dodatni/z zaburzeniami lub ujemny/bez zaburzeń, w tym nieznanym), a dodatkowo w *PRIME* status wariantu BRCA linii zarodkowej.

Wszystkie badania prowadzone były z utrzymaniem podwójnego zaślepienia za pomocą wprowadzenia placebo o identycznym wyglądzie jak oceniana interwencja. Zaślepieniu podlegały pacjentki, badacze i cały personel medyczny biorący udział w badaniu.

Tabela 43. Opis randomizacji, zaślepienia i przeptywu pacjentów w badaniach *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeptyw pacjentów
<i>ATHENA-MONO</i> (Monk 2022)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja w stosunku 4:1, centralna, generowana komputerowo (wielkość bloku po 10), za pomocą IRT (z ang. <i>interactive response technology</i> ); Czynniki stratyfikacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ status choroby po CTH (choroba resztkowa vs brak choroby resztkowej);</li> <li>▪ moment operacji (cytoredukcja pierwotna vs cytoredukcja odroczone);</li> <li>▪ ocena deficytu rekombinacji homologicznej [HRD] (mutacja BRCA [tBRCA], BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności [non-tBRCA LOH<sup>high</sup>] [utrata heterozygotyczności ≥16%], BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności [non-tBRCA LOH<sup>low</sup>] [utrata heterozygotyczności &lt;16%], BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona [non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup>]) w centralnym laboratorium, testem opartym na sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS)</li> </ul>	Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo (roztwór do infuzji oraz substancje doustne) o identycznym wyglądzie, dostarczane w identycznych pojemnikach	Tak
<i>PRIMA</i> (González-Martín 2019)	5 (R2;B2;W1)	Randomizacja – centralna, w stosunku 2:1, generowana komputerowo, za pomocą IWRT (z ang. <i>interactive web-response technology</i> ), przeprowadzona w ciągu 12 tygodni po ukończeniu ostatniej dawki CTH opartej na platynach; Czynniki stratyfikacji:	Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo o identycznym wyglądzie	Tak

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie (źródło)	Punktacja Jadad	Randomizacja	Zaślepienie	Przeptyw pacjentów
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynach (CR lub PR);</li> <li>▪ otrzymanie chemioterapii neoadjuwantowej (tak lub nie);</li> <li>▪ status HRD nowotworu (zaburzenia [<i>deficient</i>], bez zaburzeń [<i>proficient</i>], nieokreślony [<i>not determined</i>])</li> </ul>		
<i>PRIME</i> ( <i>Li 2023</i> )	5 (R2;B2;W1)	<p>Randomizacja – centralna, w stosunku 2:1, generowana komputerowo, za pomocą IWRT (z ang. <i>interactive web-response technology</i>);</p> <p>Czynniki stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ status wariantu BRCA linii zarodkowej (<i>germline</i>) (tak lub nie);</li> <li>▪ status HRD nowotworu (dodatni lub ujemny, w tym nieznan) w teście HRD (BGI Genomics);</li> <li>▪ otrzymanie chemioterapii neoadjuwantowej (tak lub nie);</li> <li>▪ odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynach (CR lub PR).</li> </ul> <p>Algorytm randomizacji został opracowany przez statystyków, którzy nie byli zaangażowani w badanie. Przed randomizacją próbki krwi obwodowej i próbki nowotworu oceniono w laboratorium centralnym pod kątem statusu wariantu BRCA linii zarodkowej (test gBRCA; BGI Genomics) i statusu HRD guza (test HRD).</p> <p>Pacjenci z wariantami BRCA linii zarodkowej zostali randomizowani natychmiast, ale ci bez wariantów BRCA zostali randomizowani po zidentyfikowaniu ich statusu HRD guza.</p>	Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo o identycznym wyglądzie	Tak
<i>SOLO1</i> ( <i>Moore 2018</i> )	5 (R2;B2;W1)	<p>Randomizacja – centralna, blokowa, w stosunku 2:1, generowana komputerowo, za pomocą IWRT (z ang. <i>interactive web-response technology</i>) lub IVRS (z ang. <i>interactive voice-response system</i>);</p> <p>Czynniki stratyfikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynach (CR lub PR)</li> </ul>	Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo o identycznym wyglądzie	Tak

Kolejna tabela zawiera informacje na temat przyczyn wykluczeń w próbie i przerwania stosowanego leczenia. Największym pod względem liczebności populacji było badanie *PRIMA*, w którym randomizacji poddano 733 pacjentki – 487 w grupie NIR i 246 w PBO. Do *ATHENA-MONO* włączono 538 pacjentek – 427 do grupy RUCA i 111 do PBO, a w badaniach *PRIME* i *SOLO1* randomizacji poddano podobną liczbę chorych, odpowiednio 384 (255 w grupie NIR, 129 w PBO) i 391 (260 w grupie OLA, 131 w PBO) pacjentek. Wynika to z faktu, że badanie to było rozpoczęte wcześniej niż *ATHENA-MONO*, w której liczebność populacji szacowano już na podstawie danych z badania *PRIMA* – mimo iż wielkość populacji była

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

mniejsza, wyniosła 427 pacjentek poddanych randomizacji, to należy zwrócić uwagę, że grupa aktywnej interwencji (RUCA) jest wielkością bardzo zbliżoną do grupy aktywnej interwencji NIR: 427 vs 487. W badaniach *ATHENA-MONO*, *PRIME* i *SOLO1* wielkości grup placebo były zbliżone – 111 do 131 pacjentów.

Ogółem w badaniach przydzieloną interwencję otrzymały prawie wszystkie pacjentki (ponad 99%), więc wielkość populacji, w której oceniano bezpieczeństwo była zbliżona do populacji ITT. Analiza skuteczności wykonywana była w populacji ITT.

Przedwczesne zakończenie leczenia było częstsze w grupach placebo niż grupach aktywnych interwencji, co wynikało ze znacznie większego odsetka chorych kończących leczenie z powodu progresji choroby w tych grupach – która stanowiła najczęstszą przyczynę przedwczesnego przerwania leczenia (ponad 60%, w porównaniu do około 40% w grupach z aktywną interwencją; wyjątkiem badanie *SOLO1* gdzie tylko 16,6% chorych zakończyło leczenia z powodu progresji klinicznej w grupie OLA – ale zaznaczono). Zdarzenia niepożądane stanowiące przyczynę przerwania leczenia raportowano z niewielką częstością, nie przekraczającą 13% w grupach aktywnej interwencji i 6% w grupach placebo. Odsetek chorych kontynuujących terapię w momencie daty odcięcia danych był wyższy w grupach analizowanych interwencji w porównaniu do grup kontrolnych PBO.

Tabela 44. Przepływ pacjentów w badaniach *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

	<i>ATHENA-MONO</i>		<i>PRIMA</i>		<i>PRIME</i>		<i>SOLO1</i>	
	RUCA	NIR	NIR	PBO	NIR	PBO	OLA	PBO
Źródło	<i>Monk 2022</i>		<i>González-Martín 2019</i> <i>González-Martín 2023</i>		<i>Li 2023</i>		<i>Moore 2018</i> <i>Banerjee 2021</i> <i>DiSilvestro 2023</i>	
Ramy czasowe badania	01.10. 2018 do 30.09.2020		07.2016 do 06.2018		29.06.2018 do 11.11.2019		03.09.2013 do 06.03.2015	
DCO	23.03.2022		17.05.2019, 17.11.2021		30.09.2021		17.05.2018, 05.05.2020, 07.03.2022	
Skryning	538		989		510		1084	
Randomizacja	538		733		384		391	
			FSD: 475 (64,8%) ISD: 258 (35,2%)					
	427 (100%)	111 (100%)	487 (100%)	246 (100%)	255 (100%)	129 (100%)	260 (100%)	131 (100%)
Otrzymanie leczenia	425 (99,5%)	110 (99,1%)	484 (99,4%)	244 (99,2%)	255 (100%)	129 (100%)	260 (100%)	130 (99,2%)
			FSD: 315 (64,7%)	FSD: 158 (64,2%)				

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	ATHENA-MONO		PRIMA		PRIME		SOLO1	
	RUCA	NIR	NIR	PBO	NIR	PBO	OLA	PBO
			ISD: 169 (34,7%)	ISD: 86 (35,0%)	[wszystkie dawki ISD]			
			17.05.2019					
Przedwczesne zakończenie leczenia	271 (63,5%)	89 (80,2%)	307 (63,0%)	175 (71,1%)	153 (60,0%)	100 (77,5%)	124 (47,7%)	94 (71,8%)
			FSD: 204 (%)	FSD: 116 (%)				
			ISD: 103 (%)	ISD: 59 (%)				
• AEs	54 (12,6%)	6 (5,4%)	58 (11,9%)	5 (2,0%)	17 (6,7%)	7 (5,4%)	30 (11,5%)	3 (2,3%)
• Progresja kliniczna	14 (3,3%)	6 (5,4%)					51 (16,6%)	78 (59,5%)
• Progresja choroby	175 (41,0%)	72 (64,9%)	218 (44,8%)	162 (66,4%)	103 (40,4%)	86 (66,7%)		
• Decyzja badacza	1 (0,2%)	1 (0,9%)						
• Wycofanie zgody	21 (4,9%)	3 (2,7%)	12 (2,5%)	1 (0,4%)			22 (8,4%)	2 (1,5%)
• Wycofanie					27 (10,6%)	5 (3,9%)		
• Inne	6 (1,4%)	1 (0,9%)	19 (3,9%)	7 (2,8%)	6 (2,4%)	2 (1,6%)	21 (8,1%)	11 (8,4%)
Ukończenie zaplanowanego leczenia	101 (23,7%)	10 (9,0%)					123 (47,3%)	35 (26,7%)
	2 lata leczenia zgodnie z protokołem						2 lata leczenia zgodnie z protokołem	
			17.05.2019				17.05.2018	
Kontynuacja leczenia w momencie DCO	53 (12,4%)	11 (9,9%)	177 (36,3%)	69 (28,0%)			13 (5%)	1 (0,7%)
			FSD: 111 (22,8%)	FSD: 42 (17,1%)			05.05.2020	
			ISD: 66 (13,6%)	ISD: 27 (11,0%)	102 (40,0%)	29 (22,5%)	13 (5,0%)	0 (0%)
			17.11.2021				07.03.2022	
			79 (16,2%)	27 (11,0%)			7 (2,7%)	0 (0%)
			ISD: 28 (16,6%)	ISD: 10 (11,6%)				
			17.05.2019				17.05.2018	
Mediana okresu obserwacji w momencie DCO [mies.]	23.03.2022		13,8		30.09.2021		41 mies.	
	26,1	26,2	17.11.2021		27,5	27,6	07.03.2022	
			41,6	41,9			88,9	87,4
Włączenie do populacji ITT	427 (100%)	111 (100%)	487 (100%)	246 (100%)	255 (100%)	129 (100%)	260 (100%)	131 (100%)
			FSD: 317 (65,1%)	FSD: 158 (64,2%)				

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	ATHENA-MONO		PRIMA		PRIME		SOLO1	
	RUCA	NIR	NIR	PBO	NIR	PBO	OLA	PBO
			ISD: 170 (34,9%)	ISD: 88 (35,8%)			[cała pop. BRCA]	
Włączenie do populacji HRD	185 (43,3%)	49 (44,1%)	245 (50,3%)	125 (50,8%)	170 (66,7%)	87 (67,4%)	×	
			484 (99,4%)	244 (99,2%)				
Analiza bezpieczeństwa	425 (99,5%)	110 (99,1%)	FSD: 315 (64,7%)	FSD: 158 (64,2%)	255 (100%)	129 (100%)	260 (100%)	130 (99,2%)
			ISD: 169 (34,7%)	ISD: 86 (35,0%)				

non-tBRCA LOH<sup>low</sup> – BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności;

non-tBRCA LOH<sup>Inkown</sup> – utrata heterozygotyczności <16%, BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona;

FDS – dawka ustalona (z ang. *fixed starting dose*);

ISD – dawka indywidualnie dopasowana (z ang. *Individualized starting dose*).

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim z wykorzystaniem zalecanego narzędzia Cochrane Collaboration – RoB2. Wyniki tej analizy dla poszczególnych punktów końcowych, które w danym badaniu zostały ocenione w ramach NMA, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 45. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach ATHENA-MONO, PRIMA, PRIME, SOLO1 według narzędzia RoB2.

Badanie	Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
ATHENA-MONO	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PRIMA	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
PRIME	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SOLO1	PFS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
	ORR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

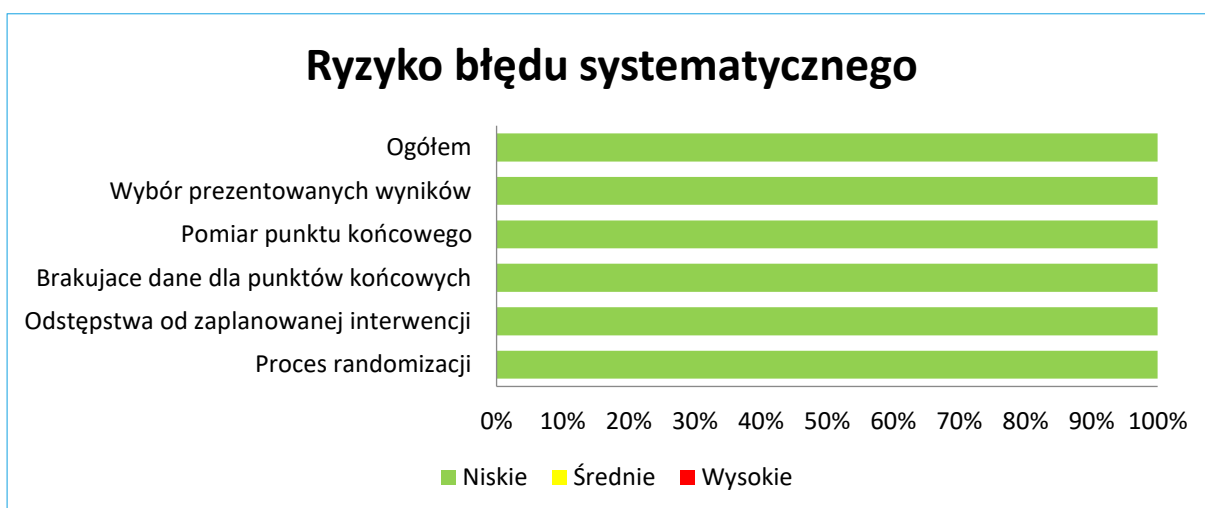
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
----------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Ryzyko błędu wynikającego z nieprawidłowego procesu randomizacji zostało ocenione w analizowanych próbach jako niskie, z uwagi na szczegółowe opisy metod randomizacji. Jako niskie oceniono także ryzyko dla analizy odstępstw od zaplanowanej interwencji, jak i brakujących danych punktów końcowych, gdyż we wszystkich próbach przeprowadzono analizy w populacji ITT lub mITT, a odsetek chorych wycofanych z badania w wyniku decyzji pacjenta lub innych przyczyn (innych niż PS lub AEs) był stosunkowo niewielki. W badaniach zastosowano podwójne zaślepienie – zarówno pacjenci, jak i badacze nie byli świadomi podawanych leków. W związku z tym ryzyko błędu wynikającego z pomiaru punktu końcowego oceniono na niskie także w przypadku subiektywnych punktów końcowych, na przykład oceny jakości życia na podstawie odpowiednich kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów czy analizy bezpieczeństwa. Ponadto ocenę niektórych punktów końcowych (PFS) przeprowadzała także niezależna, zaślepiona komisja. Ogółem analizy w uwzględnionych próbach były przeprowadzone zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej, przez co ryzyko błędu wynikające z wyboru prezentowanych wyników oceniono na niskie dla wszystkich punktów końcowych. Wykonaną ocenę podsumowano graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 14. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w analizowanych badaniach.



#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



## 6.2.2 Populacja

### 6.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do wszystkich badań uwzględnionych w porównaniu kwalifikowano dorosłe pacjentki z potwierdzonym histologicznie rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości. W przypadku badań *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1* wymagano stwierdzenia jednego z następujących typów histologicznych nowotworu: rak surowiczy lub rak endometrioidalny. W każdym z badań wymagano, aby włączone chore miały chorobę w zaawansowanym stadium, tj. III lub IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO. Do badania *ATHENA-MONO* kwalifikowano zarówno pacjentki po cytoredukcji pierwotnej, jak i po chemioterapii neoadjuwantowej z cytoredukcją odroczoną. Zbliżone wymagania zastosowano na etapie kwalifikacji do badań *PRIME* i *SOLO1* – w przypadku chorych z chorobą w stadium III wymagano podjęcia próby zadowalającej cytoredukcji (pierwotnej lub odroczonej), a u pacjentek z chorobą w stadium IV – operacji cytoredukcyjnej (w badaniu *SOLO1* dopuszczano także chore po biopsji guza). W wymienionych badaniach (*ATHENA-MONO*, *PRIME*, *SOLO1*) nie zastosowano ograniczeń dotyczących wyniku przeprowadzonej operacji, tj. obecności choroby resztkowej. Z kolei, do badania *PRIMA* kwalifikowano chore z chorobą w stadium IV, z chorobą nieoperacyjną w stadium III, z chorobą w stadium III po CTH neoadjuwantowej i cytoredukcji odroczonej oraz z chorobą w stadium III z widoczną chorobą resztkową po cytoredukcji pierwotnej (wykluczano pacjentki z chorobą w stadium III, bez widocznej choroby resztkowej po cytoredukcji pierwotnej).

Do każdego z analizowanych badań włączano pacjentki, które jako pierwszą linię leczenia stosowały terapię opartą na pochodnych platyny; podano wymaganą liczbę otrzymanych cykli chemioterapii, która wynosiła 4-8 cykli CTH dla badania *ATHENA-MONO* oraz 6-9 cykli dla badań *PRIMA*, *PRIME* i *SOLO1*. W przypadku prób *ATHENA-MONO*, *PRIMA* i *PRIME* dopuszczano stosowanie bewacyzumabu na etapie terapii pierwszego rzutu, tj. jako leczenie skojarzone z chemioterapią. Z kolei, w badaniu *SOLO1* wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu było niedozwolone zarówno na etapie terapii pierwszego rzutu, w skojarzeniu z chemioterapią, jak i w ramach leczenia podtrzymującego. W przypadku badań *ATHENA-MONO* i *SOLO1* pacjentki poddawano randomizacji w ciągu 8 tygodni od ostatniej dawki CTH (ostatni dzień wlewu), a w przypadku badań *PRIMA* i *PRIME* randomizacja następowała w ciągu 12 tygodni od 1. dnia ostatniego cyklu CTH. Dla każdego z analizowanych badań, kryterium włączenia stanowiło stwierdzenie odpowiedzi na stosowaną chemioterapię pierwszego rzutu, jednak pomiędzy poszczególnymi próbami istniały pewne różnice dotyczące wymaganych kategorii odpowiedzi na leczenie oraz ich

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

definicji. W badaniu *ATHENA-MONO* wymagano stwierdzenia odpowiedzi definiowanej jako brak dowodów na progresję choroby (rozumianą jako progresja zmian w badaniu radiologicznym lub wzrost stężenia CA-125) w opinii badacza, w dowolnym momencie podczas leczenia pierwszego rzutu, oraz stwierdzenie jednego z następujących: brak dowodów na chorobę mierzalną wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/R0 w pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji), PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała choroba mierzalna) lub odpowiedź CA-125 wg GCIG (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna). Do badania *SOLO1* także kwalifikowano chore bez widocznych dowodów progresji choroby w badaniach obrazowych oraz bez wzrastającego stężenia CA-125 po zakończeniu CTH oraz z odpowiedzią częściową lub całkowitą na chemioterapię pierwszej linii (CR – brak widocznej choroby w badaniach obrazowych po CTH i stężenie CA-125 w zakresie normy; PR –  $\geq 30\%$  zmniejszenie objętości guza lub brak widocznej choroby w badaniach obrazowych, przy podwyższonym stężeniu CA-125 powyżej GGN). W przypadku badań *PRIMA* oraz *PRIME* kryterium włączenia stanowiło stwierdzenie odpowiedzi całkowitej (CR) lub częściowej (PR) na leczenie CTH pierwszego rzutu, w ocenie badacza, po  $\geq 3$  cyklach terapii. W każdym z analizowanych badań wymagano wykonania pomiaru stężenia CA-125 przed rozpoczęciem leczenia. W przypadku badań *ATHENA-MONO* i *SOLO1* podano, że jeśli w pierwszym pomiarze odnotowano stężenie CA-125 mieszczące się w granicach normy, nie wymagano wykonywania kolejnego badania; a jeśli pierwsza wartość CA-125 przekraczała GGN, konieczne było powtórzenie badania po  $\geq 7$  dniach; wzrost stężenia CA-125 o  $>15\%$  względem pierwszego pomiaru stanowił kryterium wykluczenia z badania. W przypadku badań *PRIMA* i *PRIME* kryterium włączenia stanowiło stężenie CA-125 w zakresie normy lub zmniejszenie stężenia CA-125 o  $>90\%$  odnotowane w trakcie terapii pierwszej linii oraz utrzymywanie się stężenia CA-125 się na stabilnym poziomie przez  $\geq 7$  dni (brak wzrostu stężenia o  $>15\%$  od ukończenia CTH).

Do badań *ATHENA-MONO*, *PRIMA* oraz *PRIMA* kwalifikowano chore z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez względu na obecność zaburzeń genetycznych w guzie. W badaniu *ATHENA-MONO* status zaburzeń rekombinacji homologicznej (HRD) stanowił jeden z czynników uwzględnionych w stratyfikacji; pacjentki klasyfikowano pod względem obecności mutacji w genach BRCA oraz utraty heterozygotyczności. W badaniach *PRIMA* i *PRIME* status HRD także należał do czynników uwzględnionych w stratyfikacji (badanie *PRIMA*: deficyt rekombinacji homologicznej vs brak zaburzeń rekombinacji homologicznej vs status nieokreślony; badanie *PRIME*: status mutacji germinalnej BRCA: tak vs nie; status HRD: tak vs nie/nieznany). Z kolei, do badania *SOLO1* włączano wyłącznie pacjentki z potwierdzeniem zarodkowej lub somatycznej mutacji BRCA1/2, uznanej za szkodliwą lub potencjalnie szkodliwą. Należy zaznaczyć, że ograniczenia zastosowane w kryteriach selekcji chorych do

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

badania *SOLO1* są wynikiem wskazań do stosowania interwencji ocenianej w tym badaniu – olaparybu, którego stosowanie jest ograniczone wyłącznie do pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA (rukaparyb oraz niraparyb są zarejestrowane w terapii podtrzymującej pacjentek z rakiem jajnika, bez względu na obecność zaburzeń genetycznych). Do innych kryteriów włączenia pacjentek do ocenianych badań (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*) należały: adekwatna czynność narządów wewnętrznych, potwierdzona prawidłowymi wartościami odpowiednich parametrów laboratoryjnych, stan sprawności równy 0 lub 1 wg ECOG oraz zdolność do podpisania świadomej zgody i przestrzegania odpowiedniego protokołu badania.

Do kryteriów wykluczenia z badania *ATHENA-MONO* należało stwierdzenie obecności przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Z badań *PRIME*, *PRIMA* i *SOLO1* wykluczano pacjentki z objawowymi, nieleczonymi lub niekontrolowanymi przerzutami do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (w razie braku podejrzenia, nie wymagano badania potwierdzającego brak przerzutów do mózgu). Ze wszystkich analizowanych badań wyłączano chore, które wcześniej stosowały leczenie raka jajnika inne niż dozwolone w protokole, w tym: przebycie więcej niż jednej operacji cytoredukcyjnej, wcześniejsze leczenie podtrzymujące (w tym bewacyzumabem) oraz wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP. Ponadto, wymagano, aby przed rozpoczęciem badania u chorych ustąpiły zdarzenia niepożądane związane z wcześniej stosowanym leczeniem, w tym chemioterapią pierwszego rzutu. Z udziału w ocenianych badaniach wykluczano także pacjentki w ciąży lub karmiące piersią, w przypadku kobiet w wieku reprodukcyjnym, które mogły zająć w ciążę, wymagany był ujemny wynik testu ciążowego. Do kryteriów wykluczenia wymienionych dla poszczególnych badań należała także obecność chorób współistniejących, takich jak: inny nowotwór złośliwy (dopuszczano chore z nowotworem całkowicie wyleczonym, bez cech aktywnej choroby przez ostatnie 3 lub 5 lat), śródmiąższowa choroba płuc, aktywne WZW B lub C, niedobory odporności i inne. Dla każdego z badań jako kryterium wykluczenia wymieniono także stwierdzenie jakiegokolwiek choroby, która według oceny badaczy, może narazić pacjenta na wysokie ryzyko w przypadku udziału w badaniu.

Szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach analizowanych w ramach porównania pośredniego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 46. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>PRIMA</i>	<i>PRIME</i>	<i>SOLO1</i>
	<b>Kryteria włączenia</b>			
<b>Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nowo zdiagnozowany, potwierdzony histologicznie, zaawansowany (stadium zaawansowania III-IV wg klasyfikacji FIGO), nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (hgEOC), nowotwór złośliwy jajowodu (FTC) lub pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (PPC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony surowicy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowicy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC) (brak ograniczeń histologicznych dla pacjentek z mutacją BRCA w linii zarodkowej)</li> <li>Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony surowicy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowicy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC) (brak ograniczeń histologicznych dla pacjentek z mutacją BRCA w linii zarodkowej)</li> <li>Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony surowicy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowicy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC)</li> <li>Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przebyty zabieg cytoredukcyjny, obejmujący co najmniej obustronną salpingo-ooforektomię (chirurgiczne usunięcie jajników i jajowodów) i częściową omentektomię (częściowe wycięcie omentum), przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub po chemioterapii neoadjuwantowej (cytoredukcja odroczonej)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba nieoperacyjna w stadium III i IV</li> <li>Wszystkie stadia IV z chorobą operacyjną</li> <li>Choroba w stadium III lub IV po leczeniu CTH neoadjuwantową i po cytoredukcji odroczonej</li> <li>Choroba w stadium III z widoczną chorobą resztkową po cytoredukcji pierwotnej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjentki po cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcji odroczonej w zależności od wyniku (optymalny- guz resztkowy <math>\leq 1</math> cm; suboptymalny – guz resztkowy <math>&gt; 1</math> cm)</li> <li>Pacjentki w stadium III: próba zadowalającej cytoredukcji (cytoredukcja pierwotna lub cytoredukcja odroczonej); pacjentki w stadium IV: wykonany zabieg cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcja odroczonej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjentki w stadium III: próba zadowalającej cytoredukcji (cytoredukcja pierwotna lub cytoredukcja odroczonej);</li> <li>Pacjentki w stadium IV: wykonana biopsja lub zabieg cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcja odroczonej</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przebycie dwulekowej terapii pierwszego rzutu związkami platyny (4-8 cykli) leczenia zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, w tym <math>\geq 4</math> cykle leczenia skojarzonego platyną i taksanem <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z najlepszą odpowiedzią PR musieli otrzymać <math>\geq 6</math> cykli</li> <li><u>Bewacyzumab</u> był <u>dopuszczony</u> na etapie chemioterapii, ale nie w trakcie</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzyskanie CR lub PR na leczenie CTH opartej na platynach w ocenie badacza po <math>\geq 3</math> cyklach terapii</li> <li><u>Dopuszczano</u> włączenie pacjentów, którzy otrzymali <u>bewacyzumab</u> w ramach terapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, ale nie mogą otrzymać bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, o ile ostatnia dawka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzyskanie CR lub PR na leczenie CTH opartej na platynach w ocenie badacza po <math>\geq 3</math> cyklach terapii</li> <li><u>Dopuszczano</u> włączenie pacjentów, którzy otrzymali <u>bewacyzumab</u> w ramach terapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, ale nie mogą otrzymać bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, o ile ostatnia dawka</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzyskanie CR (brak widocznej choroby w badaniach obrazowych po CTH i stężenie CA-125 w zakresie normy) lub PR (<math>\geq 30\%</math> zmniejszenie objętości guza lub brak widocznej choroby w badaniach obrazowych, przy podwyższonym stężeniu CA-125 powyżej GGN) na leczenie CTH</li> <li>Pacjentki z chorobą stabilną po CTH nie są włączane</li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
leczenia podtrzymującego (tj. podczas terapii wskazanej w tym protokole)	bewacyzumabu została przyjęta $\geq 28$ dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu	bewacyzumabu została przyjęta $\geq 28$ dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu	▪ <b>Brak</b> leczenia <u>bewacyzumabem</u> w pierwszej linii leczenia, zarówno w skojarzeniu jak i jako terapia podtrzymująca po terapii skojarzonej
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ukończenie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny i przebycie operacji, uzyskując w opinii badacza odpowiedź zdefiniowaną jako brak dowodów na radiologiczną progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 [marker nowotworowy] (zgodnie z wytycznymi GCIg) w dowolnym momencie leczenia pierwszego rzutu;</li> <li>– oraz brak dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/R0 podczas pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji);</li> <li>– lub PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała mierzalna choroba);</li> <li>– lub odpowiedź CA-125 wg GCIg (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ukończenie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)</li> <li>▪ <math>\geq 2</math> pooperacyjne cykle terapii opartej na platynie po cytoredukcji odroczonej i otrzymanie łącznie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii przed i po operacji (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)</li> <li>▪ Chemioterapia dootrzewnowa (<i>intraperitoneal</i>) dozwolona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ukończenie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)</li> <li>▪ <math>\geq 2</math> pooperacyjne cykle terapii opartej na platynie po cytoredukcji odroczonej i otrzymanie łącznie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii przed i po operacji (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)</li> <li>▪ Chemioterapia dootrzewnowa (<i>intraperitoneal</i>) dozwolona</li> <li>▪ Ustąpienie niekorzystnych efektów wcześniejszej CTH do <math>\leq 1</math> stopnia nasilenia wg CTCAE lub poziomu wyjściowego, z wyjątkiem objawowo stabilnej neuropatii czuciowej lub łysienia o nasileniu <math>\leq 2</math> stopnia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ukończone <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii pierwszego rzutu oparta na platynach (np. karboplatyna lub cisplatyna)</li> <li>▪ Chemioterapia dożylna (<i>intravenous</i>) lub dootrzewnowa (<i>intraperitoneal</i>)</li> <li>▪ Terapię opartą na pochodnych platyny należy przerwać wcześniej ze względu na toksyczność związaną z leczeniem; ale pacjentki muszą otrzymać <math>\geq 4</math> cykle leczenia pochodnymi platyny</li> <li>▪ Brak stosowania leku będącego w fazie badań w trakcie CTH pierwszoliniowej</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pomiary CA-125 wykonane przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z następującymi kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> <li>– jeżeli pierwsza wartość mieściła się w granicach GGN, pacjent kwalifikował się do randomizacji i nie wymagano pobierania drugiej próbki</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stężenie CA-125 w zakresie normy lub zmniejszenie stężenia CA-125 o <math>&gt;90\%</math> w trakcie pierwszoliniowej terapii, stabilne przez <math>\geq 7</math> dni (brak wzrostu stężenia o <math>&gt;15\%</math> od ukończenia CTH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stężenie CA-125 w zakresie normy lub zmniejszenie stężenia CA-125 o <math>&gt;90\%</math> w trakcie pierwszoliniowej terapii, stabilne przez <math>\geq 7</math> dni (brak wzrostu stężenia o <math>&gt;15\%</math> od ukończenia CTH)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pierwsza ocena stężenia CA-125 <math>\leq</math> GGN – możliwość włączenia do randomizacji i druga próba nie jest wymagana</li> <li>▪ Pierwsza ocena stężenia CA-125 <math>&gt;</math> GGN – konieczność ponownego pomiaru <math>\geq 7</math> dni później; jeśli drugi pomiar <math>\geq 15\%</math> większy niż pierwszy należy wykluczyć pacjentkę</li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
<ul style="list-style-type: none"> <li>– jeżeli pierwsza wartość była &gt; GGN, drugą ocenę należy przeprowadzić <math>\geq 7</math> dni po pierwszej; jeśli druga ocena wyniosła <math>\geq 15\%</math> od pierwszej wartości, pacjent nie kwalifikował się do udziału w badaniu</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brak widocznych dowodów progresji choroby w badaniach obrazowych lub brak wzrastającego stężenia CA-125 po zakończeniu CTH</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomizacja pacjenta w ciągu 8 tygodni od 1. dnia ostatniego cyklu chemioterapii</li> <li>▪ Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE (1 × 4 <math>\mu\text{m}</math> skrawki do barwienia HE i około 8-12 skrawków × 10 <math>\mu\text{m}</math>, lub równoważne) do planowanych analiz <ul style="list-style-type: none"> <li>– preferowano dostarczenie próbki tkanki nowotworowej w bloku; jeśli dostarczono skrawki, wszystkie musiały pochodzić z tej samej próbki nowotworu</li> <li>– wymagana była tkanka nowotworowa z operacji cytoredukcyjnej</li> <li>– próbka musi zostać dostarczona do laboratorium centralnego <math>\geq 3</math> tygodnie przed planowanym rozpoczęciem leczenia, aby umożliwić stratyfikację do losowego przydziału</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomizacja w ciągu 12 tygodni od 1. dnia ostatniego cyklu CTH</li> <li>▪ Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE</li> <li>▪ Zgoda na pobranie próbki krwi celem oceny obecności mutacji zarodkowej (<i>germline</i>) BRCA (status mutacji musi być znany przed procesem randomizacji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomizacja w ciągu 12 tygodni od 1. dnia ostatniego cyklu CTH</li> <li>▪ Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE</li> <li>▪ Zgoda na pobranie próbki krwi celem oceny obecności mutacji zarodkowej (<i>germline</i>) BRCA (status mutacji musi być znany przed procesem randomizacji)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Randomizacja w ciągu 8 tygodni od ostatniej dawki CTH (ostatni dzień wlewu)</li> <li>▪ Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE do oceny centralnej</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klasyfikacja HRD stanowiła czynnik stratyfikacji (na podstawie statusu genu BRCA i stopnia utraty heterogeniczności)</li> <li>▪ Status HRD nowotworu (mutacje BRCA i genomowy LOH) określono w centralnym laboratorium przy użyciu testu sekwencjonowania nowej generacji</li> </ul>	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mutacja BRCA1/2, szkodliwa (<i>deleterious</i>) lub potencjalnie szkodliwa (<i>suspected deleterious</i>) mutacja zarodkowa lub somatyczna <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ocena lokalna lub centralna za pomocą testu BRACAnalysis test (Myriad), lub w Chinach za pomocą badania genetycznego (BGI)</li> </ul> </li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>PRIMA</i>	<i>PRIME</i>	<i>SOLO1</i>
	FoundationOne CDx (Foundation Medicine Inc, Cambridge, MA)			– Ocena lokalna mutacji zarodkowej BRCA1/2 była potwierdzana centralnie
<b>Kryteria demograficzne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat (<math>\geq 20</math> lat w Pd. Korei, Tajwanie, Japonii)</li> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych, potwierdzona w badaniach laboratoryjnych w ciągu 14 dni od randomizacji               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Czynność szpiku kostnego                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>• Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>– Czynność wątroby                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST i ALT <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>• Bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN; <math>&lt; 2 \times</math> GGN w przypadku hiperbilirubinemii wynikającej z zespołu Gilberta</li> <li>• Albumina w surowicy <math>\geq 30</math> g/l (<math>\geq 3,0</math> g/dl)</li> </ul> </li> <li>– Czynność nerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, chyba że GFR <math>\geq 30</math> ml/min przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Czynność szpiku kostnego                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>• Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Hemoglobina <math>\geq 10</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>– Czynność wątroby                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas <math>\leq 5 \times</math> GGN</li> <li>• Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN; lub bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>– Czynność nerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub CrCl <math>\geq 60</math> ml/min obliczony przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Czynność szpiku kostnego                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>• Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Hemoglobina <math>\geq 10</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>– Czynność wątroby                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas <math>\leq 5 \times</math> GGN</li> <li>• Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN; lub bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>– Czynność nerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub CrCl <math>\geq 60</math> ml/min obliczony przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Czynność szpiku kostnego                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>• Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Hemoglobina <math>\geq 10</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>– Czynność wątroby                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas <math>\leq 5 \times</math> GGN</li> <li>• Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>– Czynność nerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
		▪ Stan sprawności ECOG 0-1	▪ Stan sprawności ECOG 0-1	▪ Stan sprawności ECOG 0-1
	–	–	–	▪ Oczekiwana długość życia $\geq 16$ tyg.
<b>Inne</b>	▪ Podpisana zgoda przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem	▪ Podpisana zgoda przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem	▪ Podpisana zgoda przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem	▪ Podpisana zgoda
	–	▪ Zdolność do przyjmowania doustnych leków i przestrzegania protokołu	▪ Zdolność do przyjmowania doustnych leków i przestrzegania protokołu	▪ Zdolność i chęć przestrzegania protokołu
	▪ Ciąża stanowi kryterium wykluczenia	▪ Kobiety w wieku reprodukcyjnym: Ujemny wynik testu ciążowego z krwi	▪ Ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi oraz wyrazić chęć stosowania skutecznej antykoncepcji lub zgodzić się	▪ Okres pomenopauzalny lub kobiety w wieku reprodukcyjnym bez możliwości zajścia w ciążę: ujemny wynik testu

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
		<p>lub moczu w ciągu 7 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjentki po menopauzie, brak miesiączki przez ponad 1 rok, przeprowadzona sterylizacja chirurgiczna lub stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży lub zgoda na powstrzymanie się od działań, które mogłyby spowodować zajście w trakcie całego okresu badania, począwszy od włączenia do badania aż do 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku</li> </ul>	<p>na powstrzymanie się od działań, które mogłyby skutkować zajściem w ciążę od początku badania do jego zakończenia oraz w ciągu 3 miesięcy od ostatniego podania leku. Do badania mogą zostać włączone pacjentki niezdolne do zajścia w ciążę, zdef. w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjentki po chirurgicznej operacji antykoncepcyjnej (np. po histerektomii, obustronnej wycięciu jajników lub obustronnej resekcji jajowodów)</li> <li>– Pacjentki w wieku <math>\geq 60</math> lat</li> <li>– Pacjentki w wieku <math>\geq 40</math> lat i <math>&lt; 60</math> lat, nie miesiączkujące od <math>\geq 12</math> miesięcy, u których wyniki badania hormonu folikulotropowego mieszczą się w zakresie referencyjnym dla okresu pomenopauzalnego</li> </ul>	<p>ciążowego z moczu lub krwi przed wykonaniem testu Myriad BRCA w pierwszej części skryningu, w ciągu 28 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu, potwierdzony przed podaniem leczenia w 1 dniu;</p> <p>Status pomenopauzalny definiowany jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Brak miesiączki <math>\geq 1</math> rok po zaprzestaniu stosowania egzogennych terapii hormonalnych</li> <li>– LH i FSH w zakresie referencyjnym dla okresu pomenopauzalnego u kobiet <math>&lt; 50</math> lat</li> <li>– Wycięcie jajników po napromienianiu z ostatnią miesiączką <math>&gt; 1</math> rok temu</li> <li>– Menopauza wywołana chemioterapią z odstępem <math>&gt; 1</math> roku od ostatniej miesiączki</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sterylizacja chirurgiczna (obustronne wycięcie jajników lub histerektomia)</li> </ul>
	<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<b>Kryteria związane z chorobą i wcześniejszym leczeniem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerzuty do mózgu w OUN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, nieleczone lub niekontrolowane (np. nowe lub nasilające się objawy lub oznaki lub niestabilne zapotrzebowanie na steroidy).</li> <li>– Badanie potwierdzające brak przerzutów do mózgu nie jest wymagane.</li> <li>– Można rozważyć pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego, jeśli otrzymali z tego powodu leczenie definitywne i wykazali klinicznie stabilną chorobę przez <math>\geq 28</math> dni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, nieleczone lub niekontrolowane (np. nowe lub nasilające się objawy lub oznaki lub niestabilne zapotrzebowanie na steroidy).</li> <li>– Badanie potwierdzające brak przerzutów do mózgu nie jest wymagane.</li> <li>– Można rozważyć pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego, jeśli otrzymali z tego powodu leczenie definitywne i wykazali klinicznie stabilną chorobę przez <math>\geq 28</math> dni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Objawowe, niekontrolowane przerzuty do mózgu.</li> <li>– Badanie potwierdzające brak przerzutów do mózgu nie jest wymagane.</li> <li>– Pacjent może otrzymać stałą dawkę kortykosteroidów przed badaniem i w jego trakcie, pod warunkiem że leczenie rozpoczęto <math>\geq 4</math> tygodnie przed leczeniem.</li> <li>– Można rozważyć pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego, jeśli otrzymali z tego powodu leczenie</li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie raka jajnika, inne niż leczenie pochodnymi platyny pierwszego rzutu, w tym leczenie podtrzymujące pomiędzy zakończeniem schematu leczenia związkami platyny a rozpoczęciem stosowania interwencji ocenianej w tym badaniu               <ul style="list-style-type: none"> <li>– dozwolona kontynuacja leczenia hormonalnego z powodu wcześniej leczonego raka piersi; hormonalne leczenie podtrzymujące raka jajnika było nie- dozwolone</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przebycie &gt;2 operacji cytoredukcyjnych</li> <li>▪ Pacjentki w III stadium choroby, po udanej całkowitej cytoredukcji (tj. bez widocznej choroby resztkowej), po cytoredukcji pierwotnej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przebycie &gt;2 operacji cytoredukcyjnych</li> </ul>	<p>definitywne i wykazali klinicznie stabilną chorobę przez <math>\geq 28</math> dni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &gt;1 operacja cytoredukcyjna przed randomizacją               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Do badania kwalifikują się pacjentki uznane w momencie diagnozy za nieoperacyjne i z wykonaną jedynie biopsją lub wycięciem jajników, a następnie zostali poddane CTH i cytoredukcji odroczonej</li> </ul> </li> </ul>
–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przebyte lub planowane leczenie bewacyzumabem w ramach terapii podtrzymującej               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjenci, którzy otrzymali bewacyzumab w ramach terapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, ale nie mogą otrzymywać bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, nie są wykluczani z badania, o ile ostatnia dawka bewacyzumabu została przyjęta <math>\geq 28</math> dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przebyte lub planowane leczenie bewacyzumabem w ramach terapii podtrzymującej               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjenci, którzy otrzymali bewacyzumab w ramach terapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, ale nie mogą otrzymywać bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, nie są wykluczani z badania, o ile ostatnia dawka bewacyzumabu została przyjęta <math>\geq 28</math> dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia, zarówno w skojarzeniu jak i jako terapia podtrzymująca po terapii skojarzonej</li> </ul>
–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Znana nadwrażliwość na składniki niraparybu lub jego substancje pomocnicze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Znana nadwrażliwość na składniki niraparybu lub jego substancje pomocnicze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Znana nadwrażliwość na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu</li> </ul>
–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP lub uczestnictwo w badaniu, w którym w jakimkolwiek z ramion podawano inhibitor PARP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP (w tym niraparybem)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP (w tym olaparybem)</li> </ul>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jednoczesne włączenie do innego badania klinicznego dla niraparybu lub innej terapii będącej w fazie badań</li> </ul>		
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mutacje BRCA1 i/lub BRCA2 uważane za nieszkodliwe (np. „Warianty o niepewnym znaczeniu klinicznym” (<i>Variants of uncertain clinical significance</i>) lub „Wariant o nieznanym znaczeniu” (<i>Variant of unknown significance</i>) lub „Wariant faworyzujący polimorfizm” (<i>Variant, favour polymorphism</i>) lub „łagodny polimorfizm” (<i>benign polymorphism</i>) itp.)</li> </ul>
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wczesne stadium choroby (stadium FIGO I, IIA, IIB lub IIC)</li> </ul>
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Choroba stabilna widoczna w obrazowaniu lub kliniczna progresja choroby na końcu CTH pierwszoliniowej</li> </ul>
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsza diagnoza i leczenie raka jajnika we wcześniejszym stadium</li> </ul>
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsza randomizacja do aktualnego badania</li> </ul>
<b>Kryteria związane z innymi stosowanymi terapiami</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemioterapia w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku i/lub utrzymujące się AEs wynikające z takiego leczenia o nasileniu &gt;1 stopnia wg NCI-CTCAE v5.0, z wyjątkiem AEs niehematologicznych stopnia 2, takich jak łysienie, neuropatia obwodowa, niedokrwistość stopnia 2 ze stężeniem hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dl i AEs związanymi ze stosowaną wcześniejszą chemioterapią, o niewielkim prawdopodobieństwie zaostrzenia przez leczenie badanym lekiem</li> </ul>	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wcześniejsza CTH z powodu dowolnego nowotworu jamy brzusznej lub miednicy, w tym leczenie z powodu wcześniejszej diagnozy raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej <ul style="list-style-type: none"> <li>– Do badania kwalifikowano pacjentki, które otrzymały wcześniej CTH uzupełniającą z powodu zlokalizowanego raka piersi, pod warunkiem zakończenia terapii &gt;3 lata przed rejestracją do badania, bez stwierdzonej choroby nawrotowej ani przerzutowej</li> </ul> </li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie terapii będącej w fazie badań w ciągu 4 tygodni lub &lt;5 okresów półtrwania badanego leku (w zależności który dłuższy) przed pierwszym podaniem leku w aktualnym badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie terapii będącej w fazie badań w ciągu 4 tygodni lub &lt;5 okresów półtrwania badanego leku (w zależności który dłuższy) przed pierwszym podaniem leku w aktualnym badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Udział w innym badaniu klinicznym z lekiem będącym w fazie badań w trakcie chemioterapii bezpośrednio przed randomizacją</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Paliatywna radioterapia obejmująca &gt;20% szpiku kostnego w ciągu 1 tygodnia przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paliatywna radioterapia obejmująca &gt;20% szpiku kostnego w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie jakiegokolwiek systemowej chemioterapii lub radioterapii (<u>z wyjątkiem paliatywnej</u>) w ciągu 3 tygodni przed leczeniem w ramach badania (lub dłuższy okres w zależności od właściwości zastosowanych produktów)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drobny zabieg chirurgiczny niezwiązany z badaniem (np. założenie centralnego portu dostępu żylnego) ≤5 dni lub duży zabieg chirurgiczny ≤21 dni przed pierwszą dawką badanego leku; we wszystkich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wystarczająco wyleczony i stabilny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duży zabieg chirurgiczny (w ocenie badacza) ≤21 dni przed pierwszą dawką badanego leku; przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wyleczony i stabilny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duży zabieg chirurgiczny (w ocenie badacza) ≤21 dni przed pierwszą dawką badanego leku; przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wyleczony i stabilny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Duży zabieg chirurgiczny ≤2 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku; przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wyleczony i stabilny</li> </ul>
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jednoczesne stosowanie znanych, silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna, klarytromycyna i nelfinawir</li> </ul>
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utrzymująca się toksyczność (≥2 stopnia wg CTCAE) spowodowana wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, z wyjątkiem łysienia</li> </ul>
<b>Współistniejące stany lub choroby</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guzy nienabłonkowe (mięśaki heterologiczne [<i>pure sarcomas</i>]) lub nowotwory jajnika o niskim potencjale złośliwości (tj. guzy o granicznej złośliwości) lub guzy śluzowe; dopuszczano mieszane nowotwory Mullera/mięsakoraki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Śluzowe, jasnokomórkowe podtypy nabłonkowego raka jajnika, mięsak lub niezróżnicowany rak jajnika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Śluzowe, jasnokomórkowe podtypy nabłonkowego raka jajnika (z wyjątkiem tych niosących mutację BRCA w linii zarodkowej), mięsak lub niezróżnicowany rak jajnika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Surowiczy lub jasnokomórkowy gruczolakorak lub mięsak endometrium</li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aktywny drugi nowotwór złośliwy, tj. pacjentka, u której stwierdzono potencjalnie śmiertelny nowotwór, z powodu którego mogła (ale niekoniecznie) być obecnie leczona               <ul style="list-style-type: none"> <li>do badania mogły zostać włączeni pacjenci z nowotworem złośliwym w wywiadzie, którzy zostali całkowicie wyleczeni, bez cech aktywnego nowotworu w okresie 3 lata przed włączeniem lub pacjentki z wyleczonymi chirurgicznie nowotworami o niskim stopniu złośliwości, takimi jak rak szyjki macicy lub endometrium we wczesnym stadium</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza lub leczenie z powodu inwazyjnego raka w okresie &lt;5 lat przed włączeniem do badania               <ul style="list-style-type: none"> <li>do badania mogły zostać włączone pacjentki z wyleczonym rakiem <i>in situ</i> szyjki macicy lub dróg moczowych, nieczerniakowy rakiem skóry lub przewodowym rakiem piersi <i>in situ</i> (DCIS)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnoza lub leczenie z powodu inwazyjnego raka w okresie &lt;5 lat przed włączeniem do badania               <ul style="list-style-type: none"> <li>do badania mogły zostać włączone pacjentki z wyleczonym rakiem <i>in situ</i> szyjki macicy lub dróg moczowych, nieczerniakowy rakiem skóry lub przewodowym rakiem piersi <i>in situ</i> (DCIS)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem: odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, wyleczonego raka szyjki macicy <i>in situ</i>, raka przewodowego <i>in situ</i> (DCIS), raka endometrium w stadium 1 i stopniu zaawansowania 1, lub innych guzów litych, w tym chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego) leczonych z intencją wyleczenia bez objawów choroby przez ≥5 lat. Pacjenci, u których w przeszłości występował zlokalizowany rak piersi, mogą się kwalifikować, pod warunkiem, że zakończyli chemioterapię uzupełniającą &gt;3 lata przed rejestracją bez obecnych nawrotów ani przerzutów choroby</li> </ul>
-	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jednocześnie występujący pierwotny rak endometrium, chyba że spełnione poniższe warunki:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium &lt;2</li> <li>Wiek &lt;60 lat w chwili rozpoznania raka endometrium w stadium IA lub IB w stopniu 1 lub 2 lub gruczolakorak endometrioidalny w stadium IA w stopniu 3 lub wiek ≥60 lat w momencie rozpoznania raka endometrium w stadium IA w stopniu 1 lub 2 gruczolakorak endometrioidalny</li> </ul> </li> </ul>
-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) aktualnie lub w wywiadzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) aktualnie lub w wywiadzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół mielodysplastyczny (MDS) lub ostra białaczka szpikowa (AML)</li> </ul>

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
<ul style="list-style-type: none"> <li>Objawy śródmiąższowej choroby płuc (ISLD, z ang. <i>interstitial lung disease</i>), aktywnego zapalenia płuc, zapalenia mięśnia sercowego aktywnego lub w wywiadzie</li> </ul>	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rozległą śródmiąższową obustronną chorobę płuc w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Czynna, stwierdzona lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– dopuszczano pacjentów z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry (takimi jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego lub schorzeniami, w przypadku których nie spodziewa się nawrotu przy braku czynnika zewnętrznego</li> </ul> </li> </ul>	–	–	–
<ul style="list-style-type: none"> <li>Schorzenia wymagające leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (odpowiednik prednizonu w dawce &gt;10 mg na dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji               <ul style="list-style-type: none"> <li>– dozwolone wziewne lub miejscowe sterydy oraz sterydy zastępcze nadnerczy w dawce &gt;10 mg prednizonu na dobę w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej</li> </ul> </li> </ul>	–	–	–
<ul style="list-style-type: none"> <li>Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w trakcie ostatnich dwóch cykli leczenia przy użyciu schematu zawierającego platynę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w ciągu 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed włączeniem do badania</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Obecny stent dwunastnicy i/lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub wada układu</li> </ul>	–	–	–

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
<p>pokarmowego, które w opinii badacza mogłyby zakłócać wchłanianie badanego leku</p>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV lub AIDS. <ul style="list-style-type: none"> <li>– test na obecność wirusa HIV należy wykonywać lokalnie we wszystkich placówkach, w których jest to wymagane</li> </ul> </li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakażenie HIV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zakażenie HIV</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dodatni wynik testu na WZW B i/lub zakażenie HBV w wywiadzie, w tym pacjenci z niewykrywalnym DNA HBV i nieaktywni nosiciele</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne WZW B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne WZW B</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne WZW B</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciw WZW C (anty-HCV; z wyjątkiem przypadków niewykrywalnego HCV-RNA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne WZW C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne WZW C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktywne WZW C</li> </ul>
–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niedobory odporności (dopuszczalne są pacjenci po splenektomii)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Niedobory odporności (dopuszczalne są pacjenci po splenektomii)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Obniżona odporność</li> </ul>
–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z jakąkolwiek znaną niedokrwistością <math>\geq 3</math>. stopnia, neutropenią lub trombocytopenią będącymi wynikiem wcześniejszej chemioterapii, która utrzymywała się &gt;4 tygodnie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci z jakąkolwiek znaną niedokrwistością <math>\geq 3</math>. stopnia, neutropenią lub trombocytopenią będącymi wynikiem wcześniejszej chemioterapii, która utrzymywała się &gt;4 tygodnie</li> </ul>	–
–	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci, u których wystąpiła niedokrwistość lub małopłytkowość zależna od transfuzji, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjenci, którzy otrzymali transfuzję krwi (płytek krwi lub czerwonych krwinek) w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku</li> <li>– Pacjenci, którzy otrzymywali czynniki stymulujące tworzenie kolonii (np.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacjenci, u których wystąpiła niedokrwistość lub małopłytkowość zależna od transfuzji, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pacjenci, którzy otrzymali transfuzję krwi (płytek krwi lub czerwonych krwinek) w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku</li> <li>– Pacjenci, którzy otrzymywali czynniki stymulujące tworzenie kolonii (np.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Transfuzje krwi pełnej w ciągu ostatnich 120 dni przed włączeniem do badania (dopuszczalne są transfuzje koncentratów krwinek czerwonych i płytek krwi w określonym czasie)</li> </ul>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) lub rekombinowaną erytropoetynę) w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) lub rekombinowaną erytropoetynę) w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku	
–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w wywiadzie</li> </ul>
–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trudne do opanowania nudności i wymioty, niemożność połknięcia badanego leku oraz wszelkie choroby żołądkowo-jelitowe, które mogą zakłócać wchłanianie i metabolizm leku</li> </ul>	–
–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowana arytmia komorowa, niedawny (w ciągu 90 dni) zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane poważne napady padaczkowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej lub jakiegokolwiek zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu, zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowana arytmia komorowa, zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania</li> </ul>
–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Spoczynkowe EKG z odstępem QTc &gt;470 ms w ≥2 punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub występowanie zespołu długiego odstępu QT w rodzinie</li> </ul>
–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowane poważne zaburzenie napadowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, żyły głównej górnej lub jakiegokolwiek zespół lub inne zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowane poważne zaburzenie napadowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, żyły głównej górnej lub jakiegokolwiek zespół lub inne zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niekontrolowane poważne zaburzenie napadowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej</li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niezdolność do połknięcia leków podawanych doustnie oraz obecność zaburzeń żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jakikolwiek inny stan pacjenta, który mógł zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu lub mógł zakłócić interpretację wyników badania i w opinii badacza spowodowałby, że pacjent nie kwalifikowałby się do udziału w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jakikolwiek choroby, według oceny badaczy, mogą narazić pacjenta na wysokie ryzyko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jakikolwiek choroby, według oceny badaczy, mogą narazić pacjenta na wysokie ryzyko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci o dużym ryzyku medycznym wynikającym z obecności poważnego, niekontrolowanego schorzenia, niezłośliwej choroby układowej lub aktywnej, niekontrolowanej infekcji</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja z powodu niedrożności jelit w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania</li> </ul>	–	–	–
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jakikolwiek zespół lub inne zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody</li> </ul>
<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża lub karmienie piersią               <ul style="list-style-type: none"> <li>– należy unikać ciąży uzyskanej dzięki technologii wspomaganego rozrodu przez cały czas trwania leczenia objętego badaniem i przez ≥6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku (doustnie lub dożylnie, w zależności od tego, co nastąpi później)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża lub karmienie piersią lub planowane poczęcie dziecka w trakcie leczenia w ramach badania i do 180 dni po ostatniej dawce leku</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża lub karmienie piersią lub planowane poczęcie dziecka w trakcie leczenia w ramach badania</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>
	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno personelu AstraZeneca, jak i/lub personelu w ośrodku badawczym)</li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



### 6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zestawiono wybrane wyjściowe charakterystyki kliniczne i demograficzne pacjentów biorących udział w badaniach uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim, celem oceny heterogeniczności populacji analizowanej w ramach sieci porównania pośredniego. Dla porównania wybrano te charakterystyki wyjściowe, które były uważane za istotne (np. stanowiły czynniki stratyfikacji w badaniach), oraz powszechnie raportowane statystyki demograficzne, jak wiek. Zestawiono również informacje odnośnie statusu HRD oraz obecności mutacji genów BRCA. Podsumowano te charakterystyki, które były obecne przynajmniej w jednym z rozpatrywanych badań.

Przedstawiano charakterystyki dla całych populacji analizowanych badań, oraz, gdy było to możliwe, dla podgrupy chorych z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD). W przypadku badania *PRIMA*, w ramach którego pacjentki otrzymywały różne schematy dawkowania i w związku z czym w obliczeniach wykorzystano tylko te dla podgrupy chorych ze schematem zgodnym z obecnie zalecanym (ISD), przedstawiono również charakterystyki pacjentek otrzymujących ten schemat leczenia.

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 47. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

Parametr	<i>ATHENA-MONO</i>				<i>PRIMA</i>				<i>PRIME</i>		<i>SOLO1</i>	
	ITT RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	HRD PBO, N=49	ITT NIR, N=487	PBO, N=246	NIR, N=170	ISD PBO, N=88	NIR, N=255	PBO, N=129	OLA, N=260	ITT PBO, N=131
<b>Liczba chorych</b>												
N	427	111	185	49	487	246	170	88	255	129	260	131
<b>Wiek</b>												
Mediana (zakres) [lata]	61,0 (30-83)	61,0 (31-80)	57,0 (30-81)	59,0 (38-78)	62 (32-85)	62 (33-88)	63,0 (39-85)	60,5 (33-82)	53 (32-77)	54 (33-77)	53,0 (29-82)	53,0 (31-84)
<b>Status sprawności ECOG</b>												
0	295 (69,1%)	76 (68,5%)	132 (71,4%)	39 (79,6%)	337 (69,2%)	174 (70,7%)	114 (67,1%)	60 (68,2%)	98 (38,4%)	52 (40,3%)	200 (76,9%)	105 (80,2%)
1	131 (30,7%) <sup>a</sup>	35 (31,5%)	53 (28,6%)	10 (20,4%)	150 (30,8%)	72 (29,3%)	56 (32,9%)	28 (31,8%)	157 (61,6%)	77 (59,7%)	60 (23,1%)	25 (19,1%)
<b>Stadium FIGO</b>												
III	323 (75,6%)	78 (70,3%)	136 (73,5%)	31 (63,3%)	318 (65,3%)	158 (64,2%)	114 (67,1%)	55 (62,5%)	182 (71,4%)	94 (72,9%)	220 (84,6%)	105 (80,2%)
A	-	-	-	-	7 (1,4%)	4 (1,6%)	-	-	8 (3,1%)	5 (3,9%)	-	-
B	-	-	-	-	16 (3,3%)	12 (4,9%)	-	-	14 (5,5%)	8 (6,2%)	-	-
C	-	-	-	-	285 (58,5%)	138 (56,1%)	-	-	154 (60,4%)	80 (62,0%)	-	-
nie sprecyzowano	-	-	-	-	10 (2,1%)	4 (1,6%)	-	-	6 (2,4%)	1 (0,8%)	-	-
IV	104 (24,4%)	33 (29,7%)	49 (26,5%)	18 (36,7%)	169 (34,7%)	88 (35,8%)	56 (32,9%)	33 (37,5%)	73 (28,6%)	35 (27,1%)	40 (15,4%)	26 (19,8%)
<b>Rodzaj nowotworu</b>												
EOC	336 (78,7%)	85 (76,6%)	153 (82,7%)	39 (79,6%)	388 (79,7%)	201 (81,7%)	139 (81,8%)	71 (80,7%)	229 (89,8%)	117 (90,7%)	220 (84,6%)	113 (86,3%)
FTC	50 (11,7%)	18 (16,2%)	21 (11,4%)	5 (10,2%)	65 (13,3%)	32 (13,0%)	14 (8,2%)	6 (6,8%)	19 (7,5%)	9 (7,0%)	22 (8,5%)	11 (8,4%)

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO				PRIMA			PRIME		SOLO1		
	ITT		HRD		ITT		ISD		ITT		ITT	
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49	NIR, N=487	PBO, N=246	NIR, N=170	PBO, N=88	NIR, N=255	PBO, N=129	OLA, N=260	PBO, N=131
PPC	41 (9,6%)	8 (7,2%)	11 (5,9%)	5 (10,2%)	34 (7,0%)	13 (5,3%)	17 (10,0%)	11 (12,5%)	7 (2,7%)	3 (2,3%)	15 (5,8%)	7 (5,3%)
<b>Histologia</b>												
Surowiczy ( <i>serous</i> )	384 (89,9%)	106 (95,5%)	174 (94,1%)	47 (95,9%)	465 (95,5%)	230 (93,5%)	-	-	253 (99,2%)	128 (99,2%)	246 (94,6%)	130 (99,2%)
Endometrialny ( <i>endometrioid</i> )	13 (3,0%)	1 (0,9%)	6 (3,2%)	0	11 (2,3%)	9 (3,7%)	-	-	2 (0,8%)	0	9 (3,5%)	0
Jasnokomórkowy ( <i>clear cell</i> )	13 (3,0%)	2 (1,8%)	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Mieszany ( <i>mixed</i> )	10 (2,3%)	1 (0,9%)	3 (1,6%)	1 (2,0%)	-	-	-	-	-	-	5 (1,9%)	1 (0,8%)
Inne	7 (1,6%)	1 (0,9%)	2 (1,1%)	1 (2,0%)	11 (2,3%)	6 (2,4%)	-	-	0	1 (0,8%)	-	-
<b>Wynik operacji<sup>b</sup></b>												
Całkowite wycięcie	263 (61,6%)	73 (65,8%)	107 (57,8%)	33 (67,3%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Mikroskopijna choroba resztkowa (<1 cm)	81 (19,0%)	15 (13,5%)	38 (20,5%)	5 (10,2%)	-	-	-	-	193 (75,7%)	105 (81,4%)	-	-
Makroskopowa choroba resztkowa (≥1 cm)	83 (19,4%)	23 (20,7%)	40 (21,6%)	11 (22,4%)	-	-	-	-	36 (14,1%)	14 (10,9%)	-	-
Brakujące dane	-	-	-	-	-	-	-	-	26 (10,2%)	10 (7,8%)	-	-
<b>Odpowiedź<sup>c</sup> po pierwszej linii chemioterapii opartej na platynach</b>												
Brak choroby po operacji	224 (52,5%)	64 (57,7%)	88 (47,6%)	30 (61,2%)	-	-	-	-	-	-	-	-
CR	73 (17,1%)	11 (9,9%)	38 (20,5%)	4 (8,2%)	337 (69,2%)	172 (70,0%)	104 (61,2%)	55 (62,5%)	212 (83,1%)	103 (79,8%)	213 (81,9%)	107 (81,7%)
PR	76 (17,8%)	22 (19,8%)	33 (17,8%)	9 (18,4%)	150 (30,8%)	74 (30,0%)	66 (38,8%)	33 (37,5%)	43 (16,9%)	26 (20,2%)	47 (18,1%)	24 (18,3%)

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO				PRIMA			PRIME			SOLO1	
	ITT		HRD		ITT		ISD	ITT		ITT		
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49	NIR, N=487	PBO, N=246	NIR, N=170	PBO, N=88	NIR, N=255	PBO, N=129	OLA, N=260	PBO, N=131
Odpowiedź radiologiczna niemożliwa do oceny/Inne (odpowiedź na podstawie stężenia CA-125)	54 (12,6%)	14 (12,6%)	26 (14,1%)	6 (12,2%)	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Liczba cykli pierwszoliniowej chemioterapii opartej na platynach</b>												
Mediana (zakres)	6 (4-8%)	6 (4-8%)	6 (4-8%)	6 (4-8%)	-	-	-	-	-	-	-	-
4 do <6 cykli	26 (6,1%)	8 (7,2%)	10 (5,4%)	4 (8,2%)	333 (68,4%) [6 cykli]	170 (69,1%)	-	-	-	-	4: 2 (0,8%) 5: 2 (0,8%)	4: 0 5: 1 (0,8%)
6-8 cykli	401 (93,9%)	103 (92,8%)	175 (94,6%)	45 (91,8%)	124 (25,5%) [6-9]	62 (25,2%)	-	-	-	-	6: 198 (76,2%) 7: 17 (6,5%) 8: 18 (6,9%) 9: 23 (8,8%)	6: 106 (80,9%) 7: 10 (7,6%) 8: 7 (5,3%) 9: 7 (5,3%)
Brakujące dane	-	-	-	-	30 (6,2%)	14 (5,7%)	-	-	-	-	-	-
<b>Wcześniejsze stosowanie bewacyzumabu</b>												
Nie	84 (19,7%)	12 (10,8%)	34 (18,4%)	5 (10,2%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Tak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Wcześniejsza CTH neoadjuwantowa</b>												
Tak	-	-	-	-	322 (66,1%)	167 (67,9%)	114 (67,1%)	53 (60,2%)	121 (47,5%)	59 (45,7%)	-	-
Nie	-	-	-	-	165 (33,9%)	79 (32,1%)	56 (32,9%)	35 (39,8%)	134 (52,5%)	70 (54,3%)	-	-
<b>Choroba mierzalna na początku badania</b>												

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO				PRIMA			PRIME		SOLO1		
	ITT		HRD		ITT		ISD		ITT			
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49	NIR, N=487	PBO, N=246	NIR, N=170	PBO, N=88	NIR, N=255	PBO, N=129	OLA, N=260	PBO, N=131
Nie	41 (9,6%)	11 (9,9%)	17 (9,2%)	5 (10,2%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Tak	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Stężenie CA-125 w zakresie normy na początku badania, w ocenie centralnej lub lokalnej<sup>d</sup></b>												
W zakresie normy ( $\leq 35$ U/ml%)	371 (86,9%)	100 (90,1%)	161 (87,0%)	46 (93,9%)	450 (92,4%)	226 (91,9%)	-	-	252 (98,8%)	128 (99,2%)	247 (95,0%)	123 (93,9%)
>35 U/ml	-	-	-	-	34 (7,0%)	18 (7,3%)	-	-	3 (1,2%)	1 (0,8%)	13 (5,0%)	7 (5,3%)
Brakujące dane	-	-	-	-	3 (0,6%)	2 (0,8%)	-	-	-	-	0	1 (0,8%)
<b>Czynniki stratyfikacji uwzględniane w procesie randomizacji</b>												
<b>Moment operacji</b>												
Cytoredukcja pierwotna	209 (48,9%)	54 (48,6%)	104 (56,2%)	27 (55,1%)	158 (32,4%)	78 (31,7%)	-	-	-	-	161 (61,9%)	85 (64,9%)
Cytoredukcja odroczone	218 (51,1%)	57 (51,4%)	81 (43,8%)	22 (44,9%)	316 (64,9%)	165 (67,1%)	-	-	-	-	94 (36,2%)	43 (32,8%)
<b>Status choroby resztkowej po CTH</b>												
Brak choroby resztkowej	322 (75,4%)	82 (73,9%)	137 (74,1%)	35 (71,4%)	224 (46,0%)*	117 (47,6%)*	-	-	-	-	199 (76,5%)	98 (74,8%)
Choroba resztkowa	105 (24,6%)	29 (26,1%)	48 (25,9%)	14 (28,6%)	220 (45,2%)*	112 (45,5%)*	-	-	-	-	55 (21,2%)	29 (22,1%)
<b>Ocena deficytu rekombinacji homologicznej [HRD]</b>												
tBRCA	91 (21,3%)	24 (21,6%)	91 (49,2%)	24 (49,0%)	152 (31,2%)	71 (28,9%)	53 (31,2%)	26 (29,5%)	85 (33,3%)	40 (31,0%)	260 (100%)	131 (100%)
non-tBRCA LOH <sup>high</sup>	94 (22,0%)	25 (22,5%)	94 (50,8%)	25 (51,0%)	-	-	-	-	-	-	-	-
non-tBRCA LOH <sup>low</sup>	189 (44,3%)	49 (44,1%)	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO				PRIMA			PRIME		SOLO1		
	ITT		HRD		ITT		ISD	ITT		ITT		
	RUCA, N=427	PBO, N=111	RUCA, N=185	PBO, N=49	NIR, N=487	PBO, N=246	NIR, N=170	PBO, N=88	NIR, N=255	PBO, N=129	OLA, N=260	PBO, N=131
non-tBRCA LOH <sup>Inknown</sup>	53 (12,4%)	13 (11,7%)	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Status HRD</b>												
Niedobór ( <i>deficient</i> )	185 (43,3%)	49 (44,1%)	185 (100%)	49 (100%)	247 (50,7%)	126 (51,2%)	87 (51,2%)	43 (48,9%)	170 (66,7%)	87 (67,4%)		
Bez zaburzeń ( <i>proficient</i> )	189 (44,3%)	49 (44,1%)	0	0	169 (34,7%)	80 (32,5%)	61 (35,9%)	26 (29,5%)	60 (23,5%)	25 (19,4%)	Wszyscy z mutacją BRCA	
Nieokreślony	53 (12,4%)	13 (11,7%)	0	0	71 (14,6%)	40 (16,3%)	22 (12,9%)	19 (21,6%)	25 (9,8%)	17 (13,2%)		
<b>Ocena genu BRCA</b>												
Mutacja BRCA1	60 (14,1%)	15 (13,5%)	60 (32,4%)	15 (30,6%)	105 (21,6%)	43 (17,5%)	-	-	-	-	191 (73,5%)	91 (69,5%)
Mutacja BRCA2	31 (7,3%)	9 (8,1%)	31 (16,8%)	9 (18,4%)	47 (9,7%)	28 (11,4%)	-	-	-	-	66 (25,4%)	40 (30,5%)
Mutacja BRCA1 i 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (1,2%)	0 (0%)
BRCA typu dzikiego	336 (78,7%)	87 (78,4%)	94 (50,8%)	25 (51,0%)	310 (63,7%)	163 (66,3%)	-	-	88 (34,5%)	61 (47,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Rodzaj mutacji BRCA</b>												
Zarodkowe ( <i>germline</i> )	56 (13,1%)	12 (10,8%)	56 (30,3%)	12 (24,5%)	-	-	-	-	85 (33,3%)	40 (31,0%)	-	-
Somatyczne ( <i>somatic</i> )	25 (5,9%)	8 (7,2%)	25 (13,5%)	8 (16,3%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Brak informacji o rodzaju	10 (2,3%)	4 (3,6%)	10 (5,4%)	4 (8,2%)	-	-	-	-	170 (66,7%) [niezarodkowe]	89 (69,0%)	-	-

a n=1 (0,2%) nie uwzględniona w tabeli, ponieważ w momencie skryningu status ECOG wynosił 1, a w 1 dniu 1 cyklu wynosił 2;

b w ocenie chirurga;

c w ocenie skanów radiograficznych wg RECIST (w badaniu ATHENA-MONO w ramach charakterystyk wyjściowych podsumowano kategorie oceny radiologicznej);

d na podstawie danych wprowadzonych przez badaczy w momencie losowego przydziału;

\* obliczono na podstawie danych z publikacji O'Cearbhaill 2022, jako N przyjmując liczbę chorych po cytoredukcji pierwotnej lub odroczonej, z wykluczeniem chorych z brakiem operacji cytoredukcyjnej (13 w grupie NIR i 3 w grupie PBO);

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

---

tBRCA – mutacja BRCA;

non-tBRCA LOH<sup>high</sup> – BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności [utrata heterozygotyczności  $\geq 16\%$ ];

non-tBRCA LOH<sup>low</sup> – BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności [utrata heterozygotyczności  $< 16\%$ ];

non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup> – utrata heterozygotyczności  $< 16\%$ , BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona.

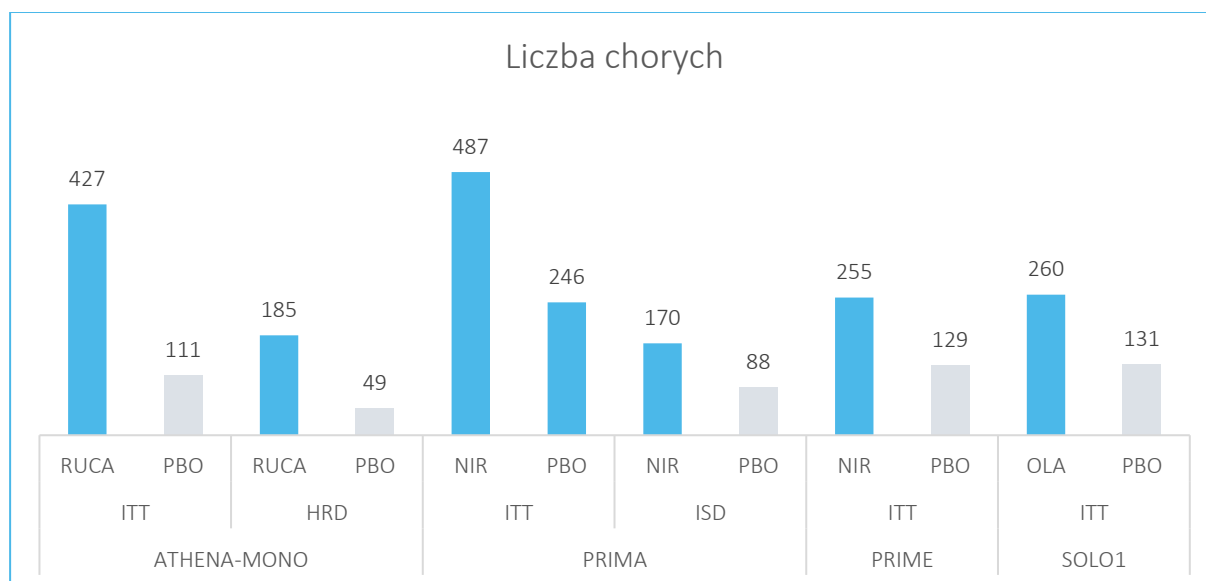
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### Liczba chorych, wiek i sprawność pacjentek

W ramach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim uwzględniono dorosłe pacjentki z rakiem jajnika. Badania były licznymi próbami, w których uwzględniono po kilkaset osób – najczęściej pacjentek uwzględniono w badaniu *ATHENA-MONO*, gdzie w grupie rukaparybu oceniono 427, a w grupie placebo tego badania – 111 chorych. Badanie *PRIMA* było drugie co do wielkości (487 vs 246, NIR vs PBO w populacji ITT), ale w ramach porównania pośredniego wykorzystano dane jedynie dla pacjentek, które otrzymywały obecnie zalecany schemat dawkowania niraparybu (ISD, dawka indywidualnie dopasowywana) – grupa ta była mniej liczna niż populacja ITT badania i liczyła 170 pacjentek otrzymujących niraparyb oraz 88 otrzymujących placebo. Badania *PRIME* oraz *SOLO1* uwzględniały bardzo zbliżoną liczbę pacjentów: 255 vs 129, NIR vs PBO w badaniu *PRIME*, oraz 260 vs 131, OLA vs PBO w badaniu *SOLO1*. Liczbę pacjentek uwzględnianych w poszczególnych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 15. Liczba pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



W badaniach uwzględniano chore w wieku 18 lat lub więcej, ale w większości próby obejmowały starsze pacjentki – w próbie *ATHENA-MONO* mediana wieku wynosiła 61 lat i była zbliżona do mediany wieku obserwowanej w badaniu *PRIMA*, która wynosiła około 62 lata. Z kolei, pacjentki uwzględnione w próbach *PRIME* oraz *SOLO1* były wyraźnie młodsze – mediana wieku w tych dwóch próbach była zbliżona i wynosiła około 53 lat. Przeciętnie, pacjentki uwzględnione w badaniach *PRIME* oraz *SOLO1* były o 10 lat młodsze niż pacjentki uwzględnione w badaniach *ATHENA-MONO* oraz *PRIMA*, co potencjalnie mogło

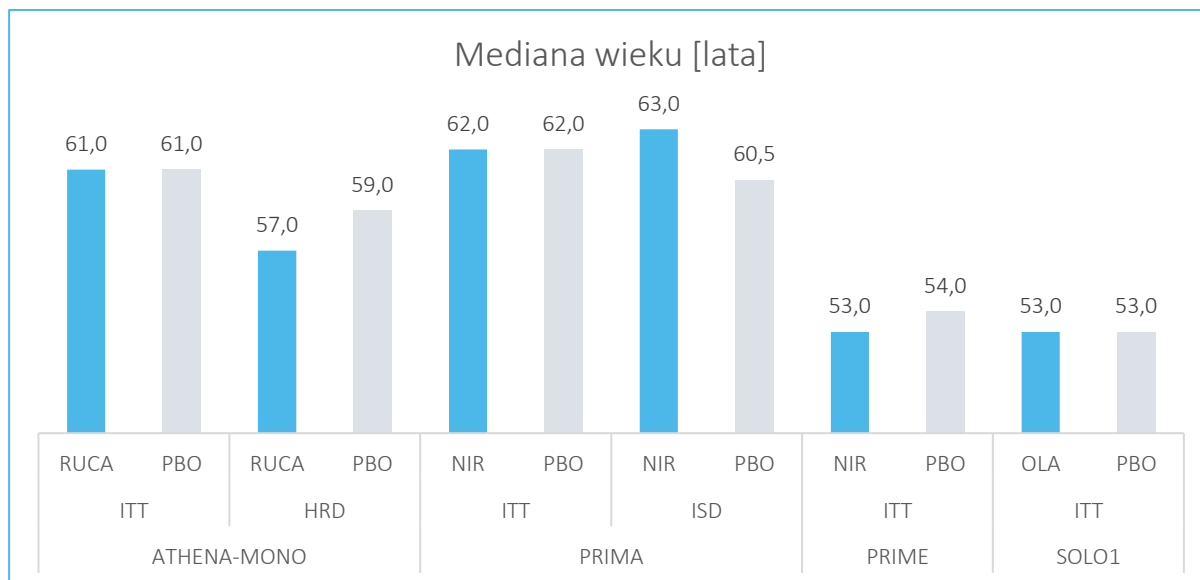
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



stanowiąc źródło heterogeniczności w prowadzonej sieci porównania pośredniego. Medianę wieku pacjentów w poszczególnych grupach analizowanych badań podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 16. Mediana wieku pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



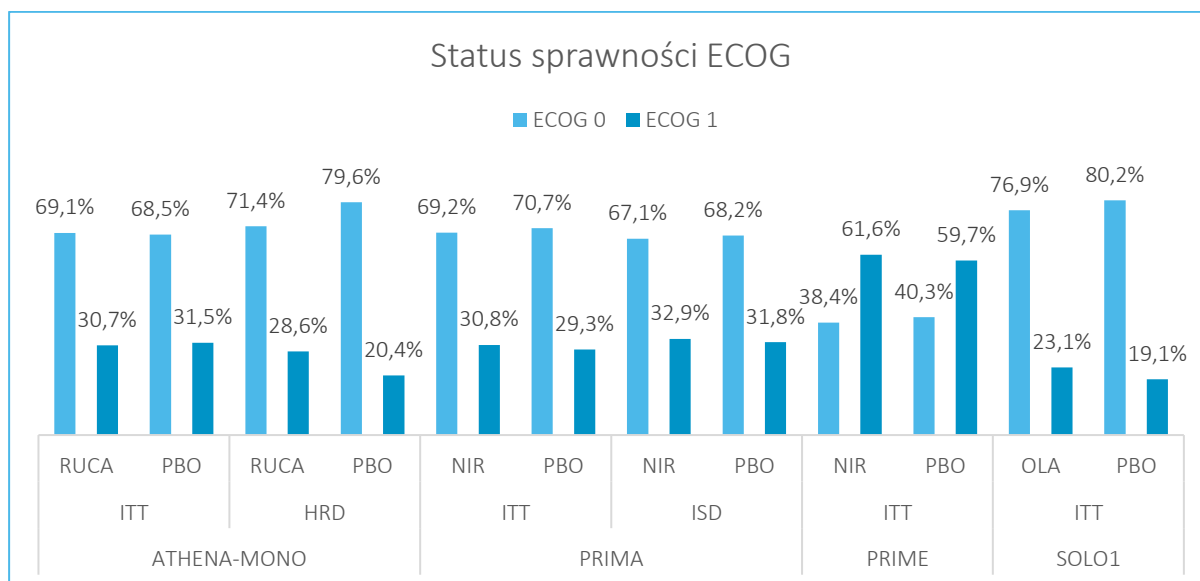
W analizowanych badaniach uwzględniono pacjentki w stopniu sprawności 0 lub 1, i w większości analizowanych prób większość (70-80%) populacji stanowiły pacjentki w bardzo dobrym stopniu sprawności (ECOG 0). Jedynie w próbie *PRIME* obserwowano odwrotną zależność – większość ocenianej populacji (około 60%) stanowiły pacjentki w nieco gorszym stopniu sprawności ECOG 1, pomimo faktu, że w badaniu tym uczestniczyły przeciętnie młodsze pacjentki niż w pozostałych badaniach. W przypadku badania *SOLO1*, gdzie również uczestniczyły przeciętnie młodsze pacjentki niż w pozostałych badaniach, obserwowano z kolei nieco wyższy niż w pozostałych próbach odsetek pacjentek z bardzo dobrym stopniem sprawności (ECOG 0), który wynosił około 80%.

Odsetek pacjentek z określonym stopniem sprawności ECOG w danej grupie każdego z analizowanych badań podsumowano na wykresie poniżej.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 17. Status sprawności ECOG pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



### Charakterystyka nowotworów

We wszystkich analizowanych badaniach uwzględniono pacjentki z rakiem jajnika w stopniu zaawansowania III lub IV według klasyfikacji FIGO. W analizowanych badaniach znaczna większość pacjentek (>78%) miała raka jajnika o pochodzeniu z komórek nabłonkowych (EOC, *epithelial ovarian cancer*), który jest najczęstszą postacią raka jajnika, i w każdym z analizowanych badań >90% pacjentek miało nowotworów o histologii surowiczej (*serous*).

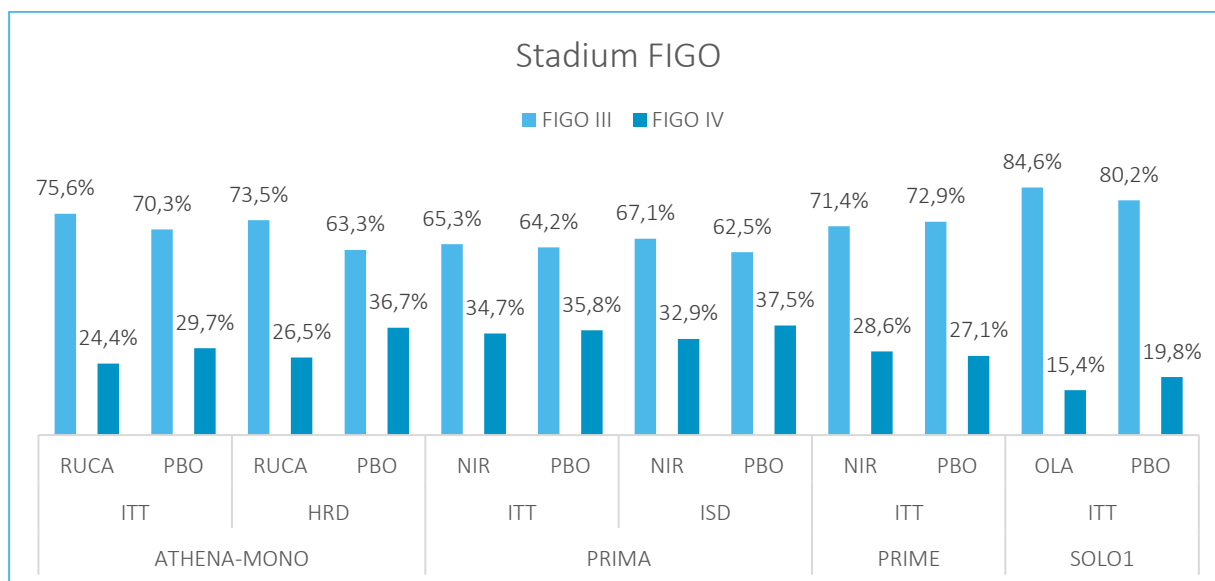
Znaczną większość analizowanych populacji (>62%) stanowiły pacjentki z nowotworem w 3 stopniu zaawansowania: największy udział takich pacjentek obserwowano w badaniu *SOLO1*, natomiast najniższy w badaniu *PRIMA* (około 65%). W badaniu *ATHENA-MONO* odsetek ten wynosił około 70-76%, zależnie od ocenianej grupy i podobne odsetki pacjentek z nowotworem w stadium FIGO III obserwowano w badaniu *PRIME*, natomiast należy przyjąć, że pacjentki uczestniczące w badaniu *PRIMA* miały nieco bardziej zaawansowaną chorobę, a pacjentki w badaniu *SOLO1* – nieco mniej, w porównaniu z badaniami *ATHENA-MONO* i *PRIME*.

Rozkład odsetka pacjentek z określonym stadium nowotworu w analizowanych badaniach podsumowano na wykresie poniżej.

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 18. Stadium FIGO nowotworów u pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



### Charakterystyka wcześniejszego leczenia

W badaniu *ATHENA-MONO* raportowano wynik wcześniejszego zabiegu chirurgicznego (w połowie pacjentów zabieg ten był cytoredukcją pierwotną) – u około 62% pacjentek uwzględnionych w ocenie, stwierdzono całkowite wycięcie guza. W około 13-19% przypadków odnotowano minimalną chorobę resztkową <1 cm, natomiast u około 20% chorych – makroskopową chorobę resztkową, z obecnymi zmianami  $\geq 1$  cm. Analogiczne dane raportowano w badaniu *PRIME* (cytoredukcja pierwotna w tym badaniu dotyczyła 62-65% pacjentek) – w próbie tej nie wyróżniono kategorii „całkowite wycięcie”, a podano jedynie odsetek pacjentek z chorobą <1 cm – takich pacjentek było w badaniu około 76-81%, natomiast odsetek pacjentek z makroskopową chorobą resztkową ( $\geq 1$  cm) był nieco niższy, niż w badaniu *ATHENA-MONO* i wynosił około 11-14% (przy czym, około 10% pacjentek w badaniu *PRIME* nie miało danych odnośnie wyników zabiegu chirurgicznego). W przypadku prób *PRIMA* oraz *PRIME* podano informacje o terapii neoadjuwantowej stosowanej u pacjentek – z takiej terapii skorzystało około 67% pacjentek z badania *PRIMA* oraz około 48% chorych w badaniu *PRIME*. W badaniu *ATHENA-MONO* podano dodatkowo, że około 10% pacjentek uwzględnionych w badaniu charakteryzowało się mierzalną chorobą (wg kryteriów RECIST) na początku badania – wśród tych pacjentek oceniono odpowiedź na leczenie. U większości pacjentek w analizowanych badaniach (>90%), na początku badania odnotowano normalatywne stężenie markera CA-125.

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

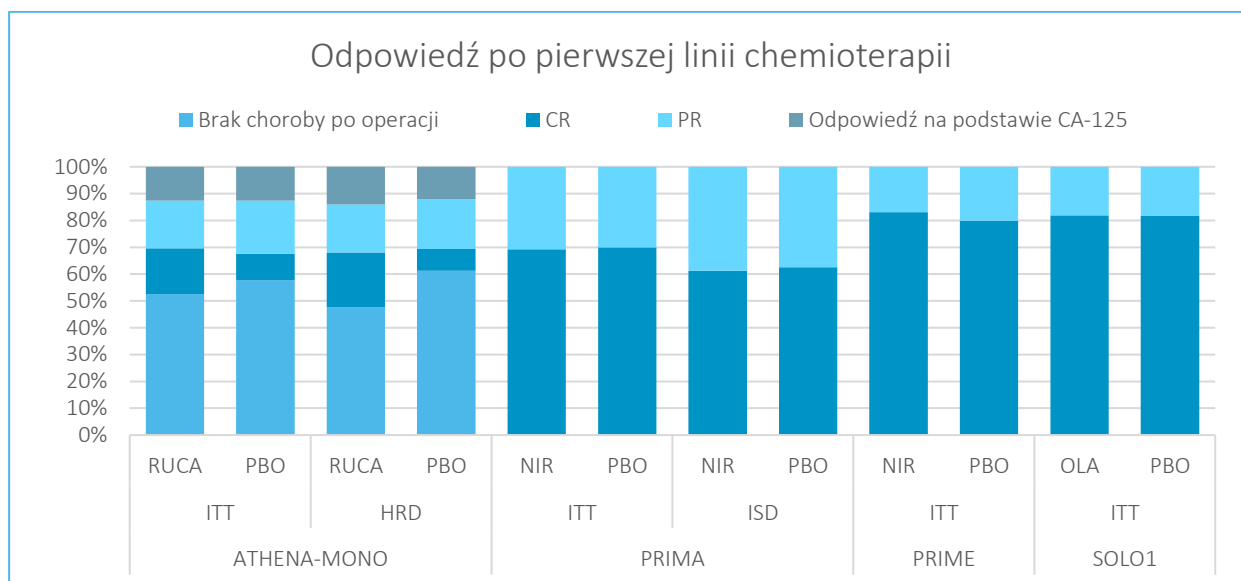
Pacjentki otrzymywały w ramach leczenia pierwszej linii chemioterapią opartą na związkach platyny, przy czym w badaniach uwzględniono również pacjentki, które były leczone bewacyzumabem – w badaniu *ATHENA-MONO* zaznaczono, że tylko około 10-20% pacjentek (odpowiednio w grupie placebo i interwencji) nie otrzymywało takiego leczenia. Większość pacjentek w badaniach *ATHENA-MONO* oraz *SOLO1* otrzymywała 6-8 cykli wcześniejszej chemioterapii – w badaniu *PRIMA* większość pacjentek otrzymała jednak 4-6 cykli, natomiast w badaniu *PRIME* nie raportowano tej wartości.

Do terapii podtrzymującej analizowanymi lekami kwalifikowano pacjentki, które z powodzeniem przeszły leczenie pierwszej linii. W ramach badania *ATHENA-MONO* kwalifikowano pacjentki, które nie miały dowodów na progresję choroby (brak progresji radiologicznej lub zwiększenia stężenia CA-125) w dowolnym momencie podczas leczenia pierwszego rzutu, oraz stwierdzenie jednego z następujących: brak dowodów na chorobę mierzalną wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/R0 w pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji), PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała choroba mierzalna) lub odpowiedź CA-125 wg GCIG (jeśli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna). Ogółem, 53-57% pacjentek zostało zakwalifikowanych do badania na podstawie kryterium o braku choroby po operacji, natomiast około 30-34% na podstawie uzyskania w obrazie radiologicznym całkowitej lub częściowej odpowiedzi. U około 13% pacjentek nie można było wykonać oceny radiologicznej, ale zostały zakwalifikowane na podstawie kryterium odpowiedzi wg GCIG, na podstawie określenia stężenia CA-125. W pozostałych badaniach raportowano całkowitą lub częściową odpowiedź kliniczną (odpowiedź uwzględniającą zmiany w obrazie radiologicznym oraz stężenia CA-125), i większość pacjentek charakteryzowała całkowita odpowiedź po wcześniejszej linii leczenia: w badaniu *PRIMA* było to około 70% (62% w podgrupie ISD) pacjentek, natomiast w badaniach *PRIME* oraz *SOLO1* odsetek ten był nieco wyższy i wynosił około 82%. Na wykresie poniżej podsumowano informacje odnośnie odpowiedzi na pierwszą linię leczenia pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim.

**Rubrica (rukoparyb)**

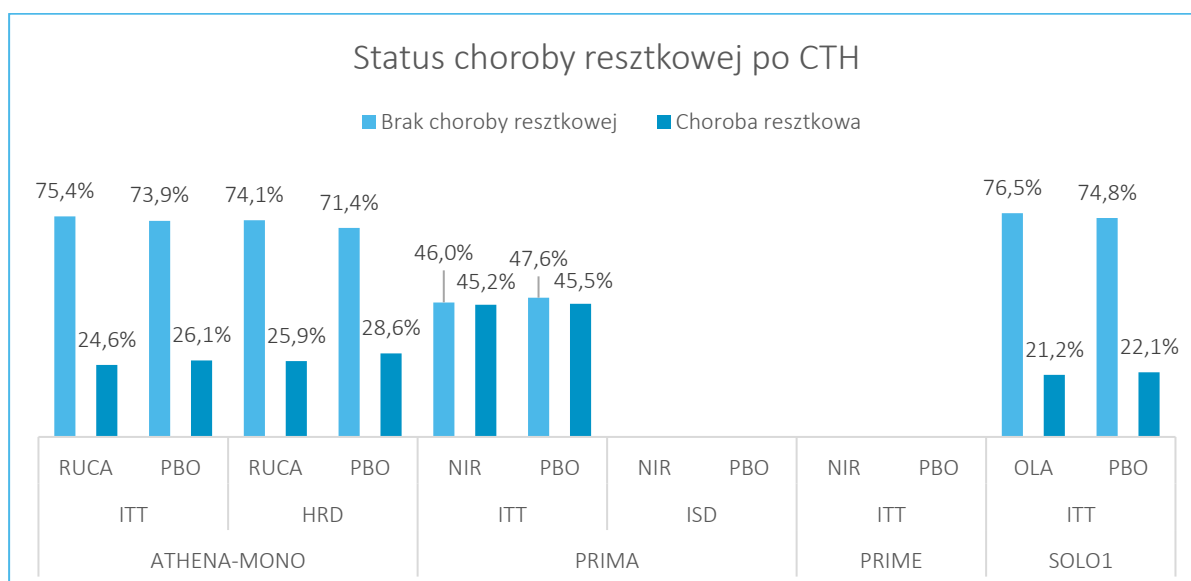
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 19. Odpowiedź po pierwszej linii chemioterapii u pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



W analizowanych badaniach raportowano również status choroby resztkowej, po prowadzonej wcześniej chemioterapii. Ogółem, w większości uwzględnianych badań, od 71-77% pacjentek nie miało obecnej choroby resztkowej po chemioterapii – wyjątek stanowiło badanie *PRIMA*, gdzie (w populacji ITT) brak choroby resztkowej po chemioterapii stwierdzano u około 46-48%. Analizę statusu choroby resztkowej podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 20. Status choroby resztkowej po chemioterapii u pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



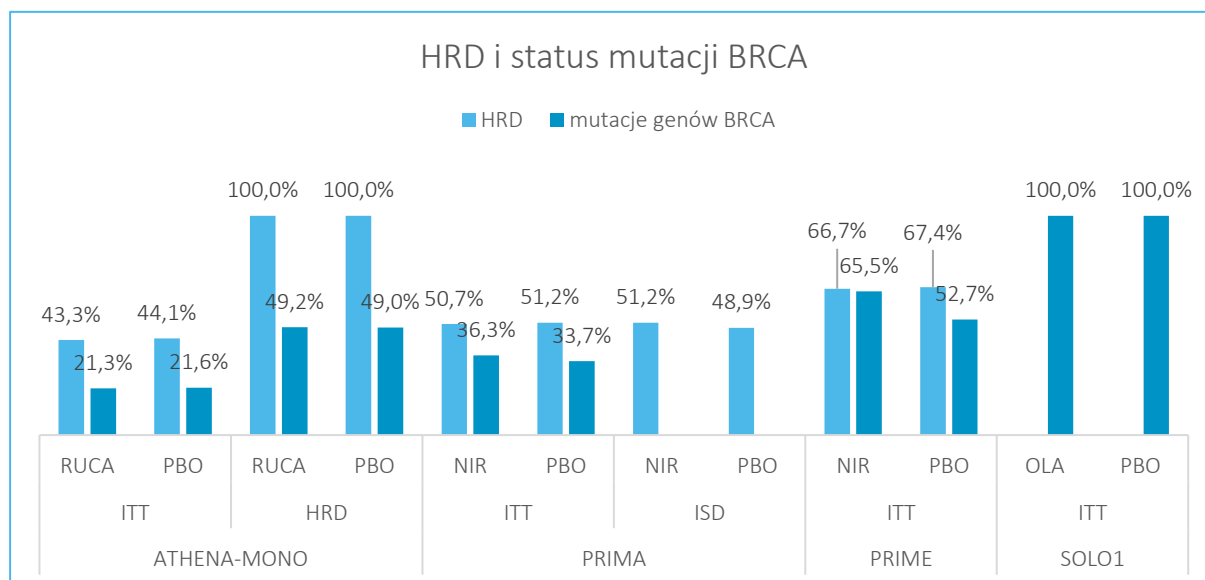
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### Status rekombinacji homologicznej

W badaniach *ATHENA-MONO*, *PRIMA* oraz *PRIME* włączono pacjentów niezależnie od statusu rekombinacji homologicznej (obecności jej deficytu, oznaczanego jako HRD), a także niezależnie od statusu mutacji genów BRCA (mutacje te są jednym z mechanizmów deficytu rekombinacji homologicznej, więc pacjentki z tymi mutacjami jednocześnie mają deficyt rekombinacji homologicznej, ale nie wszystkie pacjentki z deficytem mają mutację genów BRCA). Ogółem, w badaniu *ATHENA-MONO* około 44% pacjentek miało deficyt rekombinacji homologicznej, przy czym mutację genu BRCA1 lub BRCA2 obserwowano u około 21% pacjentek. Z kolei, w badaniu *PRIMA* około połowa pacjentek miała niedobór rekombinacji homologicznej (około 34% miało mutację genów BRCA), natomiast w badaniu *PRIME* niedobór rekombinacji homologicznej dotyczył 67% (przy czym mutacje genów BRCA obserwowano u 53-65% pacjentek), czyli był nieco wyższy niż w badaniach *ATHENA-MONO* i *PRIME*. Z kolei w badaniu *SOLO1* uwzględniono jedynie pacjentki z mutacjami genów BRCA, więc cała populacja miała niedobór rekombinacji homologicznej. Odsetki pacjentek z niedoborem rekombinacji homologicznej oraz z obecnymi mutacjami genów BRCA podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 21. HRD i status mutacji BRCA u pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.



### Podsumowanie

Ogółem, populacje uwzględnione w badaniach oceniających rukaparyb oraz niraparyb należy uznać za podobne, choć obserwowano odstępstwa w przypadku badania *PRIME*: objęto ono młodsze, aczkolwiek

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

w gorszym stopniu sprawności pacjentki, które częściej niż w badaniach *ATHENA-MONO* i *PRIME* miały niedobór rekombinacji homologicznej. Z kolei, odstępstwa obserwowano również w porównaniu z badaniem *SOLO1*, gdzie uwzględniono młodsze pacjentki, w lepszym stopniu sprawności, z nowotworem we wcześniejszym stadium, ponadto wszystkie pacjentki tego badania miały mutacje BRCA. Dlatego istniało ryzyko wystąpienia heterogeniczności analizowanych badań, szczególnie w porównaniu wyników z badania *SOLO1*. Niemniej jednak, zaplanowano analizę w podgrupie chorych z niedoborem rekombinacji homologicznej, co powinno zmniejszyć heterogeniczność wynikającą z uwzględnienia w badaniach różnego odsetka pacjentek z HRD. Brak możliwości skorygowania wyników o wiek pacjentek i stadium zaawansowania nowotworu sprawiały, że efektywność rukaparybu w porównaniu z olaparybem mogła być zaniżana (co jednak można było przyjąć jako konserwatywne podejście). Porównanie rukaparybu z olaparybem mogło więc być narażone na większe zaburzenia niż porównanie z niraparybem, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

### 6.2.3 Interwencje

Interwencją ocenianą w niniejszej metaanalizie sieciowej był rukaparyb stosowany doustnie dwa razy dziennie w dawce 600 mg. Komparatorami uwzględnionymi w porównaniu były niraparyb oraz olaparyb, stosowane doustnie w dawkach wynoszących: 200 mg lub 300 mg dziennie (w zależności od wyjściowej masy ciała oraz liczby płytek krwi) dla niraparybu oraz 300 mg 2 razy dziennie (dawka dobową 600 mg) dla olaparybu. Opisane powyżej dawkowanie rukaparybu, niraparybu oraz olaparybu jest zgodne z dawkowaniem zawartym w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych i było stosowane w większości analizowanych badań (*ATHENA-MONO*, *PRIME*, *SOLO1*). W badaniu *PRIMA* początkowo zaplanowano rozpoczęcie terapii niraparybem od stałej dawki, wynoszącej 300 mg dziennie dla wszystkich pacjentek (FSD, *fixed-starting dose*), jednak w trakcie badania wprowadzono poprawkę do protokołu, zmieniającą dawkowanie NIR na zgodne z ChPL, tj. dawka początkowa leku wynosiła 200 mg lub 300 mg dziennie, była zależna od masy ciała i liczby płytek krwi u chorej (ISD, *individualised starting dose*). W związku z tym, w badaniu *PRIMA* uwzględniono pacjentki rozpoczynające leczenie niraparybem od FSD (włączone do badania przed wprowadzeniem wymienionej poprawki do protokołu) oraz ISD. Autorzy badania prowadzili analizy zarówno dla wszystkich pacjentek włączonych do grupy NIR, jak i dla dwóch odrębnych grup chorych: FSD oraz ISD, co umożliwiło ekstrakowanie danych wyłącznie dla pacjentek stosujących niraparyb zgodnie z ChPL (grupa ISD), które uwzględniono w niniejszym porównaniu. W każdym z badań, w grupie kontrolnej, stosowano placebo dopasowane względem ocenianej interwencji, co pozwalało na utrzymanie podwójnego zaślepienia.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W każdym z badań uwzględnionych w niniejszej metaanalizie sieciowej terapię inhibitorem PARP lub dopasowanym placebo stosowano przez określony czas, zaplanowany w odpowiednim protokole badania, wynoszący 2 lata dla badań *ATHENA-MONO* (RUCA) i *SOLO1* (OLA) oraz 3 lata dla badań *PRIMA* i *PRIME* (NIR). Leczenie przerywano przed upływem tego czasu w sytuacji wystąpienia kryteriów zakończenia leczenia, obejmujących przede wszystkim stwierdzenie progresji choroby lub nieakceptowalną toksyczność terapii. Autorzy badań *PRIMA*, *PRIME* i *SOLO1* podali informację, że dopuszczano także kontynuację leczenia po upływie zaplanowanych 2 lub 3 lat terapii, jeśli, w ocenie badacza, chora mogła odnieść korzyść kliniczną z takiego postępowania (*PRIMA*, *PRIME*) lub obserwowano odpowiedź częściową na stosowane leczenie (*SOLO1*).

W wszystkich ocenianych próbach dopuszczano modyfikację dawkowania stosowanego leku w przypadku występowania toksyczności terapii, obejmującej zdarzenia niepożądane o wysokim stopniu nasilenia lub zdarzenia związane ze stosowanym leczeniem. Dozwolona była zarówno stopniowa redukcja dawki leku, jak i czasowe przerwanie leczenia, które prowadzono zgodnie z zasadami określonymi w odpowiednich protokołach badań. Jeśli takie postępowanie nie było wystarczające do opanowania toksyczności terapii, należało trwale zakończyć leczenie. Zakończenie leczenia następowało także w następujących przypadkach: progresja choroby, nieakceptowalna toksyczność terapii, poważne nieprzestrzeganie protokołu, decyzja pacjenta oraz inne sytuacje określone w protokołach badań. Ogółem, zasady dotyczące modyfikacji dawkowania leczenia w porównywanych badaniach były w większości zbliżone.

Szczegółowy opis procedur, którym zostały poddane pacjentki włączone do badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej, został zaprezentowany w poniższej tabeli.

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Tabela 48. Opis interwencji stosowanych w badaniach *ATHENA-MONO, PRIMA, PRIME, SOLO1*.

Parametr	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>PRIMA</i>	<i>PRIME</i>	<i>SOLO1</i>
<b>Dawkowanie leków</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RUCA</b> – rukaparyb, w dawce 600 mg, doustnie + PBO IV</li> <li>• <b>PBO</b> – placebo doustnie, dopasowane + PBO IV</li> </ul> <p>Obie interwencje podawane 2x na dobę, rozpoczynając 1 dnia 1 cyklu i placebo IV co 4 tygodnie rozpoczynając od 2 cyklu 1 dnia w 28-dniowym cyklu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NIR</b> – 200 mg QD (raz dziennie) (2 kapsułki po 100 mg) u pacjentek o masie ciała &lt;77 kg lub liczbie płytek krwi &lt;150 × 10<sup>3</sup>/μl; pacjentki ≥77 kg i z liczbą płytek krwi ≥150 × 10<sup>3</sup>/μl dawka 300 mg QD (3 kapsułki po 100 mg)</li> <li>• <b>PBO</b> – placebo doustnie, dopasowane do NIR</li> </ul> <p>Obie interwencje podawane 1x dziennie w 28-dniowym cyklu.</p> <p>Początkowo, zgodnie z protokołem, pacjentki rozpoczynały leczenie z dawką ustaloną (<i>fixed</i>) 300 mg QD. Po zmianie protokołu 27.11.2017 wprowadzono indywidualnie dopasowane dawkowanie, z dawką początkową 200 mg QD dla pacjentek o masie ciała &lt;77 kg lub liczbie płytek krwi &lt;150 × 10<sup>3</sup>/μl.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NIR</b> – 200 mg QD (raz dziennie) u pacjentek o masie ciała &lt;77 kg i/lub liczbie płytek krwi &lt;150 × 10<sup>3</sup>/μl; pozostałe 300 mg QD</li> <li>• <b>PBO</b> – placebo doustnie, dopasowane do NIR</li> </ul> <p>Obie interwencje podawane 1x dziennie w 28-dniowym cyklu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OLA</b> – 300 mg BID (2 razy dziennie) (dawka dobową 600 mg)</li> <li>• <b>PBO</b> – placebo doustnie, dopasowane do OLA</li> </ul> <p>OLA/PBO podawane doustnie 2 razy dziennie.</p> <p>Leczenie OLA/PBO musiało być rozpoczęte ≥3 tyg. i ≤9 tyg. po ostatnim wlewie CTH. Przed rozpoczęciem leczenia musiały ustąpić całkowicie wszystkie toksyczne efekty związane z CTH lub zmniejszyć się do nasilenia 1 stopnia wg CTCAE.</p>
<b>Czas leczenia</b>	<p>Leczenie rukaparybem kontynuowano do 24 miesięcy po rozpoczęciu podawania placebo IV, do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.</p>	<p>Leczenie przez 36 miesięcy (3 lata) lub do czasu wystąpienia obiektywnego stwierdzenia PD w badaniach obrazowych, pod warunkiem odnoszenia korzyści i nie spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia określonych w protokole. Pacjentki mogą kontynuować leczenie &gt;3 lat, jeśli w ocenie badacza uzyskują korzyść kliniczną. Planowany czas trwania badania: około 5 lat.</p>	<p>Leczenie przez 36 miesięcy lub do czasu wystąpienia PD, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania, utraty z obserwacji, którekolwiek wystąpiło pierwsze.</p> <p>Po 3 latach leczenia badacz może omówić z pacjentem, czy należy przerwać leczenie w zależności od stanu pacjenta (np. braku lub obecności zmian nowotworowych, tolerancji pacjenta na AEs).</p>	<p>Leczenie kontynuowano do momentu obiektywnej progresji choroby stwierdzonej przez badacza w badaniach obrazowych (wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v.1.1), pod warunkiem, że pacjent odnosił korzyści i nie spełniał żadnych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci, u których po 2 latach nie stwierdzono żadnych objawów choroby, kończyli leczenie, natomiast pacjenci, u których po 2 latach wystąpiła częściowa odpowiedź, mogli w</p>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
				sposób zaślepiiony kontynuować otrzymywanie interwencji. W protokole nie podano informacji na temat możliwości zmiany interwencji ( <i>crossover</i> ). Po zakończeniu leczenia w ramach badania, pacjenci mogli otrzymywać leczenie zależne od decyzji badacza.
<b>Obserwacja</b>	Pacjenci, którzy zakończyli leczenie byli obserwowani pod kątem kolejnych linii leczenia, wystąpienia wtórnych nowotworów i przeżycia co 12 tygodni po 28-dniowym okresie obserwacji pod kątem bezpieczeństwa ( <i>safety follow-up</i> ) do momentu zgonu, utraty z obserwacji ( <i>loss to follow-up</i> ), wycofania zgody lub zamknięcia badania.	Po zakończeniu interwencji pacjentki dalej pozostają w obserwacji.	Z wyjątkiem wycofania zgody, zgonu i utraty z obserwacji pacjentów, wyżej wymienieni pacjenci, którzy zaprzestaną leczenia, będą nadal poddawani ocenom kontrolnym (takim jak PFS, CFI, TFST i OS). Ocena guza kontynuowana była zgodnie z planem do momentu PD lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	W przypadku odślepienia interwencji pacjentka musi zakończyć leczenie, ale kontynuuje udział w badaniu.
<b>Opóźnienie i/lub przerwanie leczenia</b>	<u>Lek podawany doustnie i/lub dożylnie (IV):</u> można czasowo przerwać ( <i>interrupt</i> ) lub opóźnić ze względu na AEs lub inne kryteria określone w protokole. Leczenie doustnym lekiem należało wstrzymać, jeśli zaobserwowano którykolwiek z poniższych objawów: toksyczność hematologiczna związana z lekiem 3- 4 stopnia; toksyczność niehematologiczna związana z lekiem 3-4 stopnia (z wyjątkiem łysienia, nudności, wymiotów lub biegunki odpowiednio kontrolowanej ogólnoustrojowymi lekami przeciwwymiotnymi/przeciwbiegunkowymi podawanymi w standardowych dawkach zgodnie z procedurami ośrodka). Zwiększenie aktywności ALT/AST 3- 4 stopnia kontrolowano zgodnie ze wskazówkami protokołu. Według	–	–	–

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
	uznania badacza podawanie leku doustnego można przerwać lub kontynuować, jeśli pojawią się nowe lub nasilające się niewyjaśnione objawy płucne sugerujące zapalenie płuc (w tym między innymi duszność) oraz na czas oceny w celu wykluczenia zapalenia płuc lub potwierdzenia takiej diagnozy oraz oceny etiologii; w przypadku ich wystąpienia postępowano zgodnie ze wskazówkami protokołu. Dodatkowo, według uznania badacza, dawka doustnego leku może zostać wstrzymana i/lub zmniejszona w przypadku toksyczności 2 stopnia, która nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą dodatkowych leków ( <i>concomitant medications</i> ) i/lub leczenia wspomagającego ( <i>supportive care</i> ).			
<b>Modyfikacja dawki</b>	<u>Lek podawany doustnie:</u> dozwolone przerwanie dawkowania i/lub zmniejszenie dawki o 100 mg 2x na dobę (BID) w przypadku AEs 3-4 stopnia lub AEs 2 stopnia, które nie były odpowiednio kontrolowane za pomocą dodatkowych leków ( <i>concomitant medications</i> ) i/lub leczenia wspomagającego ( <i>supportive care</i> ).	W przypadku AEs wynikających z leczenia dawkę leku można modyfikować zgodnie kryteriami określonymi w protokole, czasowo wstrzymać podawanie leku (nie dłużej niż na 28 dni) lub zmniejszyć dawkę leku: <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosi 300 mg raz na dobę, dopuszczalne będzie zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę, a następnie do 100 mg raz na dobę; dalsze zmniejszanie dawki nie będzie dozwolone, chyba że badacz uzna, że pacjenci odniosą korzyść z kontynuowania leczenia lub dalszego zmniejszenia dawki i uzyska zgodę monitora</li> </ul>	W przypadku AEs wynikających z leczenia dawkę leku można modyfikować zgodnie kryteriami określonymi w protokole, czasowo wstrzymać podawanie leku (nie dłużej niż na 28 dni) lub zmniejszyć dawkę leku: <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosi 300 mg raz na dobę, dopuszczalne będzie zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę, a następnie do 100 mg raz na dobę; dalsze zmniejszanie dawki nie będzie dozwolone, chyba że badacz uzna, że pacjenci odniosą korzyść z kontynuowania leczenia lub dalszego zmniejszenia dawki i uzyska zgodę monitora</li> </ul>	–

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1					
		<ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosi 200 mg raz na dobę, dopuszczalne będzie zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę; dalsze zmniejszanie dawki nie będzie dozwolone, chyba że badacz uzna, że pacjenci odniosą korzyść z kontynuowania leczenia lub dalszego zmniejszenia dawki i uzyska zgodę monitora</li> </ul>	W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosi 200 mg raz na dobę, dopuszczalne będzie zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę; dalsze zmniejszanie dawki nie będzie dozwolone, chyba że badacz uzna, że pacjenci odniosą korzyść z kontynuowania leczenia lub dalszego zmniejszenia dawki i uzyska zgodę monitora						
	<b>Etapy redukcji dawki RUCA</b>	<b>Etapy redukcji dawki NIR</b>		<b>Etapy redukcji dawki OLA</b>					
	<b>Dawka startowa</b> 600 mg BID	<b>Dawka startowa</b> 300 mg QD	200 mg QD	<b>Dawka startowa</b> 300 mg QD	200 mg QD	<b>Dawka startowa</b> 300 mg QD	200 mg QD <sup>1</sup>	<b>Dawka startowa</b> 300 mg BID	250 mg BID
	Poziom dawki:-1 500 mg BID	Dawka startowa 300 mg QD	200 mg QD	Dawka startowa 300 mg QD	200 mg QD <sup>3</sup>	100 mg QD <sup>2,3</sup>	Poziom dawki:-1 250 mg BID	Poziom dawki:-1 250 mg BID	
	Poziom dawki:-2 400 mg BID	Poziom dawki:-1 200 mg QD	100 mg QD	Poziom dawki:-1 200 mg QD <sup>3</sup>	100 mg QD <sup>2,3</sup>	Poziom dawki:-2 200 mg BID	Poziom dawki:-2 200 mg BID		
	Poziom dawki:-3 <sup>^</sup> 300 mg BID	Poziom dawki:-2 100 mg QD	Konieczne całkowite zakończenie leczenia	Poziom dawki:-2 100 mg QD <sup>2,3</sup>	Nie dotyczy	–	–	–	–
	<sup>^</sup> Przed zmniejszeniem dawki do poziomu-3 wymagana była konsultacja z monitorem medycznym sponsora. Zmniejszenie dawki poniżej 300 mg BID było możliwe po konsultacji z monitorem medycznym sponsora.	W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosiła 3 kapsułki raz na dobę (300 mg/dobę), dozwolone było zmniejszenie dawki do 2 kapsułek raz na dobę (200 mg/dobę), a następnie do 1 kapsułki raz na dobę (100 mg/dobę). Nie zezwolono na dalsze zmniejszenie dawki.	W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosiła 2 kapsułki raz na dobę (200 mg/dobę), dopuszczono zmniejszenie dawki do 1 kapsułki raz na dobę (100 mg/dobę). Nie zezwolono na dalsze zmniejszenie dawki bez konsultacji z monitorem.	1 W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosi 200 mg, dopuszczalne będzie zwiększenie dawki do 300 mg, jeśli w pierwszych dwóch cyklach leczenia nie nastąpi przerwanie lub zmniejszenie dawki spowodowane działaniami niepożądanymi; 2 Jeżeli przy dawce 100 mg wystąpią działania niepożądane wymagające modyfikacji dawki, należy je przerwać, chyba że badacz uzna, że kontynuacja leczenia lub dalsze zmniejszenie dawki dla pacjentów odniesie korzyści i należy uzyskać zgodę monitora; 3 Po zmniejszeniu dawki badanego leku z 200 mg na dobę do 100 mg na dobę, można rozważyć zwiększenie dawki z powrotem do 200 mg na dobę, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej jeden cykl leczenia. Po zmniejszeniu dawki badanego leku z dawki początkowej wynoszącej 300 mg na					

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
			dobę do 200 mg na dobę, można rozważyć zwiększenie dawki z powrotem do 300 mg na dobę, jeśli będzie ona dobrze tolerowana przez co najmniej dwa cykle leczenia.	
		Jeżeli toksyczność wymagająca przerwania dawkowania nie ustąpiła całkowicie lub nie osiągnęła nasilenia 1. stopnia wg NCI CTCAE w ciągu maksymalnie 4-tygodniowego (28-dniowego) okresu przerwy w dawkowaniu i/lub pacjent miał już maksymalnie zmniejszoną dawkę, należy trwale zakończyć leczenie.	Leczenie można czasowo przerwać u pacjentów, u których wystąpiło AEs, ale u pacjentów, u których przerwa trwała dłużej niż 28 kolejnych dni, należy trwale zakończyć leczenie, chyba że badacz i sponsor wspólnie dokonają oceny i uznają, że kontynuacja leczenia przyniesie korzyści dla pacjenta, i wówczas lek może zostać wznowiony. Obejmuje to między innymi następujące przypadki: np. pacjent przerywa leczenie lekiem z powodu AEs na nie dłużej niż 28 dni, ale badacz pragnie dalej obserwować różne parametry pacjenta ze względów bezpieczeństwa, co skutkuje ostateczną przerwą trwającą dłużej niż 28 dni; lub pacjent, który przerywa leczenie z powodu AEs na okres nie dłuższy niż 28 dni, ale nie ma możliwości uzyskania leku badanego z powodu siły wyższej (takiej jak pandemia COVID-19 lub klęska żywiołowa). Pacjent nie jest w stanie dokończyć wizyty kontrolnej z powodu siły wyższej (takiej jak pandemia COVID-19 lub klęska żywiołowa), skutkującej niemożnością dostarczenia leku i wstrzymaniem podawania leku na okres dłuższy niż 28 dni. Jeśli nie ma dowodów na progresji choroby, badacz i sponsor wspólnie dokonają oceny i uznają, że kontynuacja leczenia może odnieść korzyść dla pacjenta,	Wszelkie działania toksyczne zaobserwowane podczas leczenia można złagodzić poprzez czasowe wstrzymanie leczenia, jeśli badacz uzna to za stosowne. W razie potrzeby dopuszczano powtarzające się przerwy w podawaniu leku przez maksymalnie 14 dni za każdym razem (lub do 28 dni po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie). Leczenie przerywano do czasu całkowitego wyzdrowienia pacjenta lub powrotu toksyczności do stopnia $\leq 1$ . wg CTCAE. Jeżeli toksyczność wystąpiła ponownie po ponownym podaniu leku i jeśli dalsze przerwy w dawkowaniu uznano za niewystarczające do opanowania toksyczności, wówczas rozważano zmniejszenie dawki u pacjenta lub konieczne było trwale zakończenie leczenia. Po zmniejszeniu dawki badanego leku nie można było jej ponownie zwiększyć, nawet jeśli AE ustąpiło. Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpiło jakiegokolwiek AE stopnia 3. lub 4. według CTCAE, które badacz uznał za związane ze stosowanym lekiem.
	Jeżeli u pacjenta toksyczność nadal występowała pomimo stopniowego zmniejszania dawki do dawki 200 mg BID lub jeśli przzerwano podawanie doustnego leku na dłużej niż 14 kolejnych dni z powodu toksyczności, leczenie należało przerwać, chyba że badacz i sponsor uzgodnili inaczej.	W przypadku konieczności transfuzji płytek krwi lub erytrocytów ( $\geq 1$ liczby jednostek) lub zastosowania krwiotwórczego czynnika wzrostu po wyzdrowieniu konieczne było zmniejszenie dawki, jeśli wznowiono leczenie.		
		Po zmniejszeniu dawki ewentualne jej zwiększenie ustalano z monitorem medycznym.		
		Dodatkowe modyfikacje dawki badanego leku nie będą opierać się na zmianach masy ciała pacjenta podczas udziału w badaniu.		

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
			wówczas leczenie objęte badaniem można wznowić	
Zakończenie stosowania leku	<p>Podawanie leku doustnego należało trwale przerwać, jeśli u uczestnika nadal występowały AEs związane z lekiem pomimo stopniowego zmniejszania dawki do 200 mg BID lub jeśli podawanie doustnego leku zostało przerwane na &gt;14 kolejnych dni z powodu toksyczności (dopuszczalne były opóźnienia &gt;14 dni za zgodą monitora medycznego; ocena guza miała być kontynuowana zgodnie z protokołem; przed ponownym rozpoczęciem leczenia należało skonsultować się z monitorem medycznym). Lek doustny należało również przerwać w przypadku potwierdzonego zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML) lub jakiegokolwiek AEs, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub współistniejącej choroby, która w ocenie badacza stwarzała znaczne ryzyko kliniczne dla uczestnika w przypadku kontynuacji doustnego leku.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpienie jakichkolwiek AEs stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, które nie ustąpiły do stopnia ≤1 wg CTCAE w ciągu 4 tygodni (28 dni) (chyba że w ocenie badacza pacjent może nadal odnosić korzyści z kontynuowania leczenia i uzyskać zgodę od monitora medycznego)</li> <li>– zmniejszenie dawki leku z powodu AEs, a AEs stopnia 3-4 wg CTCAE związane z leczeniem w dalszym ciągu nawracają po zastosowaniu dawki minimalnej (100 mg QD), badacz powinien skonsultować się ze sponsorem, czy przerwać leczenie, w zależności od stanu pacjentów</li> <li>– małopłytkowość, która nie powraca do wartości <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> w ciągu 4 tygodni (28 dni) po czasowym wstrzymaniu leczenia, należy zakończyć leczenie</li> </ul> </li> <li>• PD wg kryteriów RECIST v1.1 lub kryteriów klinicznych w ocenie badacza</li> <li>• Ryzyko dla pacjenta według oceny badacza lub sponsora</li> <li>• Poważne nieprzestrzeganie protokołu w ocenie badacza lub sponsora</li> <li>• Decyzja pacjenta</li> <li>• Zajście w ciążę</li> <li>• Utrata z obserwacji</li> <li>• Zgon</li> <li>• Ukończenie terapii (3 lata NIR/PBO)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs <ul style="list-style-type: none"> <li>– wystąpienie jakichkolwiek AEs stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, które nie ustąpiły do stopnia ≤1 wg CTCAE w ciągu 4 tygodni (28 dni) (chyba że w ocenie badacza pacjent może nadal odnosić korzyści z kontynuowania leczenia i uzyskać zgodę od monitora medycznego)</li> <li>– zmniejszenie dawki leku z powodu AEs, a AEs stopnia 3-4 wg CTCAE związane z leczeniem w dalszym ciągu nawracają po zastosowaniu dawki minimalnej (100 mg QD), badacz powinien skonsultować się ze sponsorem, czy przerwać leczenie, w zależności od stanu pacjentów</li> <li>• małopłytkowość, która nie powraca do wartości <math>&gt;100 \times 10^9/l</math> w ciągu 4 tygodni (28 dni) po czasowym wstrzymaniu leczenia, należy zakończyć leczenie</li> </ul> </li> <li>• PD wg kryteriów RECIST v1.1</li> <li>• Ryzyko dla pacjenta według oceny badacza lub sponsora</li> <li>• Poważne nieprzestrzeganie protokołu w ocenie badacza lub sponsora</li> <li>• Decyzja pacjenta</li> <li>• Zajście w ciążę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decyzja pacjenta (w każdym momencie badania pacjent może przerwać leczenie, bez uszczerbku dla dalszego leczenia)</li> <li>• AEs</li> <li>• Poważne nieprzestrzeganie protokołu</li> <li>• Wyniki badań szpiku kostnego zgodne z MDS/AML</li> <li>• Obiektywna radiologiczna progresja choroby według kryteriów RECIST (chyba że w opinii badacza pacjent odnosi korzyść z leczenia i nie spełnia innych kryteriów przerwania leczenia)</li> <li>• Jeżeli po dwóch latach leczenia w ramach badania u pacjenta nie występują objawy choroby. Występowanie choroby strukturalnej należy oceniać zgodnie z wytycznymi RECIST w 108. tygodniu.</li> </ul>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO	PRIMA	PRIME	SOLO1
		<p>Pacjentki czerpiące korzyści z leczenia będą miały dostęp do leczenia tak długo, jak uzna to za dopuszczalne lekarz prowadzący lub do czasu zaprzestania leczenia z jednego z powyższych powodów.</p> <p>Pacjenci, którzy przerwą leczenie, będą w dalszym ciągu poddawani ocenie w ramach badania, chyba że zostaną wycofani z badania.</p> <p>Czas trwania leczenia będzie wynosić około 3 lata.</p>		

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 6.2.3.1 Zużycie leku

W badaniu *ATHENA-MONO*, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 14,7 (zakres: 0,1-32,7) miesięcy w grupie rukaparybu i 9,9 (zakres: 0,9-25,9) miesięcy w grupie placebo. W pozostałych badaniach uwzględnionych w porównaniu mediana czasu leczenia była równa: 11,0 mies. w grupie NIR vs 8,3 mies. w grupie PBO w badaniu *PRIMA*, 19,3 mies. w grupie NIR vs 10,2 mies. w grupie PBO w badaniu *PRIME* oraz 24,6 mies. w grupie OLA vs 13,9 mies. w grupie PBO w badaniu *SOLO1*. W grupach interwencji ocenianych badań mediana intensywności dawki była równa 88% w badaniu *ATHENA-MONO*, 66,4% w badaniu *PRIMA*, 100,0% w badaniu *PRIME* oraz 96,2% w badaniu *SOLO1*, a w odpowiednich grupach kontrolnych wynosiła około 99-100%. W badaniu *ATHENA-MONO* u 23,1% chorych stosowano leczenie RUCA przez < 6 mies., u 22,4% chorych przez 6 do <12 mies., u 26,8% - przez okres 12 do < 24 mies., a u 27,8% chorych – przez ≥24 miesiące. Autorzy badania *PRIMA* podali, że u 21,3% pacjentek leczenie niraparybem kontynuowano przez okres dłuższy niż zaplanowane 3 lata terapii. Wśród pacjentek leczonych olaparybem w badaniu *SOLO1*, 43% chorych leczono przez < 2 lata, całą zaplanowaną 2-letnią terapię otrzymało 47,3% chorych, a u 10,0% leczenie kontynuowano po upływie 2 lat leczenia.

Wyniki zużycia leku (czas trwania leczenia, intensywność dawki oraz redukcja dawkowania) w porównywanych badaniach zebrano w tabeli poniżej.

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Tabela 49. Zużycie leku – czas trwania leczenia i intensywność dawki; badania ATHENA-MONO, PRIMA, PRIME, SOLO1.

Parametr	ATHENA-MONO		PRIMA		PRIME		SOLO1	
	RUCA, N = 425	PBO, N = 110	NIR, N = 169 <sup>3</sup>	PBO, N = 244	NIR, N = 255	PBO, N = 129	OLA, N = 260	PBO, N = 130
Czas trwania leczenia, mediana (zakres) [mies.]	14,7 (0,1-32,7) <sup>1</sup> (Monk 2022)	9,9 (0,9-25,9) <sup>1</sup> (Monk 2022)	11,0 (0-16) <sup>4</sup> , DCO: 17.05.2019 (Mirza 2023)	8,3 (0-28), DCO: 17.05.2019 (Mirza 2023)	19,3 (0,1-38,5) (Li 2023)	10,2 (0,4-38,2) (Li 2023)	24,6 (0,0-97,5), DCO: 07.03.2022 (DiSilvestro 2023) <sup>11</sup>	13,9 (0,2-60,9), DCO: 07.03.2022 (DiSilvestro 2023) <sup>12</sup>
Intensywność dawki; mediana	0,88 (IQR: 0,680; 0,995) <sup>2</sup> (Monk 2022)	1,00 (IQR: 0,970; 1000) <sup>2</sup> (Monk 2022)	66,4%, 178,6 mg/dz. DCO: 17.05.2019 (Mirza 2023)	98,9%, 290,6 mg/dz. DCO: 17.05.2019 (Mirza 2023)	100,0% (zakres: 26,0-147,0) (Li 2023)	100,0% (zakres: 36,0-147,0) (Li 2023)	96,2% (zakres: 39- 100) DCO: 17.05.2018 <sup>8</sup> (Moore 2018)	99,7% (zakres: 59- 100) DCO: 17.05.2018 <sup>8</sup> (Moore 2018)
Całkowita dawka dzienna leku w zależności od czasu leczenia, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	<3 mies., N = 260: >500 do ≤600 mg 209 (80,4%) >400 do ≤500 mg: 36 (13,8%) ≤400 mg: 15 (5,8%) >3 do ≤6 mies., N = 235: >500 do ≤600 mg: 169 (71,9%) >400 do ≤500 mg: 30 (12,8%) ≤400 mg: 36 (15,3%) >6 do ≤9 mies., N = 216: >500 do ≤600 mg: 144 (66,7%) >400 do ≤500 mg: 41 (19,0%) ≤400 mg: 31 (14,4%)	bd.

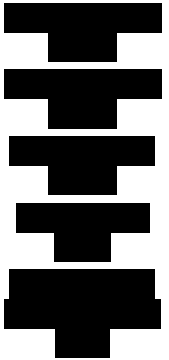
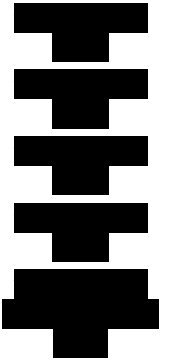
**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO		PRIMA		PRIME		SOLO1	
	RUCA, N = 425	PBO, N = 110	NIR, N = 169 <sup>3</sup>	PBO, N = 244	NIR, N = 255	PBO, N = 129	OLA, N = 260	PBO, N = 130
							>9 do ≤12 mies., N = 204: >500 do ≤600 mg: 140 (68,6%) >400 do ≤500 mg: 33 (16,2%) ≤400 mg: 31 (15,2%)	
							>12 mies., N = 193: >500 do ≤600 mg: 131 (67,9%) >400 do ≤500 mg: 35 (18,1%) ≤400 mg: 27 (14,0%) (Moore 2018)	
Czas trwania leczenia, n (%)	0 do < 6 mies.: 98 (23,1%) 6 do <12 mies.: 95 (22,4%) 12 do <24 mies.: 114 (26,8%) ≥24 mies.: 118 (27,8%) (EPAR 2023)	0 do < 6 mies.: 33 (30,0%) 6 do <12 mies.: 31 (28,2%) 12 do <24 mies.: 33 (30,0%) ≥24 mies.: 13 (11,8%) (EPAR 2023)	>3 lat: 103 (21,3%), DCO: 17.11.2021 (González-Martín 2023)	>3 lat: 39 (16,0%), DCO: 17.11.2021 (González-Martín 2023)	bd.	bd.	<2 lat: 111 (43%) Ukończenie 2-let- niego leczenia: 123 (47,3%) Kontynuacja leczenia >2 lat <sup>9</sup> : 26 (10,0%), DCO: 07.03.2022 <sup>10</sup> (DiSilvestro 2023)	<2 lat: 92 (71%) Ukończenie 2-let- niego leczenia: 35 (26,9%) Kontynuacja leczenia >2 lat: 3 (2,3%), DCO: 07.03.2022 <sup>10</sup> (DiSilvestro 2023)
Redukcja dawki, n (%)	≥1-krotna: 210 (49,4%) 1-krotna: 92 (21,6%)	≥1-krotna: 9 (8,2%) 1-krotna: 3 (2,7%) ≥2-krotna: 6 (5,5%) (EPAR 2023)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Parametr	ATHENA-MONO		PRIMA		PRIME		SOLO1	
	RUCA, N = 425	PBO, N = 110	NIR, N = 169 <sup>3</sup>	PBO, N = 244	NIR, N = 255	PBO, N = 129	OLA, N = 260	PBO, N = 130
	≥2-krotna: 118 (27,8%) (EPAR 2023)							
Redukcja dawki w zależności od poziomu dawki, n (%)			bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

1 średnia czasu leczenia wynosiła 14,7 mies. (SD: 9,14) w grupie RUCA vs 11,9 mies. (SD: 8,17) w grupie PBO (EPAR 2023);

2 średnia intensywności dawki była równa 0,82 (SD: 0,195) w grupie RUCA vs 0,96 (SD: 0,104) w grupie PBO (EPAR 2023);

3 liczebność grupy pacjentek leczonych NIR, rozpoczynających leczenie od dawki indywidualnie dopasowanej (ISD), liczebność całej grupy pacjentek leczonych NIR obejmującej chore rozpoczynające NIR od stałej dawki początkowej, FSD oraz od zindywidualizowanej dawki, ISD była równa N=484, a liczebność grupy chorych rozpoczynających leczenie NIR od dawki stałej, FSD, N=315;

4 DCO: 17.05.2019; dane pacjentek leczonych NIR, rozpoczynających leczenie NIR od zindywidualizowanej dawki, ISD, mediana czasu leczenia dla pacjentek rozpoczynających leczenie NIR od stałej dawki, FSD była równa 11,5 mies. (zakres: 0-29), a dla całej grupy chorych leczonych NIR, rozpoczynających leczenie od ISD oraz FSD: 11,1 mies. (zakres: 0-29) (Mirza 2023); dla dłuższego okresu obserwacji, dla DCO: 17.11.2021, mediana czasu trwania leczenia dla rozpoczęcia dawką ISD wyniosła 11,0 miesięcy dla NIR i 8,3 mies. dla PBO;

5 DCO: 17.05.2019; dane pacjentek leczonych NIR, rozpoczynających leczenie NIR od zindywidualizowanej dawki, ISD, mediana intensywności dawki dla pacjentek rozpoczynających leczenie NIR od stałej dawki, FSD była równa 60,6% (181,8 mg/dz., , a dla całej grupy chorych leczonych NIR, rozpoczynających leczenie od ISD oraz FSD: 62,6%, 181,3 mg/dz. (Mirza 2023); nie podano odpowiednich danych dla dłuższego okresu obserwacji, dla DCO: 17.11.2021;

6 IQR 11,2–24,9;

7 IQR: 8,0–24,8,

8 dane dla DCO: 17.05.2018, dane dla dłuższych okresów obserwacji nie były dostępne.

9 zgodnie z protokołem pacjenci kontynuowali leczenie przez 2 lata lub do czasu wystąpienia progresji choroby (ocena badacza, wg kryteriów RECIST 1.1), lub do czasu wystąpienia innych kryteriów zakończenia leczenia. Dopuszczano kontynuację leczenia po upływie >2 lat terapii u pacjentów bez dowodów na obecność choroby, z utrzymaniem zaślepienia, jeśli wg badacza, dalsza terapia była w najlepszym interesie pacjenta;

10 w publikacjach prezentujących dane dla krótszych okresów obserwacji niż w publikacji DiSilvestro, tj. w publikacjach Moore 2018 (DCO: 17.05.2018) oraz Banerjee 2021 (DCO: 05.03.2020) podano takie same dane;

11 dane dla najdłuższego okresu obserwacji, w publikacjach prezentujących dane dla krótszych okresów obserwacji podano zbliżone dane: w publikacji Moore 2018 (DCO: 17.05.2018): mediana 24,6 (zakres: 0,0-52,0), w publikacji Banerjee 2021 (DCO: 05.03.2020): mediana 24,6 (zakres: 0-73,6);

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- 
- 12 dane dla najdłuższego okresu obserwacji, w publikacjach prezentujących dane dla krótszych okresów obserwacji podano zbliżone dane: w publikacji *Moore 2018* (DCO: 17.05.2018): mediana 13,9 (zakres: 0,2-45,6), w publikacji *Banerjee 2021* (DCO: 05.03.2020): mediana 13,9 (zakres: 0,2-60,9).

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 6.2.3.2 Kolejne linie leczenia

Do daty odcięcia danych w badaniu *ATHENA-MONO*, rozpoczęcie  $\geq 1$  kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego odnotowano u 48,7% pacjentek w grupie RUCA oraz u 71,2% pacjentek w grupie PBO. W badaniach *PRIME* i *SOLO1* odnotowano zbliżone odsetki chorych rozpoczynających kolejną linię terapii, równe odpowiednio: 49,0% w grupie NIR vs 72,9% w grupie PBO oraz 46,9% w grupie OLA vs 74,0% w grupie PBO (dane dla najdłuższego okresu obserwacji). Autorzy badania *PRIMA* nie podali informacji na temat odsetka chorych stosujących kolejną linię leczenia, podano jedynie dane o odsetku pacjentek stosujących inhibitor PARP jako kolejną linię leczenia, który wynosił 9,2% w grupie interwencji oraz 33,3% w grupie placebo.

Szczegółowe informacje na temat leków stosowanych jako kolejna linia leczenia były dostępne dla badań *ATHENA-MONO* i *SOLO1*. W obu przypadkach jako pierwszą kolejną linię leczenia najczęściej stosowano schematy zawierające pochodne platyny. W badaniu *ATHENA-MONO* takie leczenie odnotowano u 76,4% chorych z grupy NIR, stosujących kolejną linię leczenia oraz u 96,2% chorych z grupy PBO otrzymujących kolejną linię terapii. Odsetki pacjentek leczonych chemioterapią opartą na pochodnych platyny oraz inhibitorem PARP (jako leczenie podtrzymujące) wynosiły 2,4% w grupie RUCA oraz 12,7% w grupie PBO, dla leczenia skojarzonego: chemioterapia oparta na pochodnych platyny + bewacyzumab + leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP było to odpowiednio 0,0% vs 3,8%, a dla terapii inhibitorem PARP (bez chemioterapii): 3,8% vs 0,0%. W badaniu *SOLO1* 21% chorych w grupie RUCA oraz 24% chorych w grupie PBO stosowało terapię zawierającą pochodne platyny jako pierwszą kolejną linię leczenia (kolejną linię leczenia ogółem stosowało 40% pacjentek w grupie OLA i 72% pacjentki w grupie PBO), a terapię inhibitorem PARP odnotowano odpowiednio u 6% oraz 27% chorych (dane dla daty odcięcia: 05.05.2020).

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat kolejnych linii leczenia stosowanych przez pacjentki włączone do badań uwzględnionych w analizie.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 50. Kolejne linie leczenia w badaniach ATHENA-MONO, PRIMA, PRIME, SOLO1.

ATHENA-MONO <sup>1</sup>		PRIMA <sup>3</sup>	PRIME <sup>6</sup>	SOLO1
ITT, RUCA, N = 427 vs PBO, N = 111	HRD, RUCA, N = 185 vs PBO, N = 49	NIR, N = 484 <sup>4</sup> vs PBO, N = 244	NIR, N = 255 vs PBO, N = 129	OLA, N = 260 vs PBO, N = 131
≥1 kolejna linii leczenia: 208 (48,7%) vs 79 (71,2%), w tym: ≥1 linia chemioterapii: 197 (94,7%) vs 77 (97,5%)	≥1 kolejna linia leczenia: 73 (39,5%) vs 29 (59,2%) <u>Pierwsza kolejna terapia:</u> Chemioterapia: 67 (91,8%) vs 28 (96,9%)			<u>Pierwsza kolejna linia leczenia:</u> 104 (40%) vs 94 (72%), w tym <sup>7</sup> : Schemat leczenia zawierający pochodne platyny: 55 (21%) 31 (24%)
≥1 linia chemioterapii opartej na pochodnych platyny: 171 (82,2%) vs 61 (77,2%)	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny: 61 (83,6%) vs 19 (65,5%)			Pochodne platyny + bewacyzumab: 22 (8%) vs 15 (11%)
≥1 linia chemioterapii bez pochodnych platyny: 95 (45,7%) vs 37 (46,8%)	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP: 2 (2,7%) vs 4 (13,8%)			Inny schemat leczenia zawierający bewacyzumab: 5 (2%) vs 0 (0%)
≥1 linia leczenia innego niż chemioterapia: 46 (22,1%) vs 24 (30,4%)	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + bewacyzumab: 27 (37,0%) vs 9 (31,0%)	Stosowanie inhibitora PARP jako kolejnej terapii, po progresji choroby: 45 (9,2%) <sup>5</sup> vs 82 (33,3%), DCO: 17.11.2021	Kolejna (pierwsza) linia leczenia przeciwnowotworowego: 125 (49,0%) vs 94 (72,9%)	Inne schematy chemioterapii: <sup>8</sup> 6 (2%) vs 11 (8%) Inhibitor PARP: 16 (6%) vs 36 (27%) Leczenie hormonalne: 1 (<1%) vs 2 (2%)
<u>Pierwsza kolejna terapia:</u> Chemioterapia: 189 (90,9%) vs 76 (96,2%)	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + bewacyzumab i leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP: 0 (0,0%) vs 2 (6,9%)			Inne leczenie oceniane w badaniach: 1 (<1%) vs 0 (0%)
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny: 159 (76,4%) vs 51 (64,6%)	Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + inne <sup>2</sup> : 32 (43,8%) vs 4 (13,8%)			DCO: 05.05.2020 ( <i>Banerjee 2021</i> )
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + leczenie podtrzymujące inhibitorem PARP: 5 (2,4%) vs 10 (12,7%)	Chemioterapia bez pochodnych platyny: 6 (8,2%) vs 9 (31,0%)			<u>≥1 kolejna linia leczenia przeciwnowotworowego:</u> 122 (46,9%) vs 97 (74,0%)
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + bewacyzumab: 61 (29,3%) vs 19 (24,1%)	Leczenie inne niż chemioterapia 6 (8,2%) vs 1 (3,4%)			Pierwsza kolejna linia leczenia: 122 (46,9%) vs 95 (72,5%)
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + bewacyzumab i leczenie podtrzymujące inhibitorem	Inhibitor PARP: 4 (5,5%) vs 0 (0,0%)			Druga kolejna linia leczenia: 68 (26,2%) vs 59 (45,0%)

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO <sup>1</sup>		PRIMA <sup>3</sup>	PRIME <sup>6</sup>	SOLO1
ITT, RUCA, N = 427 vs PBO, N = 111	HRD, RUCA, N = 185 vs PBO, N = 49	NIR, N = 484 <sup>4</sup> vs PBO, N = 244	NIR, N = 255 vs PBO, N = 129	OLA, N = 260 vs PBO, N = 131
PARP: 0 (0,0%) vs 3 (3,8%)	Przeciwciała monoklonalne: 0 (0,0%) vs 1 (3,4%)			Trzecia kolejna linia leczenia: 33 (12,7%) vs 31 (23,7%)
Chemioterapia oparta na pochodnych platyny + inne <sup>2</sup> : 93 (44,7%) vs 19 (24,1%)	Leczenie hormonalne: 2 (2,7%) vs 0 (0,0%)			Czwarta kolejna linia leczenia: 16 (6,2%) vs 23 (17,6%)
Chemioterapia bez pochodnych platyny: 30 (14,4%) vs 25 (31,6%)	Inne: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)			Piąta kolejna linia leczenia: 13 (5,0%) vs 13 (9,9%)
Leczenie inne niż chemioterapia: 19 (9,1%) vs 3 (3,8%)				Szósta kolejna linia leczenia: 8 (3,1%) vs 7 (5,3%)
Inhibitor PARP: 8 (3,8%) vs 0 (0,0%)				Siódma kolejna linia leczenia: 7 (2,7%) vs 4 (3,1%)
Przeciwciała monoklonalne: 2 (1,0%) vs 1 (1,3%)				Ósma kolejna linia leczenia: 3 (1,2%) vs 3 (2,3%)
Leczenie hormonalne: 9 (4,3%) vs 1 (1,3%)				Dziewiąta kolejna linia leczenia: 1 (0,4%) vs 0 (0,0%)
Inne: 0 (0,0%) vs 1 (1,3%)				DCO: 07.03.2022 ( <i>DiSilvestro 2023</i> ) <sup>9</sup>
				<u>Stosowanie inhibitorów PARP w kolejnej linii leczenia (dowolna linia leczenia):</u>
				38 (14,6%) vs 58 (44,3%)
				1. kolejna linia leczenia: 15 (5,8%) vs 32 (24,4%)
				2. kolejna linia leczenia: 14 (5,4%) vs 17 (13,0%)
				3. kolejna linia leczenia: 7 (2,7%) vs 5 (3,8%)
				4. kolejna linia leczenia: 0 (0,0%) vs 3 (2,3%)
				5. kolejna linia leczenia: 2 (0,8%) vs 1 (0,8%)

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

ATHENA-MONO <sup>1</sup>		PRIMA <sup>3</sup>	PRIME <sup>6</sup>	SOLO1
ITT, RUCA, N = 427 vs PBO, N = 111	HRD, RUCA, N = 185 vs PBO, N = 49	NIR, N = 484 <sup>4</sup> vs PBO, N = 244	NIR, N = 255 vs PBO, N = 129	OLA, N = 260 vs PBO, N = 131

DCO 07.03.2022 (*DiSilvestro 2023*)

1 źródło danych: *EPAR 2023*;

2 leczenie inne niż wymienione powyżej jako stosowane w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, tj. bewacyzumab oraz leczenie podtrzymujące inhibitorami PARP;

3 źródło danych: *González-Martín 2023*, dane dla DCO 17.11.2021: mediana ~3,5 lat (NIR: 41,6 mies., PBO: 41,9 mies.);

4 liczebność całej grupy chorych leczonych NIR, rozpoczynających leczenie NIR od stałej dawki początkowej, FSD oraz od zindywidualizowanej dawki, ISD;

5 dane dla całej grupy chorych leczonych NIR, rozpoczynających leczenie NIR od stałej dawki początkowej, FSD oraz od zindywidualizowanej dawki, ISD;

6 źródło danych: *Li 2023*;

7 do poszczególnych rodzajów leczenia pacjentki mogą być policzone więcej niż raz;

8 schematy chemioterapii bez pochodnych platyny i/lub bewacyzumabu;

9 w publikacji *Banerjee 2021*, prezentującej dane dla krótszego okresu obserwacji (DCO 05.05.2020) podano, że pierwszą kolejną linię leczenia otrzymało 118 (45%) pacjentek w grupie OLA oraz 97 (74%) pacjentek w grupie PBO, a drugą kolejną linię leczenia – 95 (37%) pacjentek w grupie OLA i 77 (59%) pacjentek w grupie PBO.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



### 6.3 Ocena zgodności populacji badań RCT uwzględnianych w porównaniu pośrednim z wnioskowanym programem lekowym – wiarygodność zewnętrzna

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia, które będą stosowane w ramach wnioskowanego programu lekowego, oraz analogiczne kryteria włączenia stosowane w poszczególnych badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej.

Tabela 51. Wiarygodność zewnętrzna, badania uwzględniona w analizie NMA.

Badanie	Zgodność kryteriów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Kryterium w programie:</b> w przypadku nowo diagnozowanego nowotworu, histologiczne rozpoznanie zaawansowanego (w stopniu III- IV wg FIGO) raka jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>, G2 lub G3) raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FIGO III u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA1/2</i> bez względu na chorobę resztkową i/lub zabieg cytoredukcji (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu),</li> <li>• FIGO III u chorych po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym (w przypadku niraparybu albo rukaparybu),</li> <li>• FIGO III lub IV po zastosowaniu chemioterapii neoadjuwantowej u chorych z mutacją patogenną lub prawdopodobnie patogenną w genach <i>BRCA 1/2</i> (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu) albo bez mutacji (w przypadku niraparybu albo rukaparybu),</li> <li>• FIGO IV (w przypadku olaparybu albo niraparybu albo rukaparybu)</li> </ul> </li> </ul>
ATHENA-MONO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nowo zdiagnozowany, potwierdzony histologicznie, zaawansowany (stadium zaawansowania III-IV wg klasyfikacji FIGO), nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (hgEOC), nowotwór złośliwy jajowodu (FTC) lub pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (PPC)</li> <li>▪ Przebyty zabieg cytoredukcyjny, obejmujący co najmniej obustronną salpingo-oforektomię (chirurgiczne usunięcie jajników i jajowodów) i częściową omentektomię (częściowe wycięcie omentum), przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub po chemioterapii neoadjuwantowej (cytoredukcja odroczonej)</li> </ul>
PRIMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologicznie potwierdzony surowiczy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowiczy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC) (brak ograniczeń histologicznych dla pacjentek z mutacją BRCA w linii zarodkowej)</li> <li>▪ Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV</li> <li>▪ Choroba nieoperacyjna w stadium III i IV</li> <li>▪ Wszystkie stadia IV z chorobą operacyjną</li> <li>▪ Choroba w stadium III lub IV po leczeniu CTH neoadjuwantową i po cytoredukcji odroczonej</li> <li>▪ Choroba w stadium III z widoczną chorobą resztkową po cytoredukcji pierwotnej</li> </ul>
PRIME	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Histologicznie potwierdzony surowiczy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowiczy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC) (brak ograniczeń histologicznych dla pacjentek z mutacją BRCA w linii zarodkowej)</li> <li>▪ Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV</li> <li>▪ Pacjentki po cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcji odroczonej w zależności od wyniku (optymalny-guz resztkowy ≤1 cm; suboptymalny – guz resztkowy &gt;1 cm) <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjentki w stadium III: próba zadowalającej cytoredukcji (cytoredukcja pierwotna lub cytoredukcja odroczonej);</li> </ul> </li> </ul>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	Zgodność kryteriów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentki w stadium IV: wykonany zabieg cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcji odroczonej</li> </ul>
SOLO1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony surowicy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowicy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC)</li> <li>Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV</li> <li>Pacjentki w stadium III: próba zadowalającej cytoredukcji (cytoredukcja pierwotna lub cytoredukcja odroczonej);</li> <li>Pacjentki w stadium IV: wykonana biopsja lub zabieg cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcji odroczonej</li> <li>Mutacja BRCA1/2, szkodliwa (<i>deleterious</i>) lub potencjalnie szkodliwa (<i>suspected deleterious</i>) mutacja zarodkowa lub somatyczna</li> </ul>
<b>Kryterium w programie:</b> stan sprawności ogólnej w stopniach 0-1 według klasyfikacji ECOG	
ATHENA-MONO	Stan sprawności ECOG 0-1
PRIMA	Stan sprawności ECOG 0-1
PRIME	Stan sprawności ECOG 0-1
SOLO1	Stan sprawności ECOG 0-1
<b>Kryterium w programie:</b> całkowita lub częściowa wg kryteriów RECIST 1.1 odpowiedź na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny	
ATHENA-MONO	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukończenie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny i przebycie operacji, uzyskując w opinii badacza odpowiedź zdefiniowaną jako brak dowodów na radiologiczną progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 [marker nowotworowy] (zgodnie z wytycznymi GCIG) w dowolnym momencie leczenia pierwszego rzutu; <ul style="list-style-type: none"> <li>oraz brak dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/R0 podczas pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji);</li> <li>lub PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała mierzalna choroba);</li> <li>lub odpowiedź CA-125 wg GCIG (jeśli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna)</li> </ul> </li> <li>Bewacyzumab był dopuszczony na etapie chemioterapii, ale nie w trakcie leczenia podtrzymującego (tj. podczas terapii wskazanej w tym protokole)</li> </ul>
PRIMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukończenie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)</li> <li><math>\geq 2</math> pooperacyjne cykle terapii opartej na platynie po cytoredukcji odroczonej i otrzymanie łącznie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii przed i po operacji (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)</li> <li>Chemioterapia dootrzewnowa (<i>intraperitoneal</i>) dozwolona</li> <li>Uzyskanie CR lub PR na leczenie CTH opartej na platynach w ocenie badacza po <math>\geq 3</math> cyklach terapii</li> <li><u>Dopuszczano</u> włączenie pacjentów, którzy otrzymali <u>bewacyzumab</u> w ramach terapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, ale nie mogą otrzymywać bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, o ile ostatnia dawka bewacyzumabu została przyjęta <math>\geq 28</math> dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu</li> </ul>
PRIME	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ukończenie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)</li> </ul>

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	Zgodność kryteriów
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 2</math> pooperacyjne cykle terapii opartej na platynie po cytoredukcji odroczonej i otrzymanie łącznie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii przed i po operacji (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)</li> <li>▪ Chemioterapia dootrzewnowa (<i>intraperitoneal</i>) dozwolona</li> <li>▪ Ustąpienie niekorzystnych efektów wcześniejszej CTH do <math>\leq 1</math> stopnia nasilenia wg CTCAE lub poziomu wyjściowego, z wyjątkiem objawowo stabilnej neuropatii czuciowej lub łysienia o nasileniu <math>\leq 2</math> stopnia</li> <li>▪ Uzyskanie CR lub PR na leczenie CTH opartej na platynach w ocenie badacza po <math>\geq 3</math> cyklach terapii</li> <li>▪ <u>Dopuszczano</u> włączenie pacjentów, którzy otrzymali <u>bewacyzumab</u> w ramach terapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, ale nie mogą otrzymywać bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, o ile ostatnia dawka bewacyzumabu została przyjęta <math>\geq 28</math> dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu</li> </ul>
SOLO1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ukończone <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii pierwszego rzutu oparta na platynach (np. karboplatyna lub cisplatyna)</li> <li>▪ Chemioterapia dożylna (<i>intravenous</i>) lub dootrzewnowa (<i>intraperitoneal</i>)</li> <li>▪ Terapię opartą na pochodnych platyny należy przerwać wcześniej ze względu na toksyczność związaną z leczeniem; ale pacjentki muszą otrzymać <math>\geq 4</math> cykle leczenia pochodnymi platyny</li> <li>▪ Brak stosowania leku będącego w fazie badań w trakcie CTH pierwszoliniowej</li> <li>▪ Uzyskanie CR (brak widocznej choroby w badaniach obrazowych po CTH i stężenie CA-125 w zakresie normy) lub PR (<math>\geq 30\%</math> zmniejszenie objętości guza lub brak widocznej choroby w badaniach obrazowych, przy podwyższonym stężeniu CA-125 powyżej GGN) na leczenie CTH</li> <li>▪ Pacjentki z chorobą stabilną po CTH nie są włączane</li> <li>▪ <u>Brak</u> leczenia <u>bewacyzumabem</u> w pierwszej linii leczenia, zarówno w skojarzeniu jak i jako terapia podtrzymująca po terapii skojarzonej</li> </ul>
<b>Kryterium w programie:</b> wiek powyżej 18 roku życia	
ATHENA-MONO	Wiek $\geq 18$ lat ( $\geq 20$ lat w Pd. Korei, Tajwanie, Japonii)
PRIMA	Wiek $\geq 18$ lat
PRIME	Wiek $\geq 18$ lat
SOLO1	Wiek $\geq 18$ lat
<b>Kryterium w programie:</b> adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)	
ATHENA-MONO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych, potwierdzona w badaniach laboratoryjnych w ciągu 14 dni od randomizacji <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynność szpiku kostnego <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq 9</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>• Czynność wątroby <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AST i ALT <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> <li>○ Bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN; <math>&lt; 2 \times</math> GGN w przypadku hiperbilirubinemii wynikającej z zespołu Gilberta</li> <li>○ Albumina w surowicy <math>\geq 30</math> g/l (<math>\geq 3,0</math> g/dl)</li> </ul> </li> <li>• Czynność nerek <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN, chyba że GFR <math>\geq 30</math> ml/min przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	Zgodność kryteriów
PRIMA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynność szpiku kostnego                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq 10</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>• Czynność wątroby                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas <math>\leq 5 \times</math> GGN</li> <li>○ Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN; lub bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>• Czynność nerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub CrCl <math>\geq 60</math> ml/min obliczony przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
PRIME	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynność szpiku kostnego                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq 10</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>• Czynność wątroby                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas <math>\leq 5 \times</math> GGN</li> <li>○ Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN; lub bilirubina bezpośrednia <math>\leq 1 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>• Czynność nerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN lub CrCl <math>\geq 60</math> ml/min obliczony przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
SOLO1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynność szpiku kostnego                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>○ Hemoglobina <math>\geq 10</math> g/dl</li> </ul> </li> <li>• Czynność wątroby                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas <math>\leq 5 \times</math> GGN</li> <li>○ Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>• Czynność nerek                   <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>Kryterium w programie:</b> brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z zapisami aktualnej ChPL	
ATHENA-MONO	
PRIMA	W badaniach szczegółowo przedstawiono opis kryteriów uniemożliwiających udział w badaniu, odpowiadających kryteriom zawartym w ChPL
PRIME	
SOLO1	
<b>Kryterium w programie:</b> nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem	
ATHENA-MONO	Brak aktywnych innych nowotworów złośliwych, z powodu których pacjentka mogła być aktualnie leczona
PRIMA	

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	Zgodność kryteriów	
<i>PRIME</i>	W badaniach wykluczano pacjentki z innymi nowotworami wymagającymi leczenia w okresie < 5 lat przed badaniem	
<i>SOLO1</i>		
<b>Kryterium w programie:</b> wykluczenie ciąży		
<i>ATHENA-MONO</i>	W badaniach wykluczano kobiety w ciąży lub karmiące piersią	
<i>PRIMA</i>		
<i>PRIME</i>		
<i>SOLO1</i>		
<b>Legenda:</b>		
pełna zgodność	częściowa zgodność	brak zgodności

Wszystkie cztery badania (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*) oraz proponowany program lekowy obejmowały pacjentki z nowo zdiagnozowanym zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, w stopniu zaawansowania III-IV wg kryteriów FIGO. W programie precyzowano kryteria odnośnie danego stopnia zaawansowania, w zależności od docelowego leczenia – np. pacjentki w stopniu zaawansowania III mogły być leczone olaparybem, rukaparybem oraz niraparybem przy jednoczesnej obecności mutacji genu BRCA, natomiast pacjentka w stopniu zaawansowania III po pierwotnym zabiegu cytoredukcyjnym bez wspomnianych mutacji mogła otrzymywać jedynie niraparyb lub rukaparyb. Ogólnie, w ramach ocenianych badań precyzowano dokładne warunki, jakie musiały spełnić pacjentki w określonym stadium zaawansowania choroby, i warunki te były zgodne z programem lekowym.

W programie wymagano, by kwalifikowane pacjentki miały całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na chemioterapię pierwszego rzutu opartą o leczenie zawierające pochodne platyny, według kryteriów RECIST 1.1. Ogółem, w każdym z badań zawarto ten wymóg – w przypadku *ATHENA-MONO* zaznaczono, że pacjentki musiały mieć albo brak choroby mierzalnej, albo odpowiedź CR oraz PR. Podobnie w pozostałych badaniach, przy czym np. w próbie *PRIMA* precyzowano, że odpowiedź CR lub PR musiała wystąpić po przynajmniej 3 cyklach chemioterapii (ogólnie, w badaniach wymagano ukończenia 6-9 cykli chemioterapii).

W programie uwzględniano pacjentki dorosłe, ze stopniem sprawności według ECOG ocenionym na 0-1 (dobry lub bardzo dobry), z odpowiednią czynnością narządów (precyzowaną według zapisów charakterystyk uwzględnianych produktów leczniczych), przy braku przeciwwskazań do stosowania danego leczenia – wszystkie te kryteria zostały również spełnione w analizowanych badaniach. Podobnie jak

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

badaniach, w programie nie uwzględniano pacjentek z obecnością innych nowotworów wymagających leczenia, a także kobiet ciężarnych lub karmiących piersią.

Ogółem, uwzględnione badania zarówno dla rukaparybu, jak i komparatorów: niraparybu oraz olaparybu, uwzględniały populacje zgodne z tymi, które są wyszczególnione w programie lekowym dla danej interwencji.

## 6.4 Skuteczność kliniczna

### 6.4.1 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji

#### 6.4.1.1 Populacja ITT

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS według niezależnej komisji (IRC), w populacji ITT.

Tabela 52. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
<i>ATHENA-MONO</i>	RUCA vs PBO	<i>Monk 2022</i>	ITT	26,1	25,9 (16,8; NO) vs 9,1 (6,4; 9,7)	<b>0,47 (0,36; 0,63)</b>	-0,7550	0,1428
<i>PRIMA</i>	NIR vs PBO	<i>Mirza 2023</i>	ITT (ISD)	11,2	bd.	<b>0,69 (0,48; 0,98)</b>	-0,3711	0,1821
<i>PRIME</i>	NIR vs PBO	<i>Li 2023</i>	ITT	27,5 vs 27,6	24,8 (19,2; NO) vs 8,3 (7,3; 11,1)	<b>0,45 (0,34; 0,60)</b>	-0,7985	0,1449
<i>SOLO1</i>	OLA vs PBO	<i>Moore 2018</i>	ITT (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	bd.	<b>0,28 (0,20; 0,39)</b>	-1,2730	0,1704

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

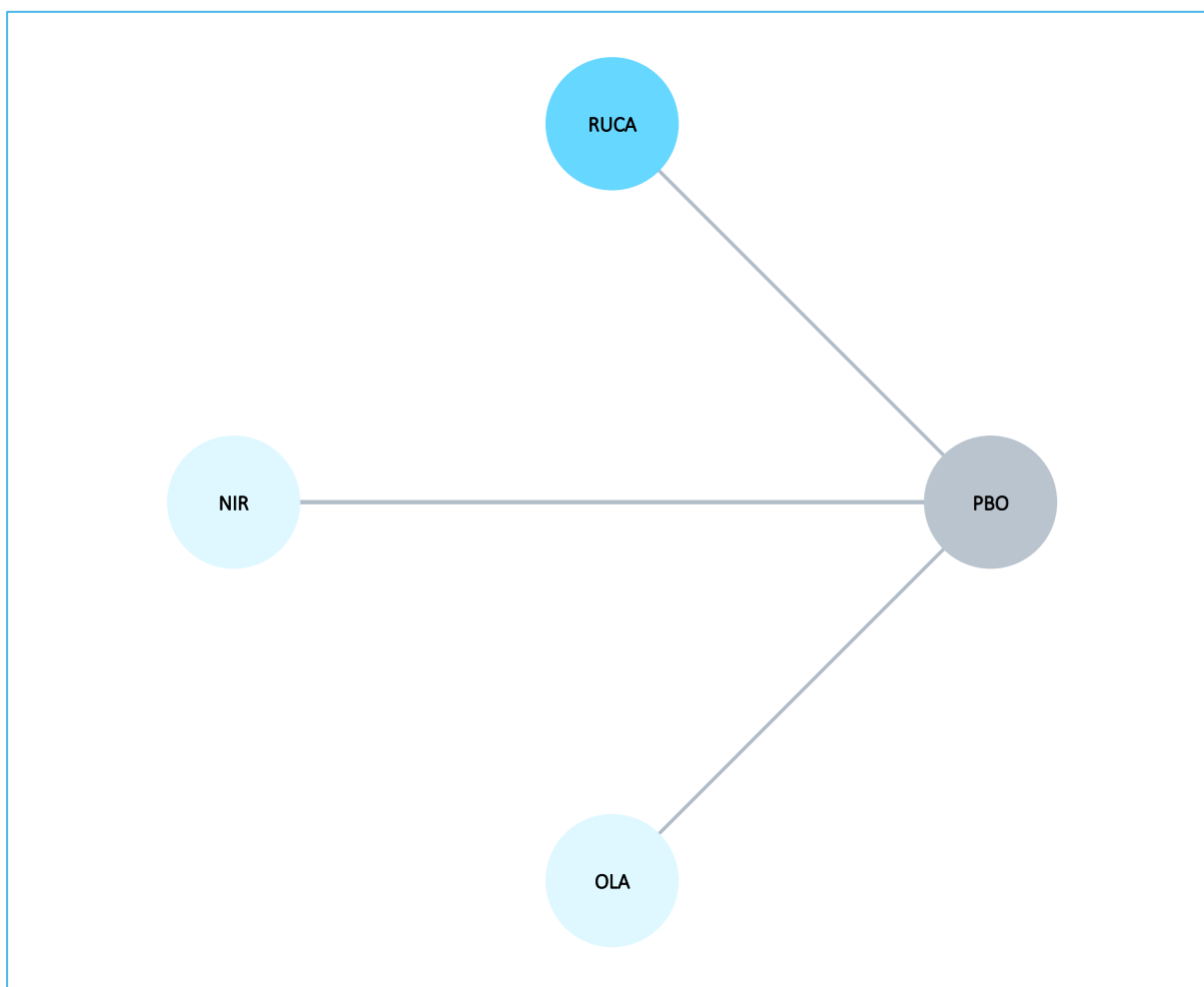
<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami HRD i BRCA.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie IRC, populacja ITT.



Wyniki porównania pośredniego dla oceny przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji (IRC) podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na niższą wartość wskaźnika DIC, jako lepiej dopasowujący analizowane dane wybrano model efektów losowych (*random*).

Tabela 53. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 9,368	Model random DIC = 8,179
RUCA vs NIR	0,89 (0,62; 1,27)	0,86 (0,15; 4,93)
RUCA vs OLA	<b>1,68 (1,08; 2,59)</b>	1,68 (0,22; 12,87)
RUCA vs PBO	<b>0,47 (0,36; 0,62)</b>	0,47 (0,11; 1,98)

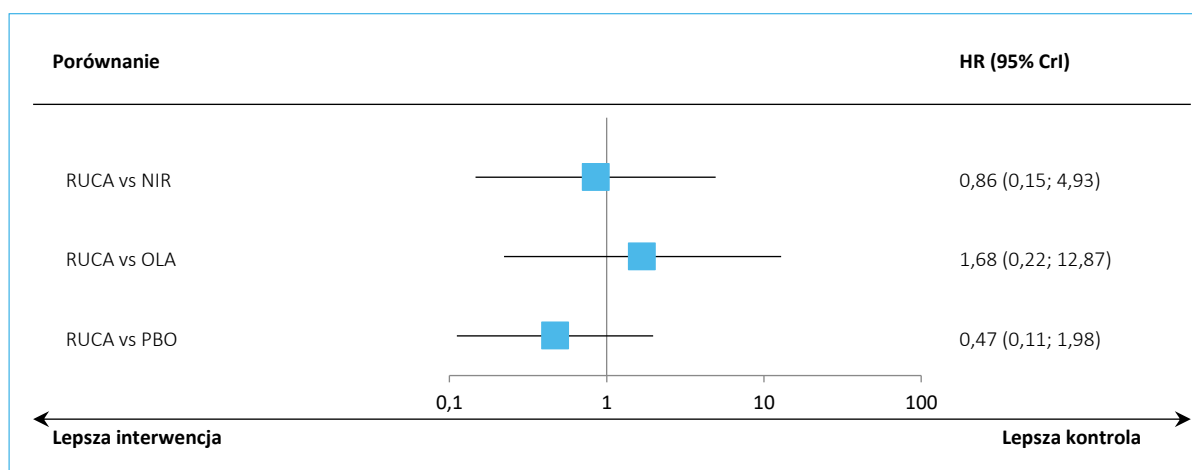
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W modelu efektów losowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rukaparybem oraz niraparybem – hazard względny dla progresji choroby lub zgonu pomiędzy tymi dwoma interwencjami wynosił 0,86 (95% CrI: 0,15; 4,93) i nie był znamieny statystycznie. W porównaniu z olaparybem również obserwowano brak różnic w skuteczności obu leków: HR = 1,68 (95% CrI: 0,22; 12,87). Wynik w porównaniu z placebo również nie był znamieny statystycznie. W przypadku modelu efektów stałych, obserwowane wyniki nie były znamienne statystycznie dla porównania rukaparybu z niraparybem, natomiast w porównaniu z olaparybem obserwowano istotny statystycznie wynik wskazujący na większe ryzyko progresji lub zgonu po stronie rukaparybu. Wynik względem placebo wskazywał na istotny, korzystny efekt rukaparybu.

Wyniki uzyskane w ramach modelu efektów losowych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 23. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT, model *random*.



W tabeli poniżej przedstawiono ranking interwencji uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, dla modelu *random*.

Tabela 54. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie IRC, populacja ITT, model *random*.

Ranking, model: random	1	2	3	4	SUCRA
OLA	72,06%	17,94%	7,01%	2,99%	86,36%
RUCA	18,72%	45,96%	26,53%	8,79%	58,21%
NIR	9,07%	33,44%	50,22%	7,27%	48,10%
PBO	0,15%	2,65%	16,25%	80,95%	7,33%

W przypadku rukaparybu, lek miał najwyższe prawdopodobieństwo (45,96%) uzyskania 2 miejsca w rankingu skuteczności leków. Wartość parametru SUCRA dla rukaparybu wyniosła 58,21%.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



W tabeli poniżej zamieszczono dodatkowo wyniki prowadzonego porównania pośredniego dla modelu efektów losowych dla porównania wszystkich interwencji obecnych w sieci. Wyniki wyróżniono dodatkowo odpowiednimi kolorami, odzwierciedlającymi kierunek efektu i jego istotność.

Tabela 55. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *random*.

<b>OLA</b>	1,68 (0,22; 12,87)	1,97 (0,34; 11,56)	3,57 (0,83; 15,42)
0,59 (0,08; 4,49)	<b>RUCA</b>	1,17 (0,20; 6,82)	2,12 (0,51; 8,96)
0,51 (0,09; 2,94)	0,86 (0,15; 4,93)	<b>NIR</b>	1,81 (0,65; 5,00)
0,28 (0,06; 1,21)	0,47 (0,11; 1,98)	0,55 (0,20; 1,54)	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.1.2 Populacja HRD

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS według niezależnej komisji, w populacji HRD.

Tabela 56. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
<i>ATHENA-MONO</i>	RUCA vs PBO	<i>Monk 2022</i>	HRD	26,1	NO (28,7; NO) vs 9,9 (6,5; NO)	<b>0,44 (0,28; 0,70)</b>	-0,8210	0,2338
<i>PRIMA</i>	NIR vs PBO	<i>Mirza 2023</i>	HRD (ISD)	11,2	bd	<b>0,39 (0,22; 0,72)</b>	-0,9416	0,3025
<i>PRIME</i>	NIR vs PBO	<i>Li 2023</i>	HRD	27,5 vs 27,6	NO (22,3; NO) vs 11,0 (8,3; 13,8)	<b>0,48 (0,34; 0,68)</b>	-0,7340	0,1768
<i>SOLO1</i>	OLA vs PBO	<i>Moore 2018</i>	HRD (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	bd.	<b>0,28 (0,20; 0,39)</b>	-1,2730	0,1704

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

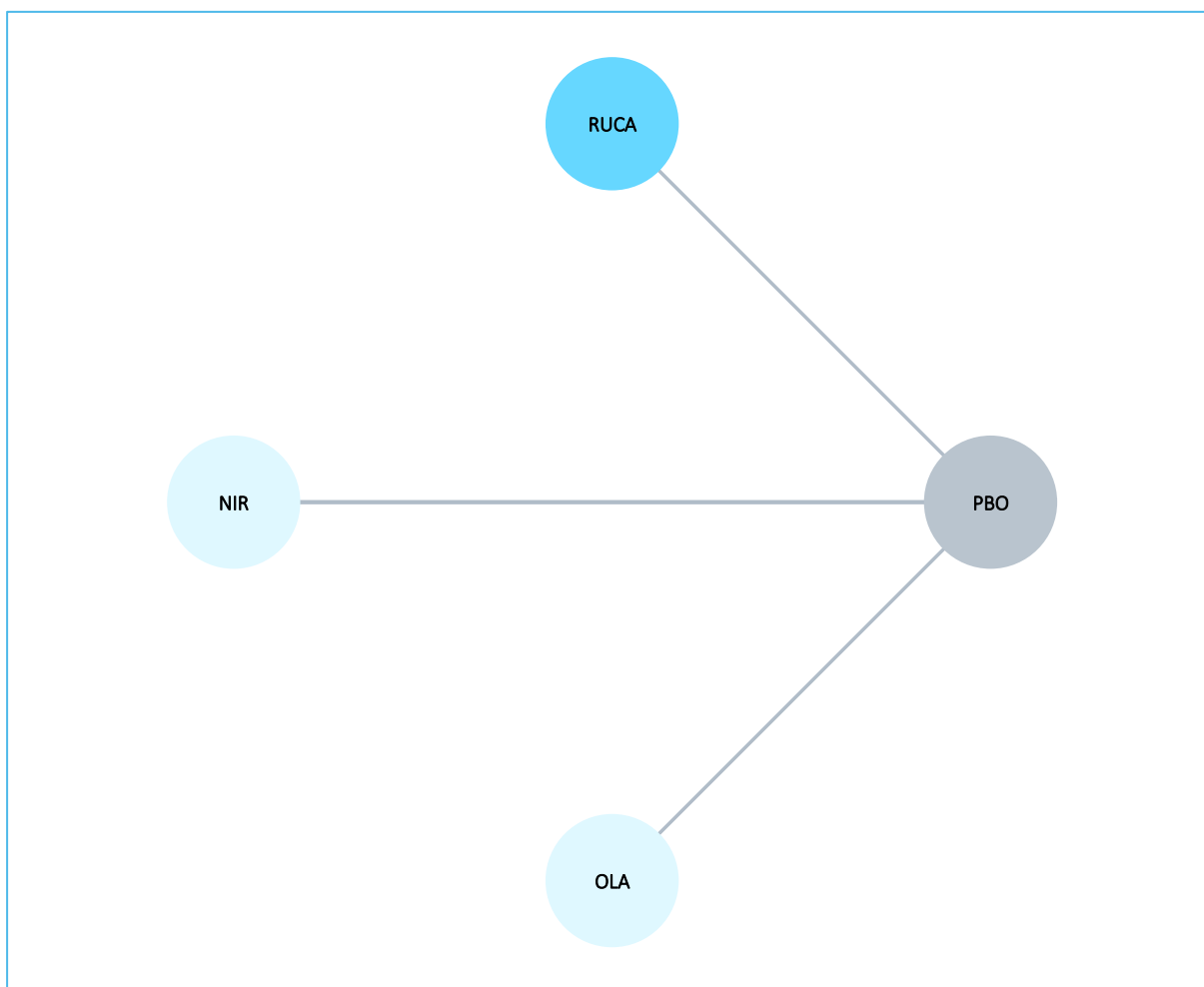
<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy HRD dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami BRCA i populacji ITT.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 24. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie IRC, populacja HRD.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego w podgrupie pacjentów z deficytem rekombinacji homologicznej dla oceny przeżycie wolnego od progresji choroby (progresja w ocenie niezależnej komisji) podsumowano w tabeli poniżej. Wskaźnik DIC dla modelu efektów stałych (*fixed*) był niższy, a same wyniki bardziej spójne od tych obserwowanych w modelu efektów losowych (*random*), więc przyjęto model efektów stałych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 57. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,345	Model random DIC = 7,456
RUCA vs NIR	0,97 (0,56; 1,68)	0,99 (0,19; 5,44)
RUCA vs OLA	1,57 (0,89; 2,77)	1,57 (0,23; 10,81)

#### Rubrica (rukaparyb)

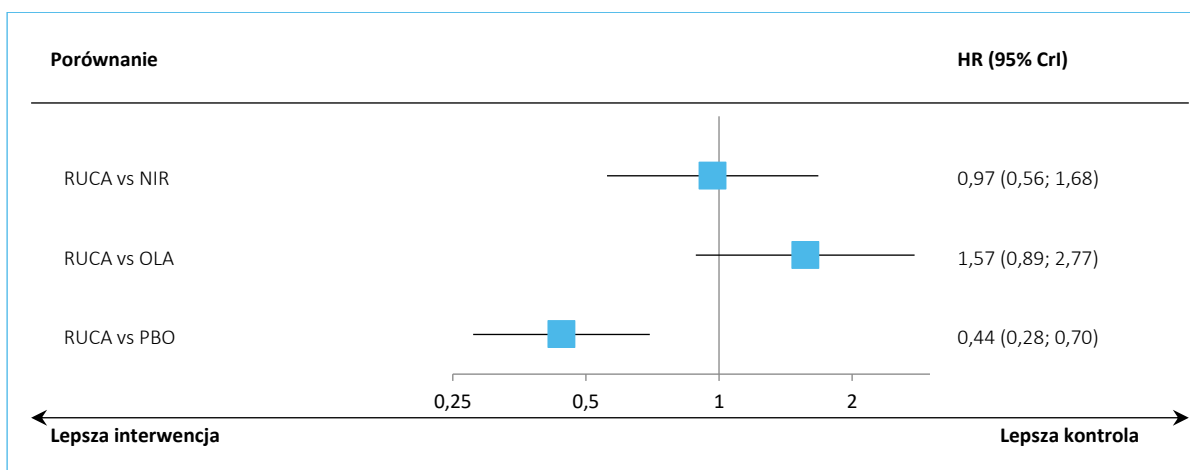
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,345	Model random DIC = 7,456
RUCA vs PBO	0,44 (0,28; 0,70)	0,44 (0,11; 1,73)

Wśród chorych z HRD, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby pomiędzy rukaparybem a wybranymi komparatorami – niraparybem, HR = 0,97 (95% CrI: 0,56; 1,68) oraz olaparybem, HR = 1,57 (95% CrI: 0,89; 2,77). Wynik w porównaniu z PBO wskazywał na istotnie wyższą skuteczność rukaparybu, natomiast w modelu efektów losowych (*random*) wszystkie wyniki były nieistotne statystycznie.

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 25. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD, model *fixed*.



Ranking interwencji (według skuteczności terapii) podsumowano w tabeli poniżej – zaprezentowano wyniki dla modelu efektów stałych, wybranego jako model lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 58. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie IRC, populacja HRD, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
OLA	92,64%	6,91%	0,44%	0,00%	97,40%
RUCA	5,95%	48,68%	45,35%	0,02%	53,52%
NIR	1,41%	44,40%	54,19%	0,00%	49,07%
PBO	0,00%	0,00%	0,02%	99,98%	0,01%

W rankingu interwencji rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania drugiego miejsca pod względem skuteczności (48,68%). Wartość parametru SUCRA dla tego leku wynosiła 53,52%.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Dodatkowo, w tabeli poniżej zaprezentowano podsumowanie wzajemnej skuteczności wszystkich interwencji uwzględnionych w sieci porównania pośredniego (dla modelu *fixed*). Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 59. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

OLA	1,57 (0,89; 2,77)	1,62 (1,04; 2,53)	3,56 (2,55; 4,96)
0,64 (0,36; 1,13)	RUCA	1,03 (0,60; 1,79)	2,27 (1,43; 3,60)
0,62 (0,40; 0,96)	0,97 (0,56; 1,68)	NIR	2,20 (1,62; 2,97)
0,28 (0,20; 0,39)	0,44 (0,28; 0,70)	0,45 (0,34; 0,62)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.1.3 Populacja BRCA

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS według niezależnej komisji, w populacji BRCA.

Tabela 60. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	Monk 2022	BRCA	26,1	NO (NO; NO) vs NO (9,0; NO)	0,48 (0,23; 1,00)	-0,7340	0,3749
PRIME	NIR vs PBO	Li 2023	BRCA	27,5 vs 27,6	NO (22,3; NO) vs 10,8 (8,2; 19,3)	<b>0,40 (0,23; 0,68)</b>	-0,9163	0,2765
SOLO1	OLA vs PBO	Moore 2018	BRCA	40,7 vs 41,2	bd.	<b>0,28 (0,20; 0,39)</b>	-1,2730	0,1704

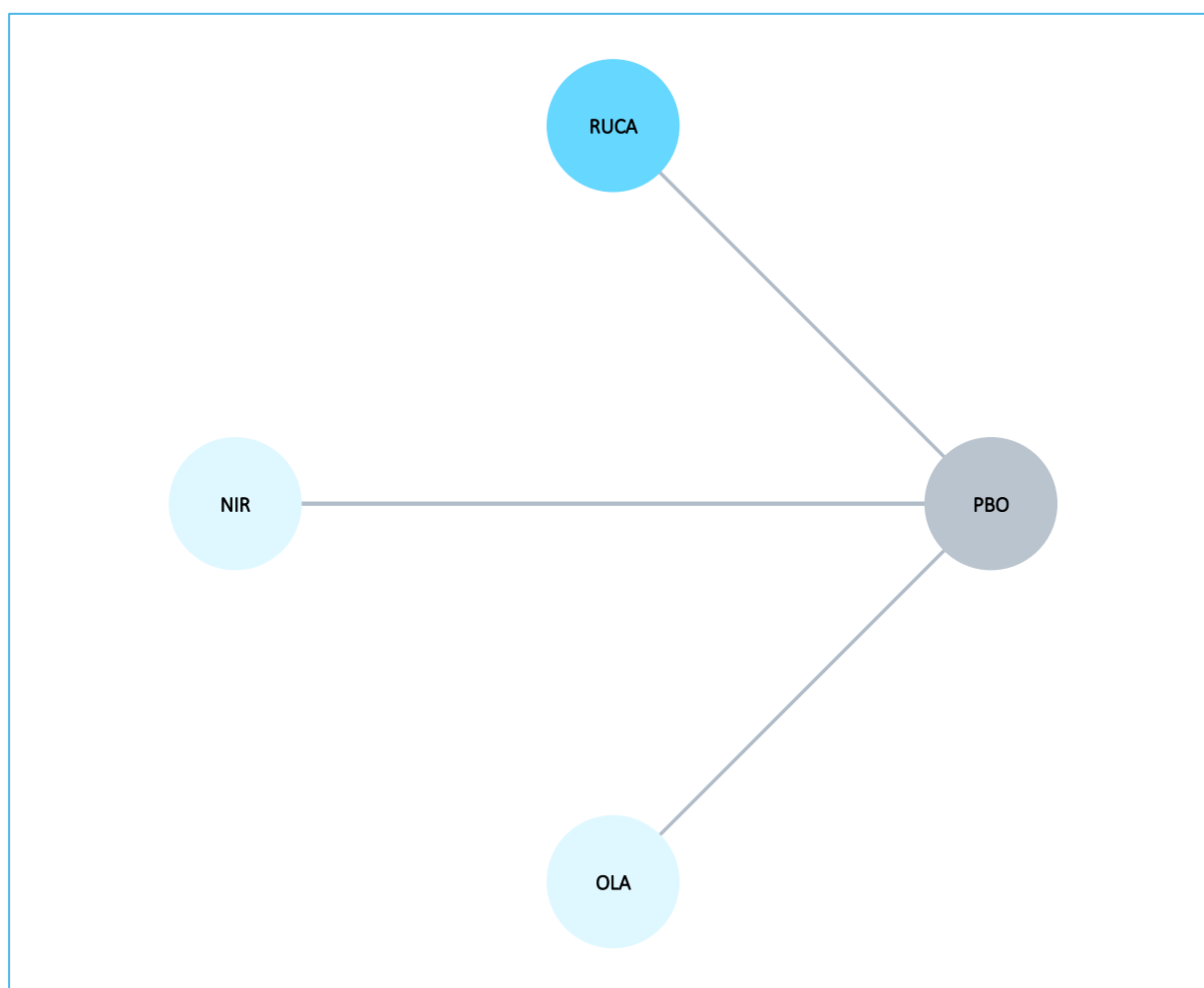
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 26. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA.



Informacje odnośnie wyników porównania pośredniego przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w ocenie niezależnej komisji dla porównania rukaiarybu w porównaniu z pozostałymi interwencjami obecnymi w sieci porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej. Oba rozpatrywane modele podobnie dopasowały analizowane dane (uzyskano taki sam wskaźnik DIC w modelu *fixed* oraz modelu *random*), w związku z czym, zgodnie z przyjętym podejściem, wybrano model efektów stałych jako reprezentatywny.

Tabela 61. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,993	Model random DIC = 5,928
RUCA vs NIR	1,21 (0,48; 3,01)	1,19 (0,11; 13,35)

#### Rubrica (rukaparyb)

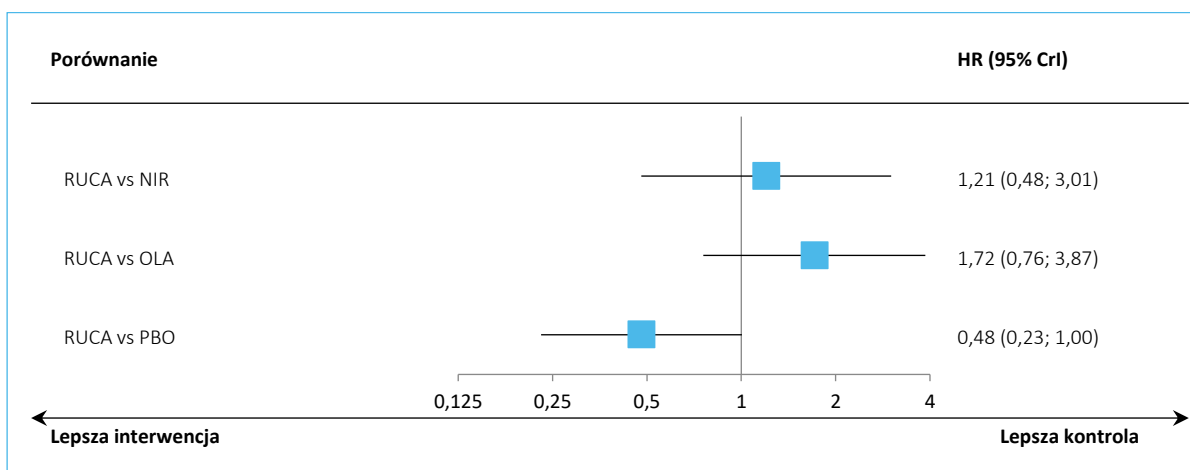
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,993	Model random DIC = 5,928
RUCA vs OLA	1,72 (0,76; 3,87)	1,69 (0,16; 19,37)
RUCA vs PBO	0,48 (0,23; 1,00)	0,48 (0,09; 2,79)

W ramach analizowanych modeli, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w ryzyku wystąpienia progresji choroby lub zgonu wśród pacjentów z BRCA. W szczególności, w ramach modelu efektów stałych, hazard względny wystąpienia opisywanego punktu końcowego w porównaniu rukaparybu z niraparybem wynosił 1,21 (95% CrI: 0,48; 3,01), a w porównaniu rukaparybu z olaparybem – 1,72 (95% CrI: 0,76; 3,87).

Wyniki modelu *fixed* dla porównania rukaparybu z komparatorami podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 27. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA, model *fixed*.



W ramach analizy wyznaczono również ranking ocenianych interwencji, którego wyniki dla modelu efektów stałych podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
OLA	78,64%	19,12%	2,24%	0,00%	92,13%
NIR	12,63%	54,12%	33,22%	0,03%	59,78%
RUCA	8,73%	26,75%	61,94%	2,57%	47,21%
PBO	0,00%	0,00%	2,60%	97,40%	0,87%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W przypadku rukaparybu obserwowano najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania 3 miejsca w rankingu interwencji uwzględnionych w sieci (61,94%). Wskaźnik SUCRA dla tego leku wynosił 47,21%.

Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównań dowolnej pary interwencji uwzględnionych w sieci porównania pośredniego, wyróżniając kolorem (zgodnie z legendą) istotność oraz kierunek ocenianego efektu (wyniki przedstawiono dla porównania interwencji opisanej daną kolumną z interwencją opisaną danym wierszem).

Tabela 63. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

<b>OLA</b>	1,42 (0,76; 2,70)	1,72 (0,76; 3,87)	<b>3,56 (2,55; 4,96)</b>
0,70 (0,37; 1,32)	<b>NIR</b>	1,21 (0,48; 3,01)	<b>2,51 (1,45; 4,31)</b>
0,58 (0,26; 1,32)	0,83 (0,33; 2,08)	<b>RUCA</b>	2,08 (1,00; 4,35)
<b>0,28 (0,20; 0,39)</b>	<b>0,40 (0,23; 0,69)</b>	0,48 (0,23; 1,00)	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

## 6.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badaczy

### 6.4.2.1 Populacja ITT

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS według badaczy, w populacji ITT.

Tabela 64. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	Monk 2022	ITT	26,1	20,2 (15,2; 24,7) vs 9,2 (8,3; 12,2)	<b>0,52 (0,40; 0,68)</b>	-0,6539	0,1354
PRIMA	NIR vs PBO	Mirza 2023	ITT (ISD)	11,2	11,4 (bd.) vs 8,2 (bd.)	<b>0,68 (0,48; 0,96)</b>	-0,3857	0,1768
PRIME	NIR vs PBO	Li 2023	ITT	27,5 vs 27,6	27,6 (19,4; NO) vs 8,4 (8,2; 12,9)	<b>0,47 (0,36; 0,62)</b>	-0,7550	0,1387
SOLO1	OLA vs PBO	Moore 2018	ITT (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	NO (NO; NO) vs 13,8 (11,1; 18,2)	<b>0,30 (0,23; 0,41)</b>	-1,2040	0,1475

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

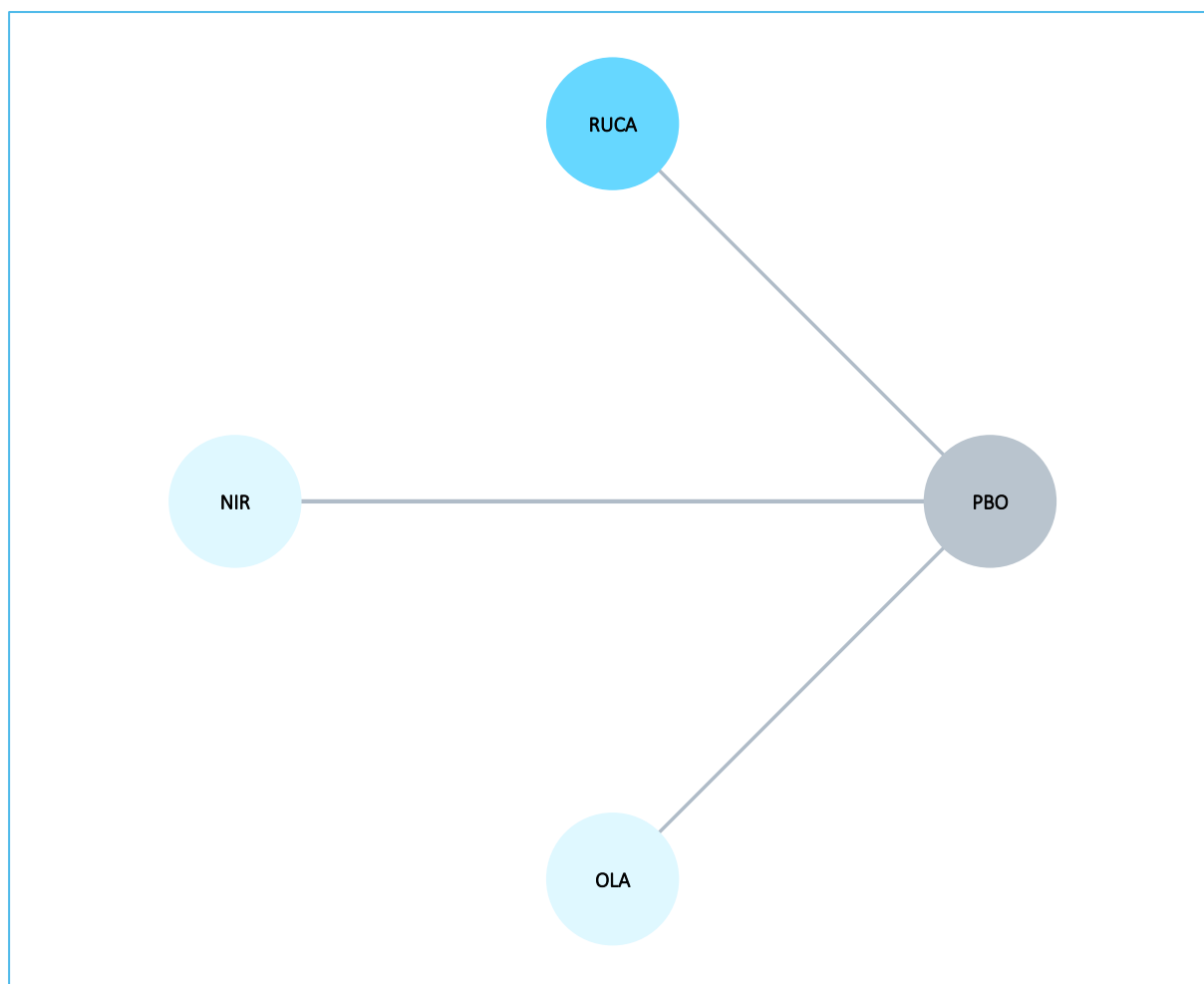
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami HRD i BRCA.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Wykres 28. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT.



W analizowanych badaniach autorzy raportowali również wyniki oceny PFS, gdy zdarzenia progresji oceniali lokalni badacze. Wyniki obliczeń porównania pośredniego w populacji ITT dla tak ocenianego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC w modelu *random*, został on wybrany jako model lepiej dopasowujący analizowane dane.

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

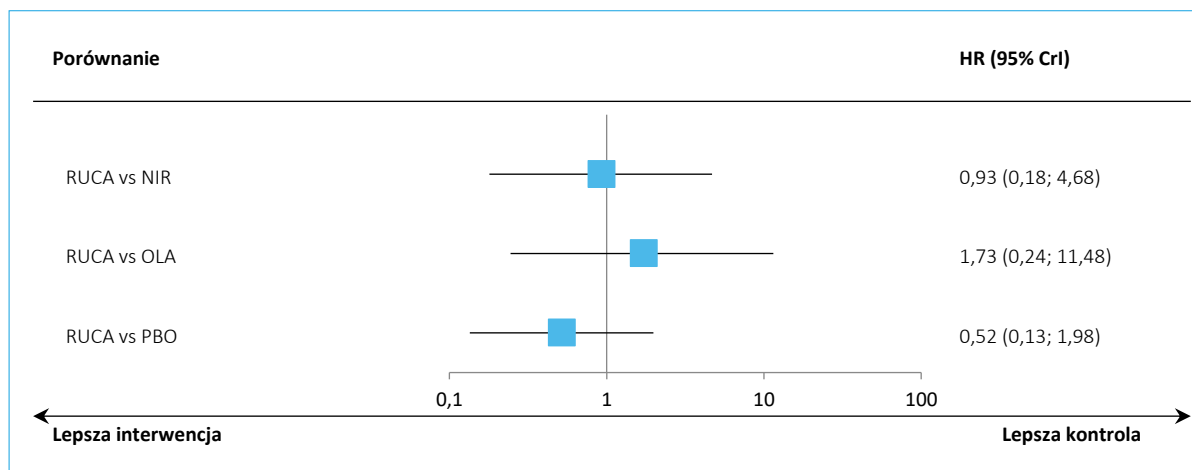


Tabela 65. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 8,696	Model random DIC = 8,150
RUCA vs NIR	0,96 (0,68; 1,35)	0,93 (0,18; 4,68)
RUCA vs OLA	<b>1,73 (1,17; 2,56)</b>	1,73 (0,24; 11,48)
RUCA vs PBO	<b>0,52 (0,40; 0,68)</b>	0,52 (0,13; 1,98)

W porównaniu pośrednim, w ramach modelu efektów losowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rukaparybem a niraparybem, HR = 0,93 (95% CrI: 0,18; 4,68), a także w porównaniu z olaparybem: HR = 1,73 (95% CrI: 0,24; 11,48). W porównaniu z placebo również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. W ramach modelu efektów stałych nie obserwowano różnic w porównaniu z niraparybem, natomiast obserwowano zwiększone ryzyko progresji lub zgonu po stronie rukaparybu w porównaniu z olaparybem. W porównaniu z placebo, rukaparyb istotnie zmniejszał ryzyko progresji lub zgonu w danym czasie.

Uzyskane wyniki podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 29. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT, model *random*.

W tabeli poniżej podsumowano ranking skuteczności poszczególnych interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim (w zakresie ocenianego punktu końcowego).

Tabela 66. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT, model *random*.

Ranking, model: random	1	2	3	4	SUCRA
OLA	74,53%	16,13%	6,53%	2,82%	87,46%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Ranking, model: random	1	2	3	4	SUCRA
RUCA	16,09%	42,44%	31,74%	9,74%	54,96%
NIR	9,24%	38,74%	45,64%	6,37%	50,29%
PBO	0,14%	2,69%	16,09%	81,08%	7,30%

W przypadku rukaparybu, odnotowano największe prawdopodobieństwo uzyskania przez tej lek drugiej rangi w skuteczności (42,44%). Parametr SUCRA dla rukaparybu wynosił 54,96%.

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Poszczególne wyniki (HR dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu) wyróżniono dodatkowo za pomocą kolorów, określając istotność i kierunek efektu.

Tabela 67. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *random*.

<b>OLA</b>	1,73 (0,24; 11,48)	1,88 (0,37; 9,80)	3,33 (0,85; 12,73)
0,58 (0,09; 4,08)	<b>RUCA</b>	1,07 (0,21; 5,57)	1,92 (0,50; 7,42)
0,53 (0,10; 2,73)	0,93 (0,18; 4,68)	<b>NIR</b>	1,78 (0,69; 4,58)
0,30 (0,08; 1,17)	0,52 (0,13; 1,98)	0,56 (0,22; 1,46)	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

#### 6.4.2.2 Populacja HRD

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS według badaczy, w populacji HRD.

Tabela 68. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	Monk 2022	HRD	26,1	28,7 (23,0; NO) vs 11,3 (9,1; 22,1)	<b>0,47 (0,31; 0,72)</b>	-0,7550	0,2150
PRIMA	NIR vs PBO	Mirza 2023	HRD (ISD)	11,2	13,9 (bd.) vs 11,2 (bd.)	<b>0,45 (0,25; 0,80)</b>	-0,7985	0,2967
SOLO1	OLA vs PBO	Moore 2018	HRD (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	NO (NO; NO) vs 13,8 (11,1; 18,2)	<b>0,30 (0,23; 0,41)</b>	-1,2040	0,1475

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

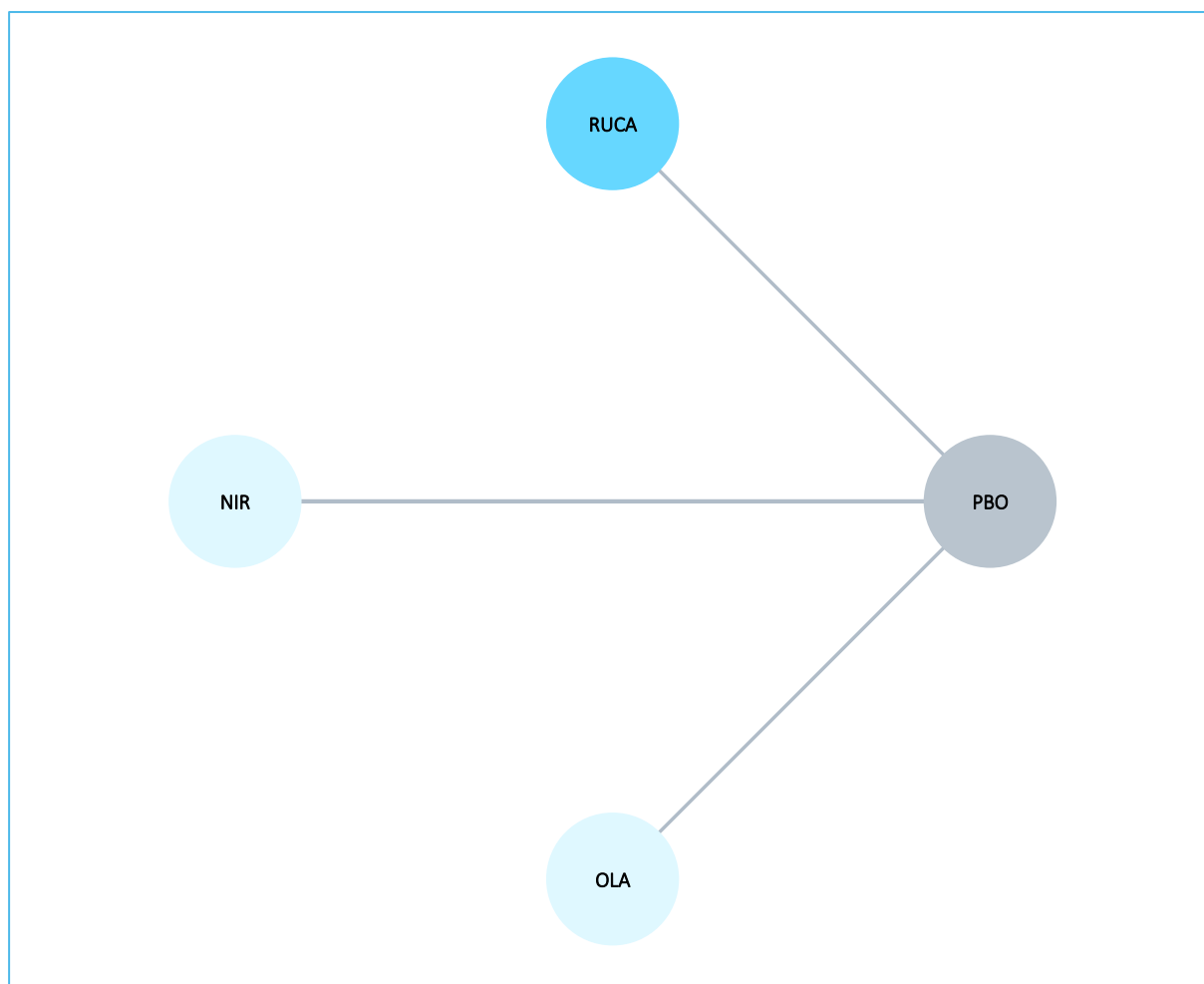
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy HRD dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami BRCA i populacji ITT.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Wykres 30. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD.



W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego rukaiarybu z pozostałymi interwencjami uwzględnianymi w sieci, dla punktu końcowego PFS w ocenie badaczy, rozpatrywanego w podgrupie chorych z HRD. Z uwagi na bardzo zbliżone wartości parametru DIC pomiędzy oba rozpatrywanymi modelami statystycznymi, zgodnie z przyjętym podejściem jako lepiej dopasowujący dane wyróżniono model efektów stałych.

#### Rubraca (rukaiaryb)

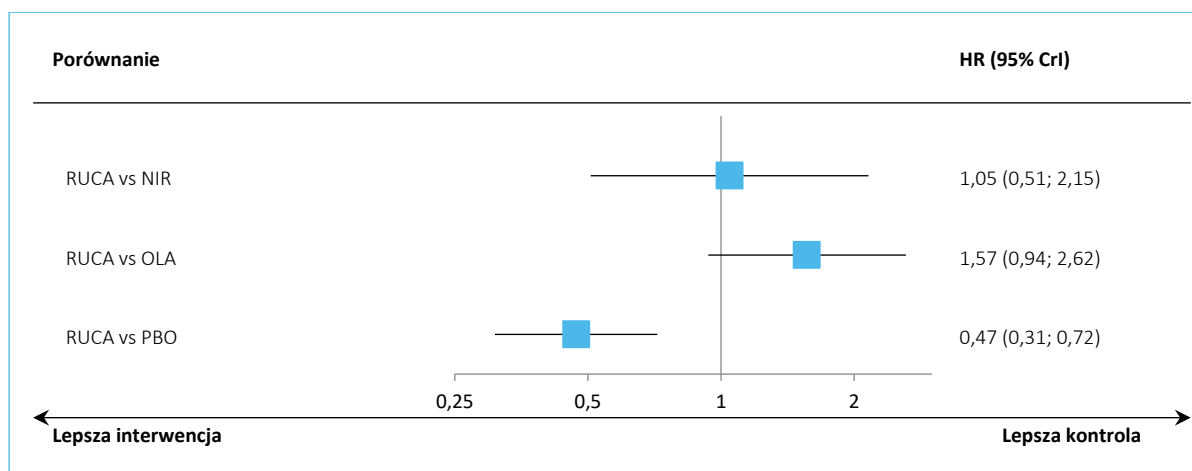
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 69. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,994	Model random DIC = 5,919
RUCA vs NIR	1,05 (0,51; 2,15)	1,04 (0,11; 9,57)
RUCA vs OLA	1,57 (0,94; 2,62)	1,56 (0,19; 14,08)
RUCA vs PBO	<b>0,47 (0,31; 0,72)</b>	0,47 (0,10; 2,24)

W ramach modelu efektów stałych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic zarówno w porównaniu rukaparybu z niraparybem, HR = 1,05 (95% CrI: 0,51; 2,15), jak i w porównaniu rukaparybu z olaparybem, HR = 1,57 (95% CrI: 0,94; 2,62). Rukaparyb w porównaniu z placebo wykazywał istotnie wyższą skuteczność, natomiast w ramach modelu efektów losowych w żadnym z przeprowadzonych porównań nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki porównania rukaparybu z wybranymi komparatorami podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 31. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD, model *fixed*.

W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

Tabela 70. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
OLA	85,25%	13,79%	0,96%	0,00%	94,76%
NIR	10,82%	44,56%	44,27%	0,35%	55,29%
RUCA	3,93%	41,64%	54,41%	0,02%	49,83%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
PBO	0,00%	0,00%	0,36%	99,64%	0,12%

W przypadku analizowanego punktu końcowego, rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo (54,41%) uzyskania 3 miejsca w rankingu skuteczności. Parametr SUCRA obliczony dla tej interwencji wynosił 49,83%.

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki wszystkich możliwych porównań interwencji uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. Przedstawiono wartości hazardu względnego dla interwencji określonej daną kolumną w porównaniu z interwencją określoną danym wierszem, i dodatkowo wyróżniono za pomocą koloru istotność wyniku oraz kierunek efektu (zgodnie z legendą).

Tabela 71. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

<b>OLA</b>	1,50 (0,78; 2,88)	1,57 (0,94; 2,62)	<b>3,33 (2,49; 4,43)</b>
0,67 (0,35; 1,27)	<b>NIR</b>	1,05 (0,51; 2,15)	<b>2,23 (1,24; 3,98)</b>
0,64 (0,38; 1,07)	0,95 (0,46; 1,97)	<b>RUCA</b>	<b>2,12 (1,39; 3,25)</b>
<b>0,30 (0,23; 0,40)</b>	<b>0,45 (0,25; 0,81)</b>	<b>0,47 (0,31; 0,72)</b>	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.2.3 Populacja BRCA

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS według badaczy, w populacji BRCA.

Tabela 72. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	Monk 2022	BRCA	26,1	NO (25,8; NO) vs 14,7 (6,4; NO)	<b>0,40 (0,21; 0,75)</b>	-0,9163	0,3247
SOLO1	OLA vs PBO	Moore 2018	BRCA	40,7 vs 41,2	NO (NO; NO) vs 13,8 (11,1; 18,2)	<b>0,30 (0,23; 0,41)</b>	-1,2040	0,1475

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki porównania pośredniego PFS ocenianego przez lokalnych badaczy, w populacji chorych z BRCA, podsumowano w tabeli poniżej. Oba rozpatrywane modele statystyczne charakteryzowała podobna wartość parametru DIC, wobec czego za reprezentatywny wybrano model efektów stałych (*fixed*).

#### Rubrica (rukaparyb)

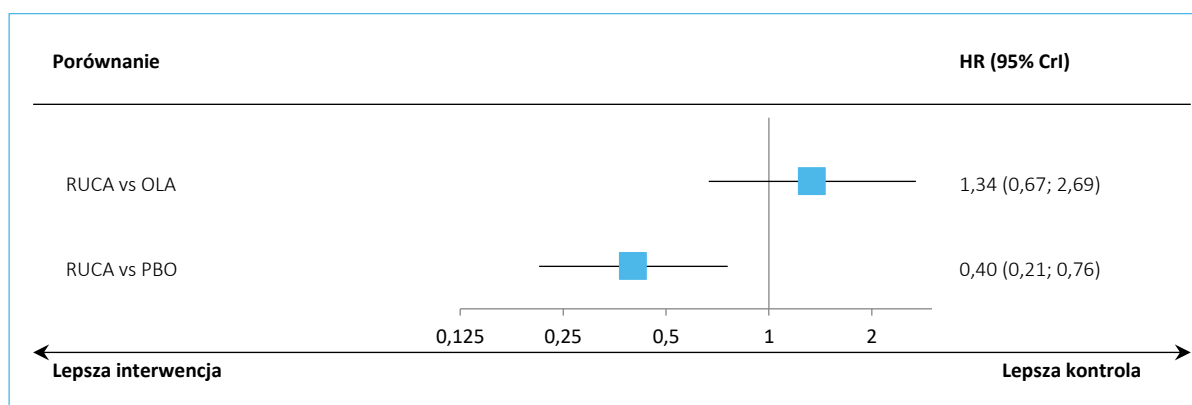
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 73. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 3,989	Model random DIC = 4,007
RUCA vs OLA	1,34 (0,67; 2,69)	1,33 (0,14; 12,48)
RUCA vs PBO	<b>0,40 (0,21; 0,76)</b>	0,40 (0,08; 1,99)

W analizowanej sieci porównania pośredniego nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rukaparybem a olaparybem – hazard względny wystąpienia progresji choroby lub zgonu wynosił 1,34 (95% CrI: 0,67; 2,69). W porównaniu z placebo obserwowano istotnie lepszy wynik dla rukaparybu, natomiast w ramach modelu *random* nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w żadnym z wykonanych porównań.

Uzyskane wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 32. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA, model *fixed*.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny rankingu interwencji w ocenianej sieci. Rukaparyb wykazywał największe prawdopodobieństwo do bycia drugą terapią w sieci (79,08%), przy parametrze SUCRA wynoszącym 60,19%.

Tabela 74. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
OLA	79,35%	20,65%	0,00%	89,67%
RUCA	20,65%	79,08%	0,26%	60,19%
PBO	0,00%	0,26%	99,74%	0,13%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wyniki prowadzonego porównania pośredniego podsumowano także w tabeli poniżej, zestawiając hazard względny dla porównania każdej interwencji obecnej w sieci (interwencja określona kolumną vs interwencja określona wierszem). Wyniki wyróżniono dodatkowo kolorami reprezentującymi istotność oraz kierunek efektu.

Tabela 75. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

OLA	1,34 (0,67; 2,69)	3,34 (2,49; 4,45)
0,75 (0,37; 1,50)	RUCA	2,49 (1,32; 4,70)
0,30 (0,22; 0,40)	0,40 (0,21; 0,76)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.3 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – maksymalny okres obserwacji danych badań (analiza wrażliwości)

#### 6.4.3.1 Populacja ITT

W ramach oceny wrażliwości, rozpatrywano również wyniki oceny PFS w populacji ITT, które pochodziły z najdłuższych okresów obserwacji dostępnych w danym badaniu. W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, w populacji ITT. W przypadku badań *ATHENA-MONO* oraz *PRIMA*, wynik dotyczył oceny badaczy, natomiast badań *PRIME* oraz *SOLO1* – niezależnej komisji.

Tabela 76. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
<i>ATHENA-MONO</i>	RUCA vs PBO	<i>Kristeleit 2024a</i>	ITT	48,0 vs 42,0	20,2 (bd.) vs 9,2 (bd.)	<b>0,53 (0,41; 0,68)</b>	-0,6349	0,1291
<i>PRIMA</i>	NIR vs PBO	<i>Mirza 2023</i>	ITT (ISD)	17,0	12,5 (bd.) vs 8,2 (bd.)	<b>0,68 (0,49; 0,94)</b>	-0,3857	0,1662
<i>PRIME</i>	NIR vs PBO	<i>Li 2023</i>	ITT	27,5 vs 27,6	24,8 (19,2; NO) vs 8,3 (7,3; 11,1)	<b>0,45 (0,34; 0,60)</b>	-0,7985	0,1449
<i>SOLO1</i>	OLA vs PBO	<i>Banerjee 2021</i>	ITT (BRCA)^	57,6 vs 60,0	56,0 (41,9; NO) vs 13,8 (11,1; 18,2)	<b>0,33 (0,25; 0,43)</b>	-1,1087	0,1384

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

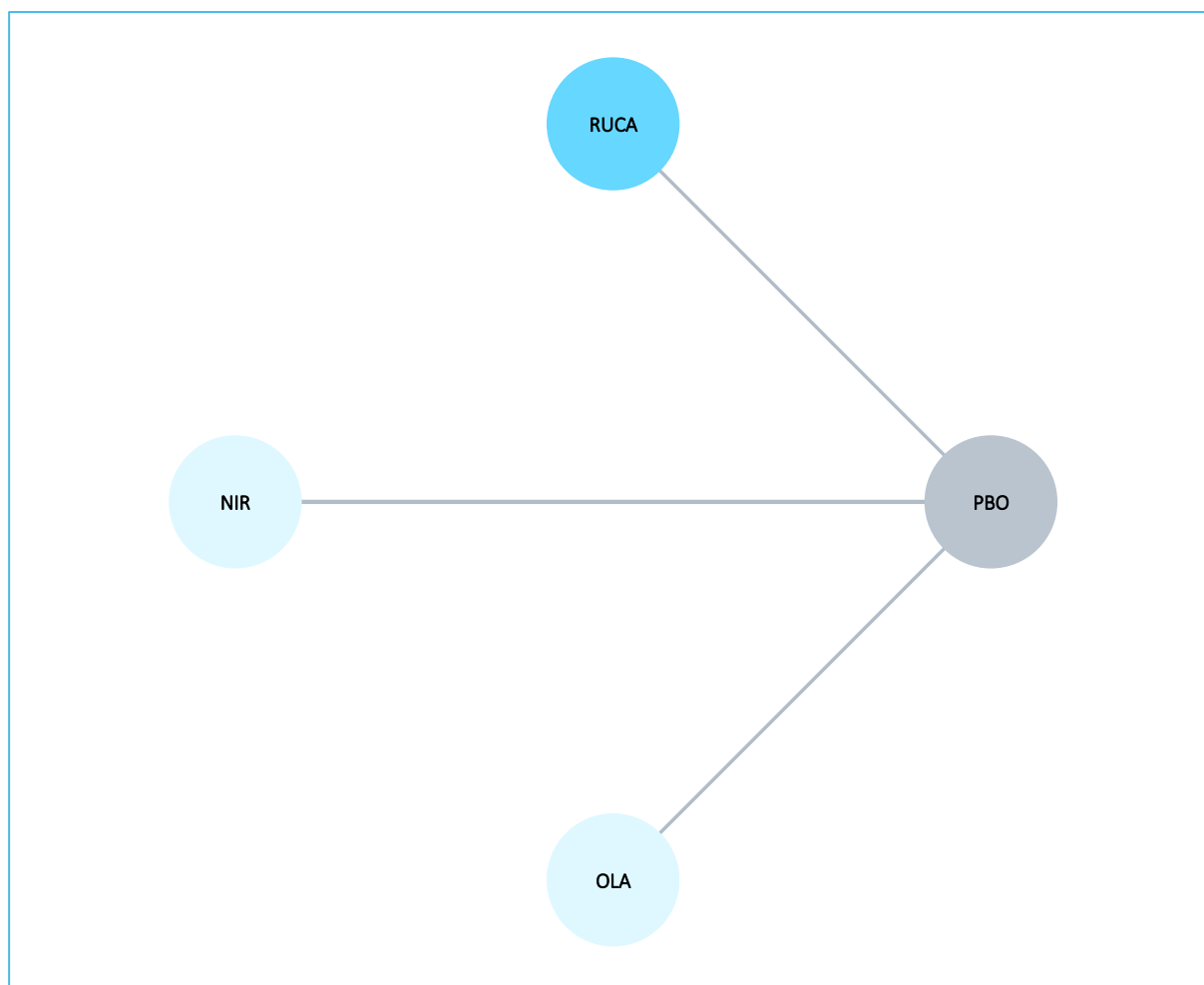
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami HRD.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.



Wyniki porównania pośredniego w ramach tej analizy podsumowano w tabeli poniżej. Model *random* został wybrany jako lepiej dopasowujący analizowane dane, gdyż charakteryzował się niższą wartością parametru DIC.

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



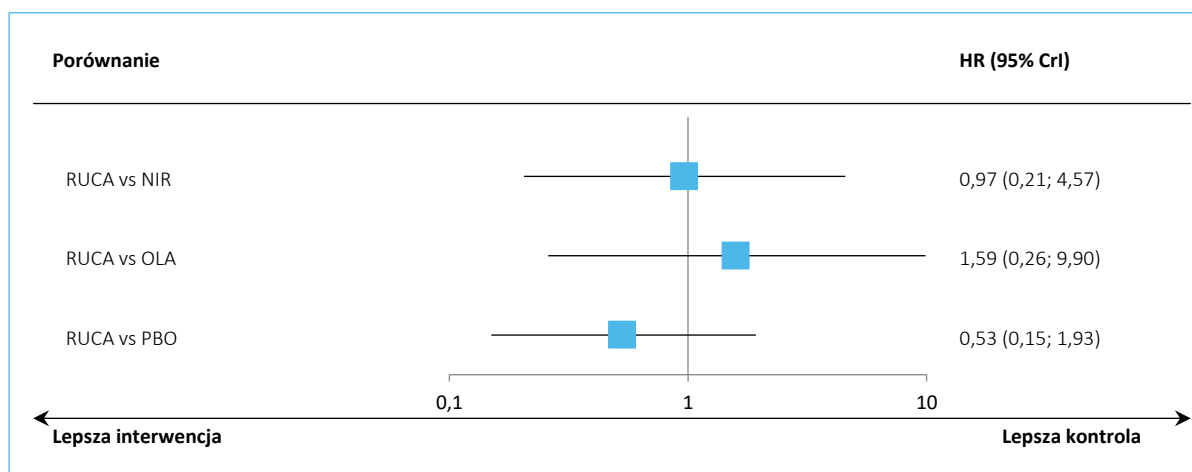
Tabela 77. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 9,500	Model random DIC = 8,216
RUCA vs NIR	0,99 (0,71; 1,38)	0,97 (0,21; 4,57)
RUCA vs OLA	<b>1,60 (1,11; 2,32)</b>	1,59 (0,26; 9,90)
RUCA vs PBO	<b>0,53 (0,41; 0,68)</b>	0,53 (0,15; 1,93)

W ramach modelu *random*, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu rukaparybu z niraparybem, HR = 0,97 (95% CrI: 0,21; 4,57) oraz w porównaniu z olaparybem: HR = 1,59 (95% CrI: 0,26; 9,90). Rukaparyb nie różnił się również istotnie od PBO w tym modelu, natomiast w ramach modelu efektów stałych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rozpatrywanymi interwencjami, z kolei efekt względem placebo wskazywał na istotną korzyść rukaparybu.

Wyniki modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 34. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, model *random*.



Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, i w ramach tego podsumowania rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 2 rangi (38,55%), z parametrem SUCRA wynoszącym 54,65%.

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 78. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, model *random*.

Ranking, model: random	1	2	3	4	SUCRA
OLA	70,78%	18,30%	7,78%	3,14%	85,57%
RUCA	17,62%	38,55%	33,98%	9,85%	54,65%
NIR	11,49%	40,57%	41,91%	6,02%	52,51%
PBO	0,11%	2,57%	16,33%	80,98%	7,27%

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Poszczególne wyniki (HR dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu) wyróżniono dodatkowo za pomocą kolorów, określając istotność i kierunek efektu.

Tabela 79. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, porównanie wszystkich interwencji w sieci, populacja ITT, model *random*.

<b>OLA</b>	1,59 (0,26; 9,90)	1,66 (0,36; 8,35)	3,00 (0,83; 11,13)
0,63 (0,10; 3,85)	<b>RUC</b>	1,04 (0,22; 4,87)	1,89 (0,52; 6,67)
0,60 (0,12; 2,79)	0,97 (0,21; 4,57)	<b>NIR</b>	1,81 (0,72; 4,49)
0,33 (0,09; 1,20)	0,53 (0,15; 1,93)	0,55 (0,22; 1,39)	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.3.2 Populacja HRD

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, w populacji HRD. W przypadku badań *ATHENA-MONO* oraz *PRIMA*, wynik dotyczył oceny badaczy, natomiast badań *PRIME* oraz *SOLO1* – niezależnej komisji.

Tabela 80. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
<i>ATHENA-MONO</i>	RUCA vs PBO	<i>Kristeleit 2024a</i>	HRD	48,0 vs 42,0	31,4 (bd.) vs 12,0 (bd.)	<b>0,49 (0,33; 0,73)</b>	-0,7133	0,2025
<i>PRIMA</i>	NIR vs PBO	<i>Mirza 2023</i>	HRD (ISD)	17	19,4 (bd.) vs 12,9 (bd.)	<b>0,54 (0,33; 0,91)</b>	-0,6162	0,2588

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

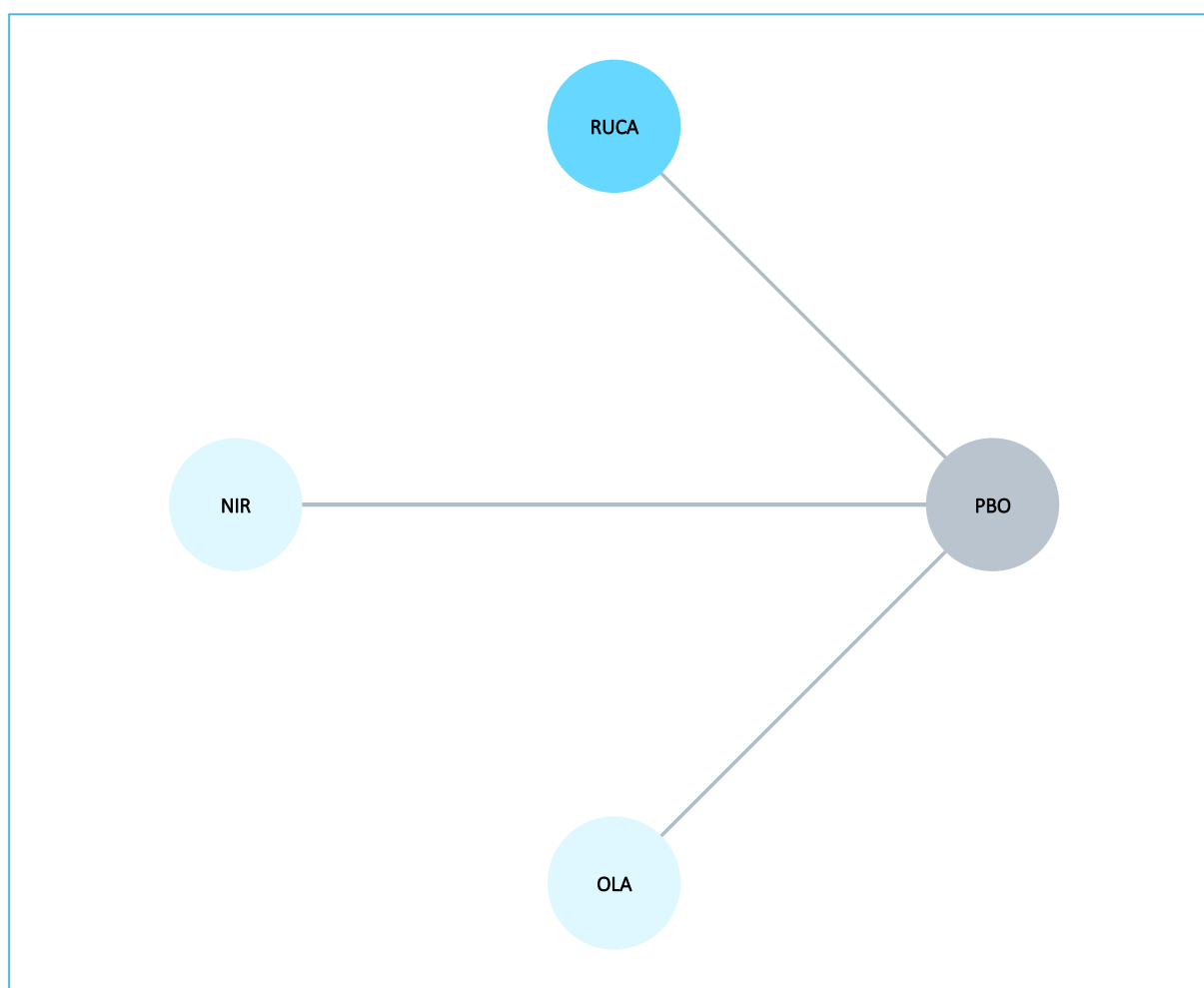
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
PRIME	NIR vs PBO	Li 2023	HRD	27,5 vs 27,6	NO (22,3; NO) vs 11,0 (8,3; 13,8)	<b>0,48 (0,34; 0,68)</b>	-0,7340	0,1768
SOLO1	OLA vs PBO	Banerjee 2021	HRD (BRCA)^	57,6 vs 60,0	56,0 (41,9; NO) vs 13,8 (11,1; 18,2)	<b>0,33 (0,25; 0,43)</b>	-1,1087	0,1384

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu SOLO1 całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy HRD dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy populacji ITT.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.



Wykorzystując dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, przeprowadzono również metaanalizę sieciową PFS wśród pacjentów z HRD. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

na mniejszą wartość parametru DIC oraz bardziej spójne wyniki, model efektów stałych został wybrano jako reprezentatywny dla prowadzonej analizy.

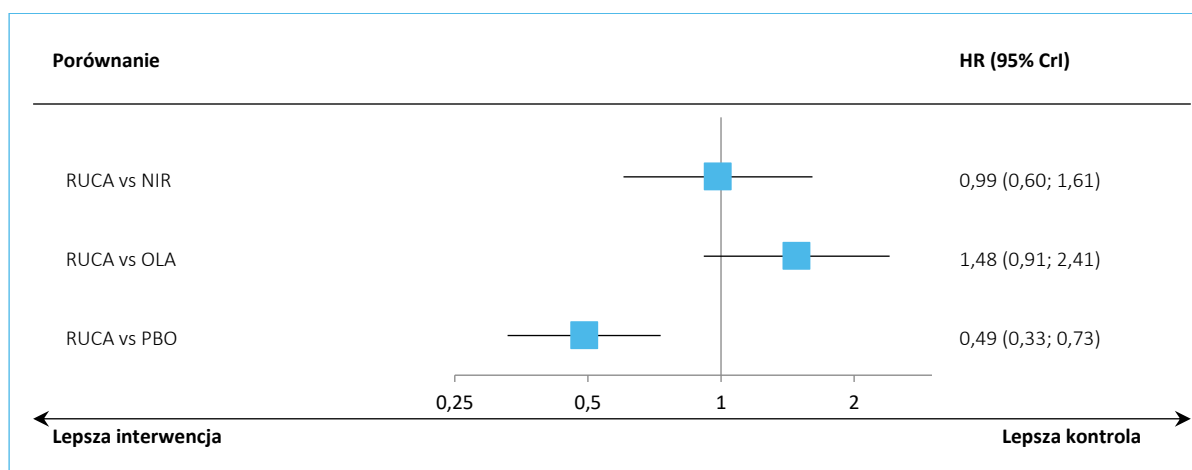
Tabela 81. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 6,135	Model random DIC = 7,266
RUCA vs NIR	0,99 (0,60; 1,61)	0,97 (0,22; 4,13)
RUCA vs OLA	1,48 (0,91; 2,41)	1,48 (0,28; 7,85)
RUCA vs PBO	<b>0,49 (0,33; 0,73)</b>	0,49 (0,15; 1,63)

W ramach prowadzonego porównania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od progresji choroby dla porównania rukaparybu z niraparybem, HR = 0,99 (95% CrI: 0,60; 1,61) oraz w porównaniu z olaparybem, HR = 1,48 (95% CrI: 0,91; 2,41). Rukaparyb był istotnie bardziej skuteczny w porównaniu z PBO, natomiast wyniki w modelu efektów losowych nie wskazywały na istotne różnice w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 36. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, model *fixed*.



W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 82. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, model *fixed*.

Ranking, model: <i>fixed</i>	1	2	3	4	SUCRA
OLA	92,86%	6,74%	0,40%	0,00%	97,49%
RUCA	5,40%	47,12%	47,47%	0,02%	52,63%
NIR	1,74%	46,14%	52,12%	0,00%	49,88%
PBO	0,00%	0,00%	0,02%	99,98%	0,01%

W prowadzonym porównaniu rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania drugiej rangi w rankingu skuteczności (47,12%), natomiast parametr SUCRA wyznaczony dla tej interwencji wynosił 52,63%.

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Poszczególne wyniki (HR dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu) wyróżniono dodatkowo za pomocą kolorów, określając istotność i kierunek efektu.

Tabela 83. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, porównanie wszystkich interwencji w sieci, populacja HRD, model *fixed*.

<b>OLA</b>	1,48 (0,91; 2,41)	<b>1,51 (1,02; 2,24)</b>	<b>3,02 (2,31; 3,96)</b>
0,67 (0,42; 1,09)	<b>RUC</b>	1,01 (0,62; 1,66)	<b>2,04 (1,37; 3,04)</b>
<b>0,66 (0,45; 0,98)</b>	0,99 (0,60; 1,61)	<b>NIR</b>	<b>2,01 (1,50; 2,67)</b>
<b>0,33 (0,25; 0,43)</b>	<b>0,49 (0,33; 0,73)</b>	<b>0,50 (0,37; 0,67)</b>	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

## 6.4.4 Przeżycie całkowite

### 6.4.4.1 Populacja ITT

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny OS, w populacji ITT.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 84. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS, populacja ITT.

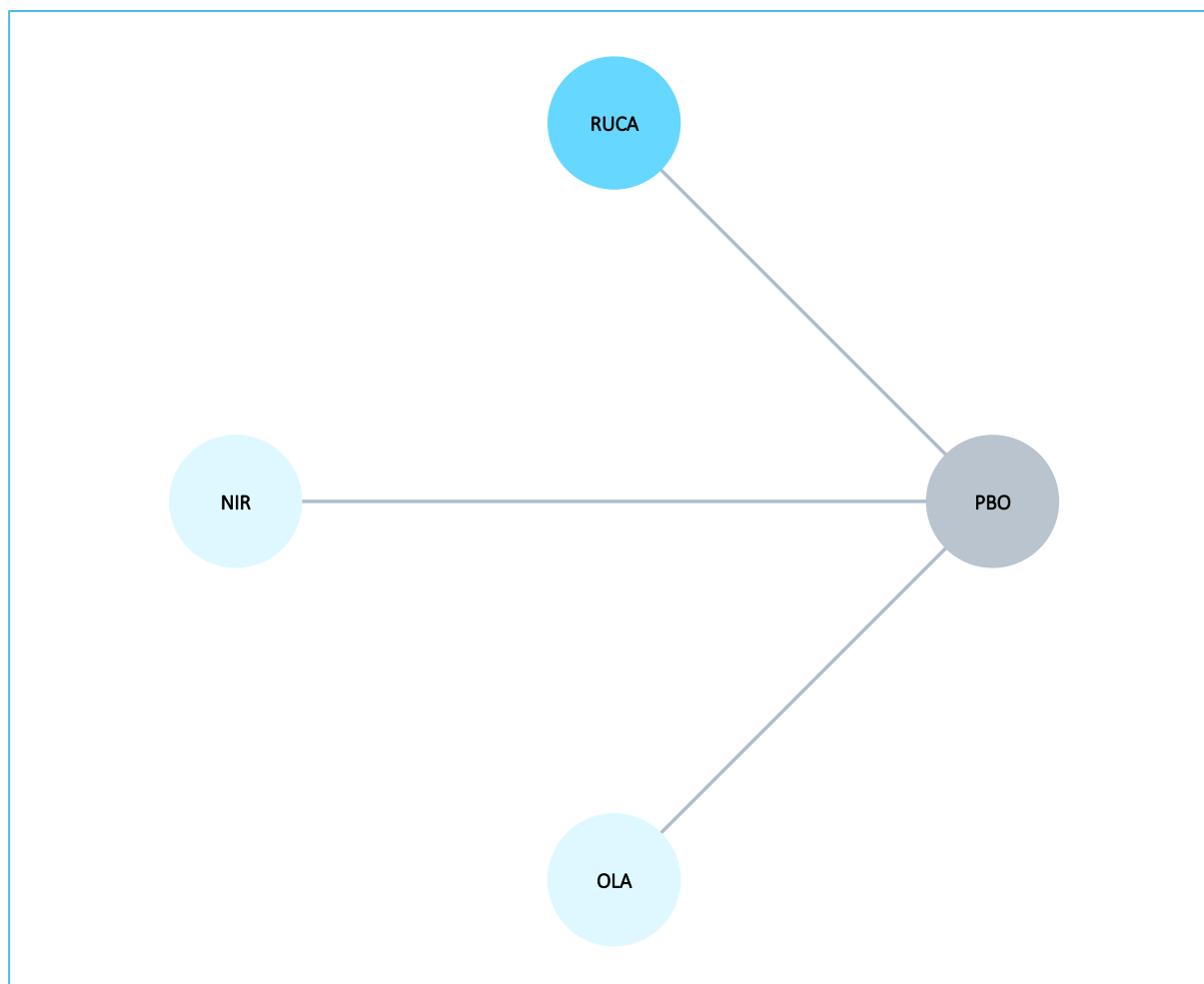
Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	EPAR 2023	ITT	26,1	38,8 (38,8; NO) vs NO (31,4; NO)	0,96 (0,63; 1,47)	-0,0408	0,2162
PRIME	NIR vs PBO	Li 2023	ITT	27,5 vs 27,6	bd.	0,63 (0,38; 1,03)	-0,4620	0,2544
SOLO1	OLA vs PBO	Moore 2018	ITT (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 (IQR: 34,9; 42,9) vs 41,2 (IQR: 32,2; 41,6)	bd.	0,95 (0,60; 1,53)	-0,0513	0,2388

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu SOLO1 całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami HRD i BRCA.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS, populacja ITT.



#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Ponieważ wskaźnik DIC dla obu ocenianych modeli był podobny, wybrano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

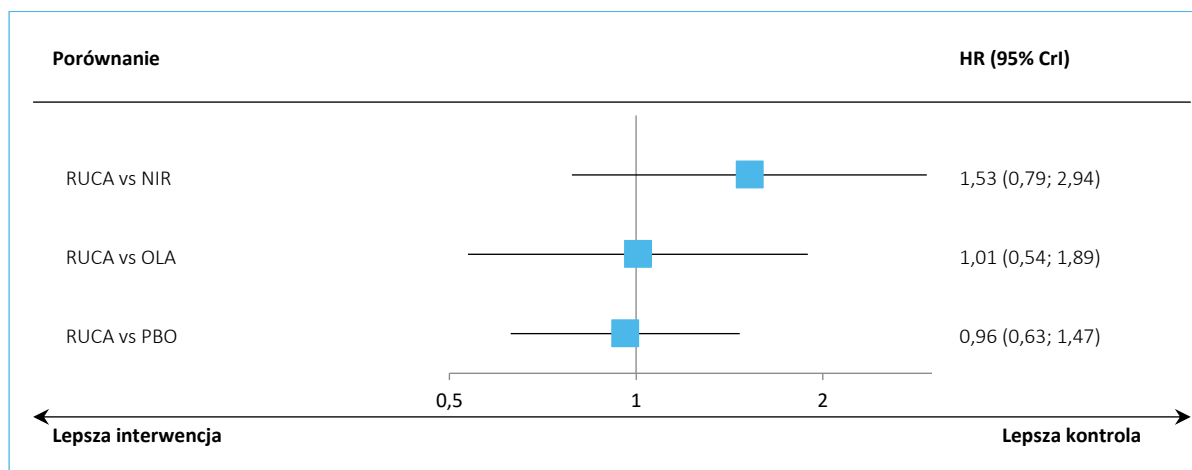
Tabela 85. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,988	Model random DIC = 5,965
RUCA vs NIR	1,53 (0,79; 2,94)	1,51 (0,54; 4,17)
RUCA vs OLA	1,01 (0,54; 1,89)	1,02 (0,36; 2,80)
RUCA vs PBO	0,96 (0,63; 1,47)	0,96 (0,48; 1,94)

W porównaniu z niraparybem, nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku zgonu pacjenta po zastosowaniu rukaparybu, HR = 1,53 (95% CrI: 0,79; 2,94), również w porównaniu z olaparybem obserwowane różnice nie były znamienne: HR = 1,01 (95% CrI: 0,54; 1,89). Podobnie, nie obserwowano istotnych różnic względem placebo, a także nie odnotowano znamienych statystycznie wyników w ramach modelu efektów losowych.

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 38. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja ITT, model *fixed*.



W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 86. Ranking ocenianych interwencji: OS, populacja ITT, model *fixed*.

Ranking, model: <i>fixed</i>	1	2	3	4	SUCRA
NIR	81,54%	12,93%	3,67%	1,87%	91,38%
OLA	9,72%	34,88%	22,36%	33,04%	40,43%
RUCA	8,18%	33,02%	26,10%	32,70%	38,89%
PBO	0,56%	19,17%	47,87%	32,39%	29,30%

Rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 4 ranki w rankingu skuteczności (32,70%), ale wypadkowo wskaźnik SUCRA dla tego leku wynosił 38,89%, co kwalifikowało go na 3 miejscu.

W tabeli poniżej zamieszczono dodatkowo wyniki prowadzonego porównania pośredniego dla modelu efektów stałych dla porównania wszystkich interwencji obecnych w sieci. Wyniki wyróżniono dodatkowo odpowiednimi kolorami, odzwierciedlającymi kierunek efektu i jego istotność.

Tabela 87. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

<b>NIR</b>	1,52 (0,76; 2,97)	1,53 (0,79; 2,94)	1,59 (0,96; 2,62)
0,66 (0,34; 1,31)	<b>OLA</b>	1,01 (0,54; 1,89)	1,05 (0,66; 1,67)
0,65 (0,34; 1,27)	0,99 (0,53; 1,87)	<b>RUCA</b>	1,04 (0,68; 1,59)
0,63 (0,38; 1,04)	0,95 (0,60; 1,52)	0,96 (0,63; 1,47)	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

#### 6.4.4.2 Populacja HRD

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny OS, w populacji HRD.

Tabela 88. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS, populacja HRD.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	EPAR 2023	HRD	26,1	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	0,97 (0,43; 2,19)	-0,0305	0,4153
PRIME	NIR vs PBO	Li 2023	HRD	27,5 vs 27,6	bd.	0,88 (0,43; 1,78)	-0,1278	0,3624
SOLO1	OLA vs PBO	Moore 2018	HRD (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 (IQR: 34,9; 42,9) vs 41,2 (IQR: 32,2; 41,6)	bd.	0,95 (0,60; 1,53)	-0,0513	0,2388

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

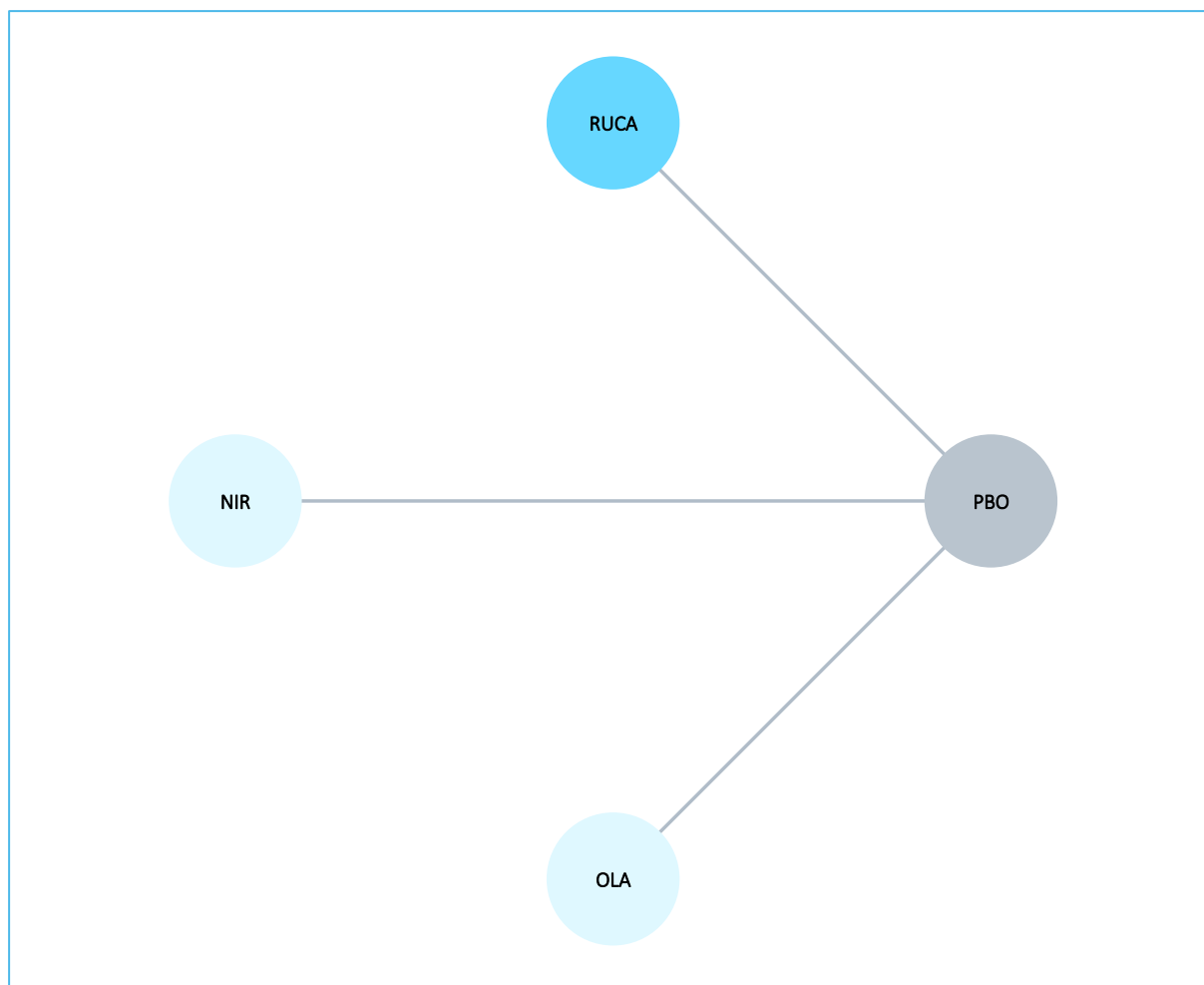


\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami BRCA i populacji ITT.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS, populacja HRD.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego w podgrupie pacjentów z deficytem rekombinacji homologicznej dla oceny przeżycia całkowitego podsumowano w tabeli poniżej. Wskaźniki DIC dla modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*) były zbliżone, więc przyjęto model efektów stałych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

#### Rubraca (rukaparyb)

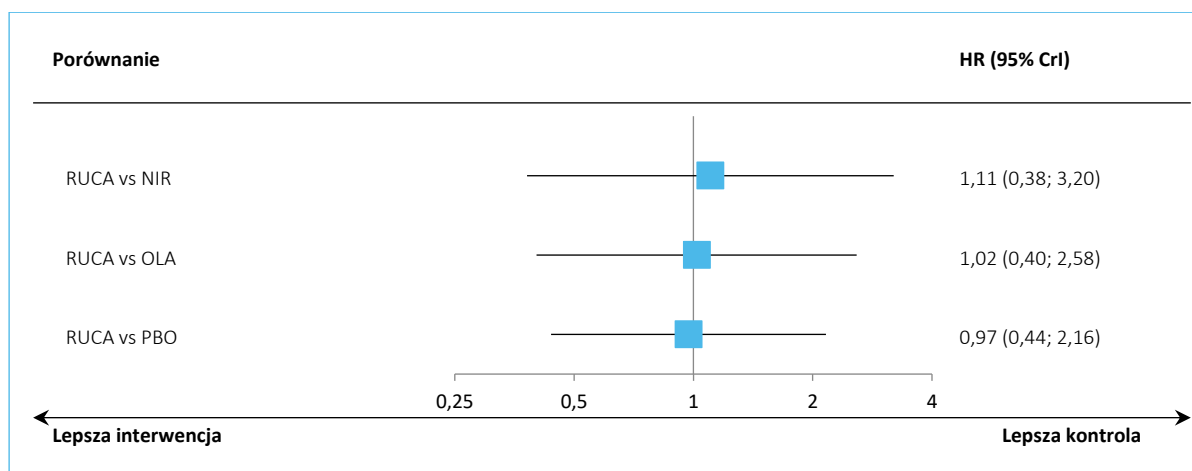
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 89. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,806	Model random DIC = 6,069
RUCA vs NIR	1,11 (0,38; 3,20)	1,09 (0,36; 3,18)
RUCA vs OLA	1,02 (0,40; 2,58)	1,05 (0,37; 2,77)
RUCA vs PBO	0,97 (0,44; 2,16)	0,99 (0,42; 2,26)

Wśród chorych z HRD, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy rukaparybem a niraparybem, HR = 1,11 (95% CrI: 0,38; 3,20). Również w porównaniu z olaparybem nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, HR = 1,02 (95% CI: 0,40; 2,58). Wynik w porównaniu z PBO również nie był istotny statystycznie. Podobnie, w modelu efektów losowych (*random*) wszystkie obserwowane wyniki były nieistotne statystycznie.

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 40. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja HRD, model *fixed*.

W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

Tabela 90. Ranking ocenianych interwencji: OS, populacja HRD, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
NIR	39,72%	21,44%	16,28%	22,56%	59,44%
OLA	23,25%	29,16%	25,00%	22,59%	51,03%
RUCA	30,06%	18,66%	16,00%	35,28%	47,83%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
PBO	6,97%	30,73%	42,72%	19,58%	41,70%

W przypadku analizowanego punktu końcowego, rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo (35,28%) uzyskania 4 miejsca w rankingu skuteczności, ale wartość parametru SUCRA ogólnie klasyfikowała go na trzecim miejscu (47,83%).

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki wszystkich możliwych porównań interwencji uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. Przedstawiono wartości hazardu względnego dla interwencji określonej daną kolumną w porównaniu z interwencją określoną danym wierszem, i dodatkowo wyróżniono za pomocą koloru istotność wyniku oraz kierunek efektu (zgodnie z legendą).

Tabela 91. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

<b>NIR</b>	1,08 (0,46; 2,48)	1,11 (0,38; 3,20)	1,14 (0,56; 2,28)
0,93 (0,40; 2,15)	<b>OLA</b>	1,02 (0,40; 2,58)	1,05 (0,66; 1,66)
0,90 (0,31; 2,63)	0,98 (0,39; 2,49)	<b>RUCA</b>	1,03 (0,46; 2,29)
0,88 (0,44; 1,79)	0,95 (0,60; 1,52)	0,97 (0,44; 2,16)	<b>PBO</b>

**Legenda:**

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.4.3 Populacja BRCA

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny OS, w populacji BRCA.

Tabela 92. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS, populacja BRCA.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	EPAR 2023	BRCA	26,1	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	2,24 (0,39; 12,99)	0,8065	0,8944
SOLO1	OLA vs PBO	Moore 2018	BRCA	40,7 (IQR: 34,9; 42,9) vs 41,2 (IQR: 32,2; 41,6)	bd.	0,95 (0,60; 1,53)	-0,0513	0,2388

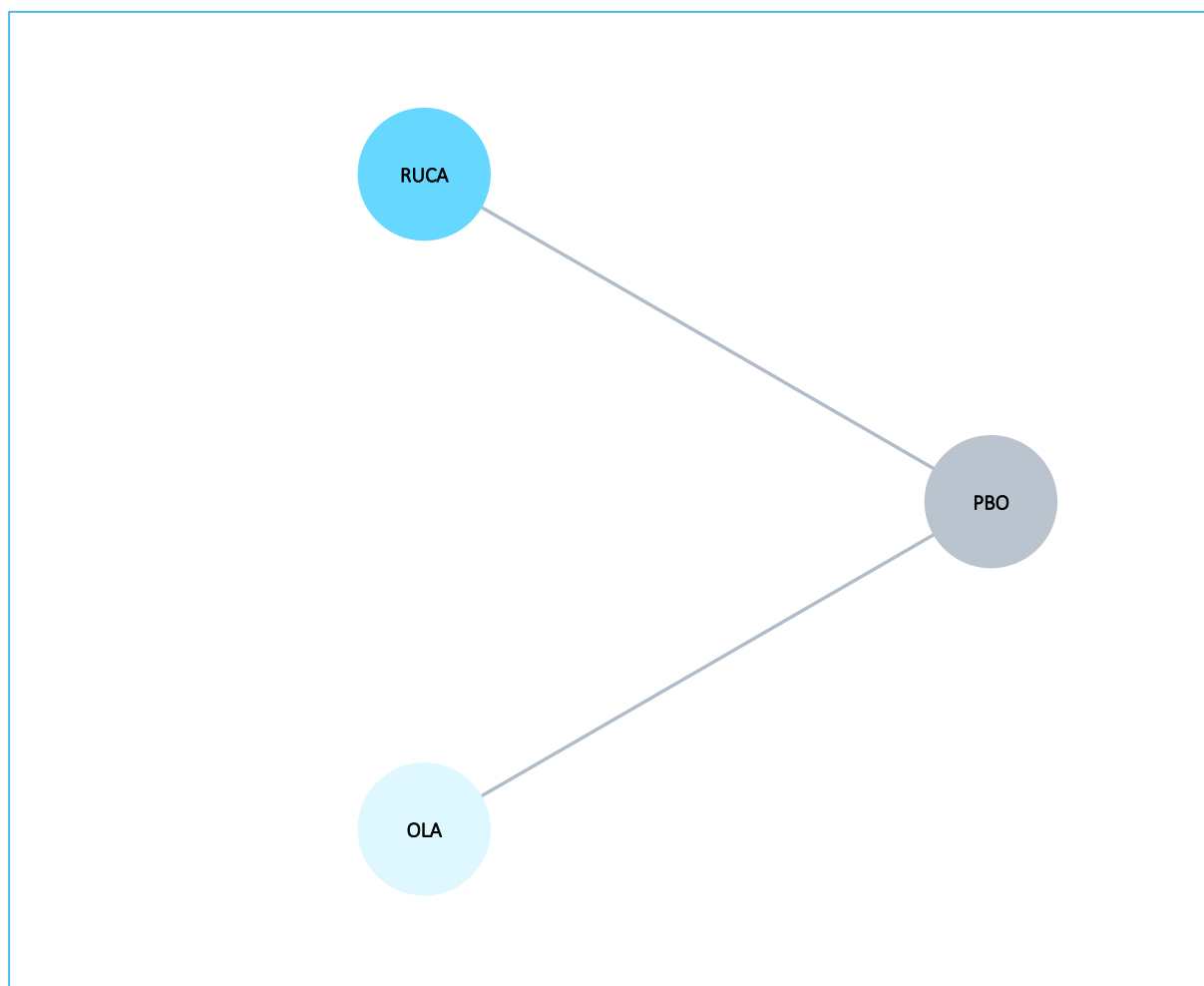
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS, populacja BRCA.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Ponieważ wskaźnik DIC dla obu ocenianych modeli był podobny, wybrano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 93. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja BRCA.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 3,978	Model random DIC = 4,059
RUCA vs OLA	2,36 (0,39; 14,39)	2,34 (0,25; 22,76)
RUCA vs PBO	2,24 (0,39; 12,89)	2,22 (0,31; 16,56)

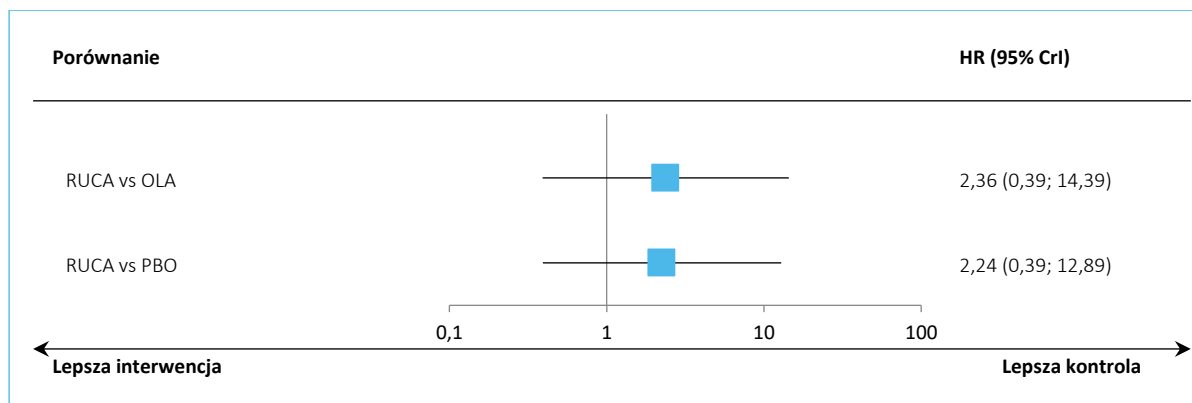
W ramach modelu *fixed*, nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy rukaparybem a olaparybem w ryzyku zgonu pacjentów: HR = 2,36 (95% CI: 0,39; 14,39). Podobnie, nie obserwowano

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

istotnych różnic względem placebo, a także w ramach porównań prowadzonych w modelu efektów losowych.

Wykres 42. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja BRCA, model *fixed*.



W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

Tabela 94. Ranking ocenianych interwencji: OS, populacja BRCA, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
OLA	51,30%	38,76%	9,94%	70,68%
PBO	33,64%	55,61%	10,75%	61,44%
RUCa	15,06%	5,62%	79,31%	17,88%

Rukaparyb uzyskał największe prawdopodobieństwo osiągnięcia 3 miejsca w rankingu (79,31%), co potwierdził również wynik oceny parametru SUCRA (17,88%).

W tabeli poniżej zamieszczono dodatkowo wyniki prowadzonego porównania pośredniego dla modelu efektów stałych dla porównania wszystkich interwencji obecnych w sieci. Wyniki wyróżniono dodatkowo odpowiednimi kolorami, odzwierciedlającymi kierunek efektu i jego istotność.

Tabela 95. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja BRCA, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

OLA	1,05 (0,66; 1,68)	2,36 (0,39; 14,39)
0,95 (0,59; 1,52)	PBO	2,24 (0,39; 12,89)
0,42 (0,07; 2,55)	0,45 (0,08; 2,54)	RUCa

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 6.4.5 Przeżycie całkowite (OS) – maksymalny okres obserwacji danych badań (analiza wrażliwości)

### 6.4.5.1 Populacja ITT

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny OS, w populacji ITT.

Tabela 96. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	selnHR*
<i>ATHENA-MONO</i>	RUCA vs PBO	<i>Kristeleit 2024</i>	ITT	bd. (odcięcie danych: 9 marca 2023)	NO (NO; NO) vs 46,2 (34,6; NO)	0,83 (0,58; 1,17)	-0,1863	0,1790
<i>PRIME</i>	NIR vs PBO	<i>Li 2023</i>	ITT	27,5 vs 27,6	bd.	0,63 (0,38; 1,03)	-0,4620	0,2544
<i>SOLO1</i>	OLA vs PBO	<i>DiSilvestro 2023</i>	ITT (BRCA) <sup>^</sup>	88,9 (IQR: 85,7; 93,6) vs 87,4 (IQR: 84,3; 91,7)	bd.	0,55 (0,40; 0,76)	-0,5978	0,1637

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

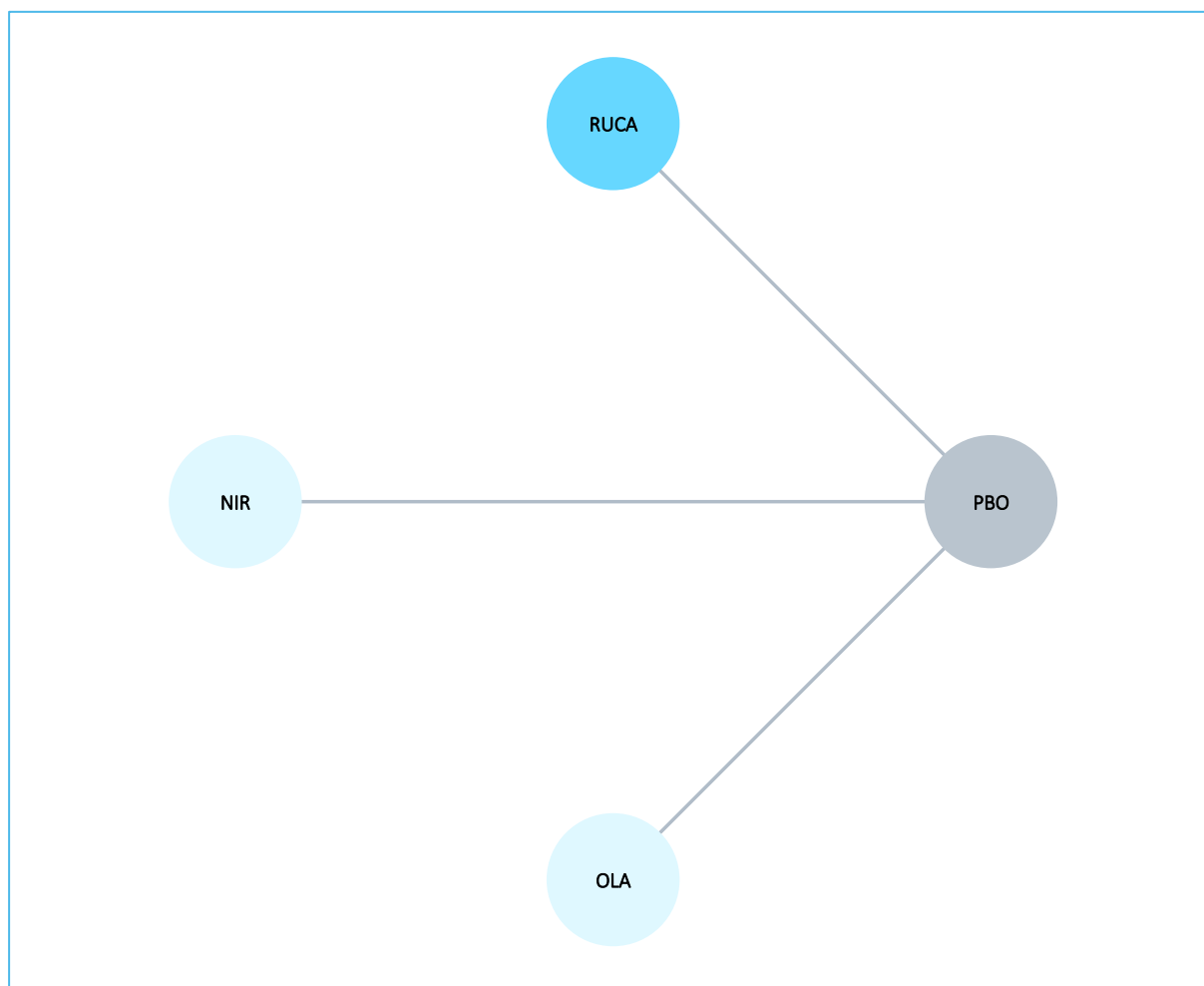
<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami HRD i BRCA.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Ponieważ wskaźnik DIC dla obu ocenianych modeli był podobny, wybrano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 97. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,992	Model random DIC = 5,980
RUCA vs NIR	1,32 (0,71; 2,43)	1,31 (0,40; 4,27)
RUCA vs OLA	1,51 (0,93; 2,43)	1,51 (0,49; 4,72)
RUCA vs PBO	0,83 (0,58; 1,18)	0,84 (0,37; 1,90)

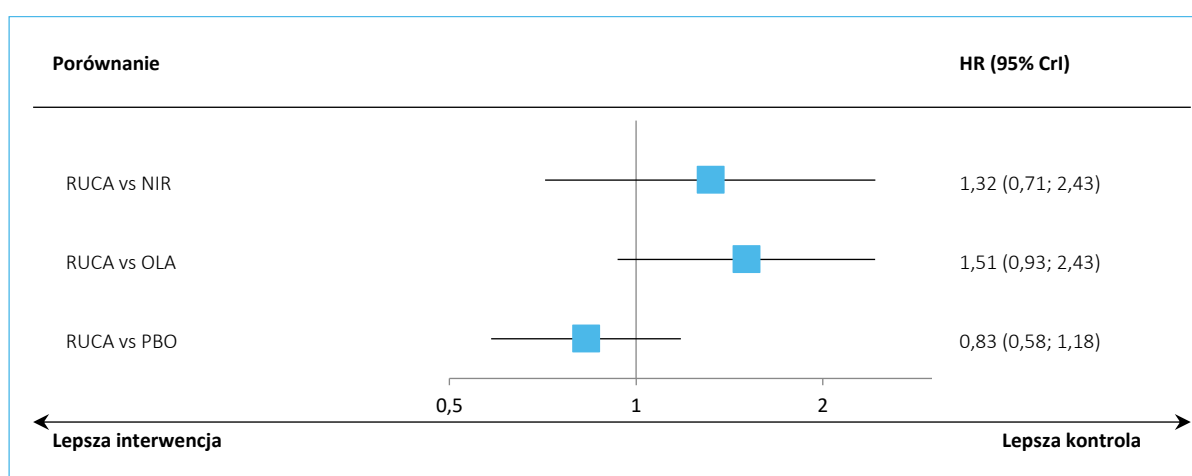
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W porównaniu z niraparybem, nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku zgonu pacjenta po zastosowaniu rukaparybu, HR = 1,32 (95% CrI: 0,71; 2,43). W porównaniu z olaparybem obserwowane różnice również nie były istotne: HR = 1,51 (95% CrI: 0,93; 2,43). Nie obserwowano istotnych różnic względem placebo, a także nie odnotowano znamienych statystycznie wyników w ramach modelu efektów losowych.

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 44. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, model *fixed*.



W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

Tabela 98. Ranking ocenianych interwencji: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
OLA	65,36%	31,74%	2,90%	0,00%	87,48%
NIR	32,30%	49,11%	15,29%	3,29%	70,14%
RUCA	2,34%	18,58%	64,40%	14,67%	36,20%
PBO	0,00%	0,56%	17,40%	82,03%	6,18%

Rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 3 rangi w rankingu skuteczności (64,40%), na co wskazywała również wartość parametru SUCRA: 36,20%.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



W tabeli poniżej zamieszczono dodatkowo wyniki prowadzonego porównania pośredniego dla modelu efektów stałych dla porównania wszystkich interwencji obecnych w sieci. Wyniki wyróżniono dodatkowo odpowiednimi kolorami, odzwierciedlającymi kierunek efektu i jego istotność.

Tabela 99. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

<b>OLA</b>	1,14 (0,63; 2,08)	1,51 (0,93; 2,43)	<b>1,81 (1,32; 2,49)</b>
0,88 (0,48; 1,58)	<b>NIR</b>	1,32 (0,71; 2,43)	1,59 (0,96; 2,62)
0,66 (0,41; 1,07)	0,76 (0,41; 1,40)	<b>RUCA</b>	1,20 (0,85; 1,71)
<b>0,55 (0,40; 0,76)</b>	0,63 (0,38; 1,04)	0,83 (0,58; 1,18)	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.5.2 Populacja HRD

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny OS, w populacji HRD.

Tabela 100. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	<i>Kristeleit 2024</i>	HRD	bd. (odcięcie danych: 9 marca 2023)	NO (NO; NO) vs NO (41,0; NO)	0,84 (0,44; 1,58)	-0,1744	0,3261
<i>PRIME</i>	NIR vs PBO	<i>Li 2023</i>	HRD	27,5 vs 27,6	bd.	0,88 (0,43; 1,78)	-0,1278	0,3624
<i>SOLO1</i>	OLA vs PBO	<i>DiSilvestro 2023</i>	HRD (BRCA) <sup>^</sup>	88,9 (IQR: 85,7; 93,6) vs 87,4 (IQR: 84,3; 91,7)	bd.	0,55 (0,40; 0,76)	-0,5978	0,1637

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

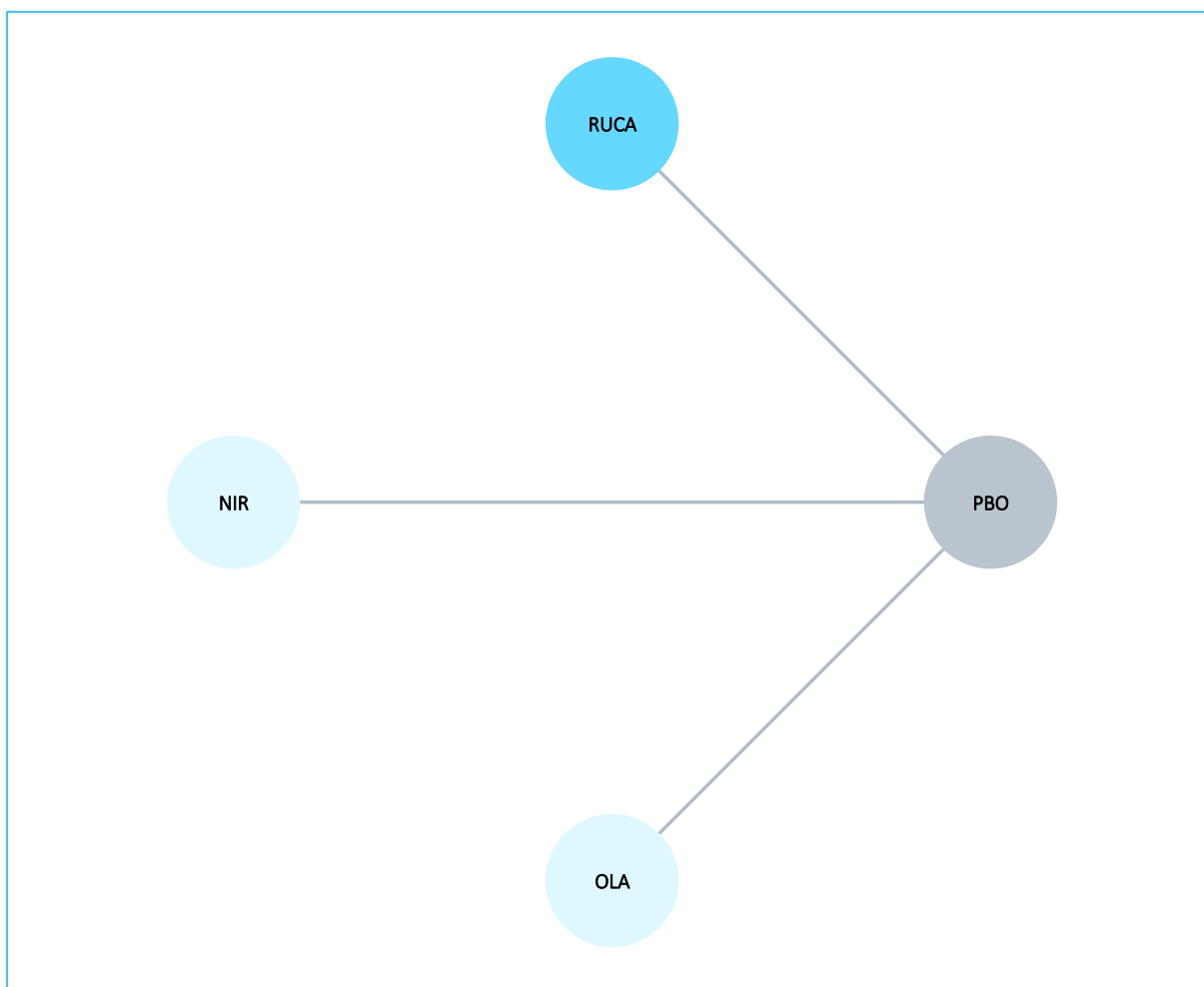
<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami BRCA i populacji ITT.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.



Wyniki obliczeń porównania pośredniego w podgrupie pacjentów z deficytem rekombinacji homologicznej dla oceny przeżycia całkowitego podsumowano w tabeli poniżej. Wskaźniki DIC dla modelu efektów stałych (*fixed*) oraz modelu efektów losowych (*random*) były zbliżone, więc przyjęto model efektów stałych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

#### Rubraca (rukaparyb)

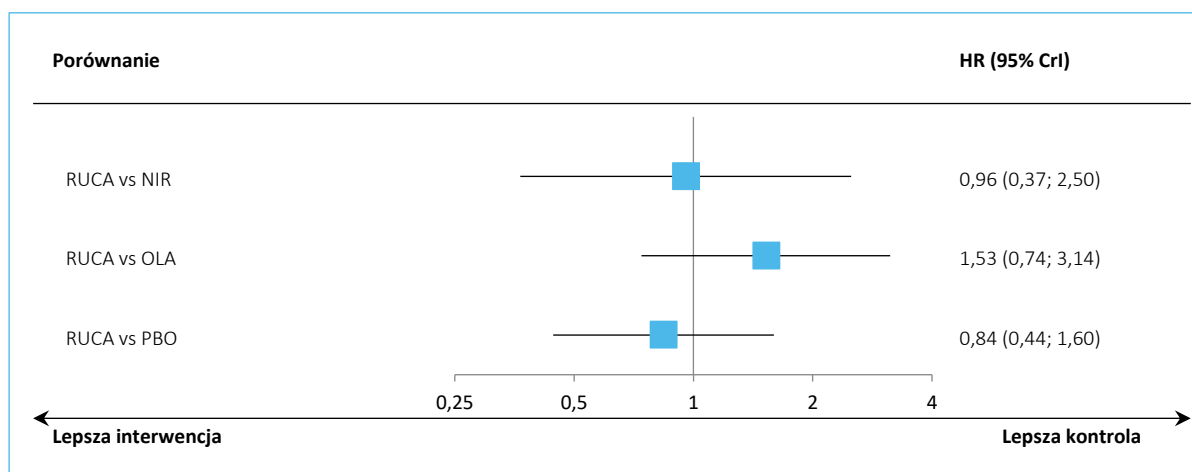
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 101. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,988	Model random DIC = 5,910
RUCA vs NIR	0,96 (0,37; 2,50)	0,95 (0,24; 3,83)
RUCA vs OLA	1,53 (0,74; 3,14)	1,51 (0,44; 5,35)
RUCA vs PBO	0,84 (0,44; 1,60)	0,84 (0,32; 2,21)

Wśród chorych z HRD, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy rukaparybem a niraparybem, HR = 0,96 (95% CrI: 0,37; 2,50). Również w porównaniu z olaparybem nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, HR = 1,53 (95% CI: 0,74; 3,14). Wynik w porównaniu z PBO również nie był istotny statystycznie. Podobnie, w modelu efektów losowych (*random*) wszystkie obserwowane wyniki były nieistotne statystycznie.

Wyniki uzyskane w modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 46. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, model *fixed*.

W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

Tabela 102. Ranking ocenianych interwencji: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
OLA	77,78%	19,95%	2,28%	0,00%	91,83%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
RUCA	11,26%	37,29%	27,54%	23,91%	45,30%
NIR	10,96%	32,16%	25,66%	31,21%	40,96%
PBO	0,00%	10,60%	44,52%	44,88%	21,91%

W przypadku analizowanego punktu końcowego, rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo (27,54%) uzyskania 3 miejsca w rankingu skuteczności, ale wartość parametru SUCRA ogólnie klasyfikowała go na drugim miejscu (45,30%).

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki wszystkich możliwych porównań interwencji uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. Przedstawiono wartości hazardu względnego dla interwencji określonej daną kolumną w porównaniu z interwencją określoną danym wierszem, i dodatkowo wyróżniono za pomocą koloru istotność wyniku oraz kierunek efektu (zgodnie z legendą).

Tabela 103. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

<b>OLA</b>	1,53 (0,74; 3,14)	1,60 (0,74; 3,49)	<b>1,81 (1,32; 2,49)</b>
0,65 (0,32; 1,35)	<b>RUCA</b>	1,04 (0,40; 2,73)	1,19 (0,63; 2,26)
0,63 (0,29; 1,36)	0,96 (0,37; 2,50)	<b>NIR</b>	1,14 (0,56; 2,32)
<b>0,55 (0,40; 0,76)</b>	0,84 (0,44; 1,60)	0,88 (0,43; 1,80)	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.5.3 Populacja BRCA

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny OS, w populacji BRCA.

Tabela 104. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	EPAR 2023	BRCA	bd. (odcięcie danych: 9 marca 2023)	NO (NO; NO) vs NO (NO; NO)	1,51 (0,47; 4,86)	0,4121	0,5959
SOLO1	OLA vs PBO	DiSilvestro 2023	BRCA	88,9 (IQR: 85,7; 93,6) vs 87,4 (IQR: 84,3; 91,7)	bd.	0,55 (0,40; 0,76)	-0,5978	0,1637

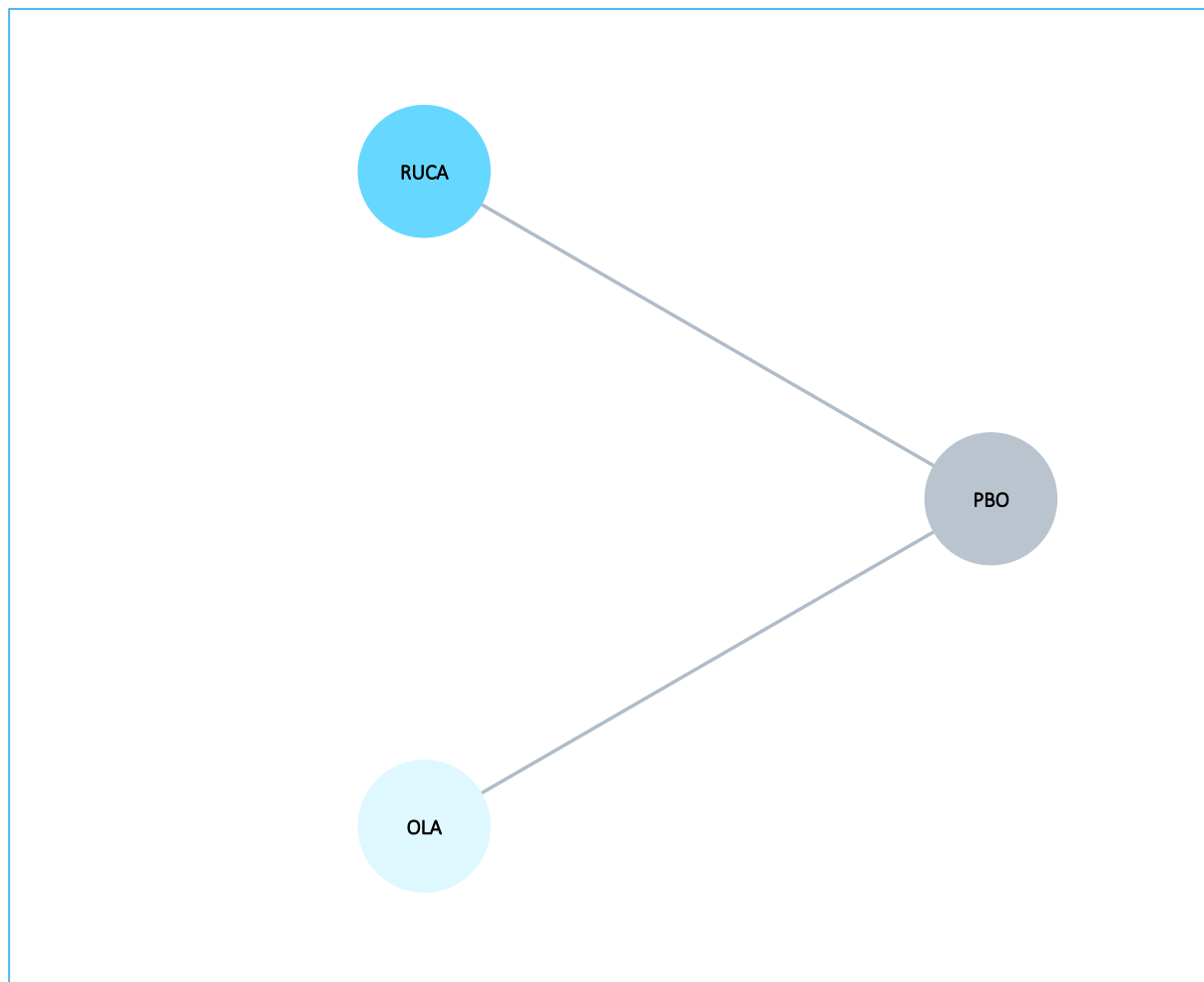
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego w zakresie oceny całkowitego przeżycia pacjentów w populacji ITT. Ponieważ wskaźnik DIC dla obu ocenianych modeli był podobny, wybrano model *fixed* jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 105. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 3,981	Model random DIC = 4,041
RUCA vs OLA	2,75 (0,83; 9,21)	2,76 (0,58; 13,25)

#### Rubraca (rukaparyb)

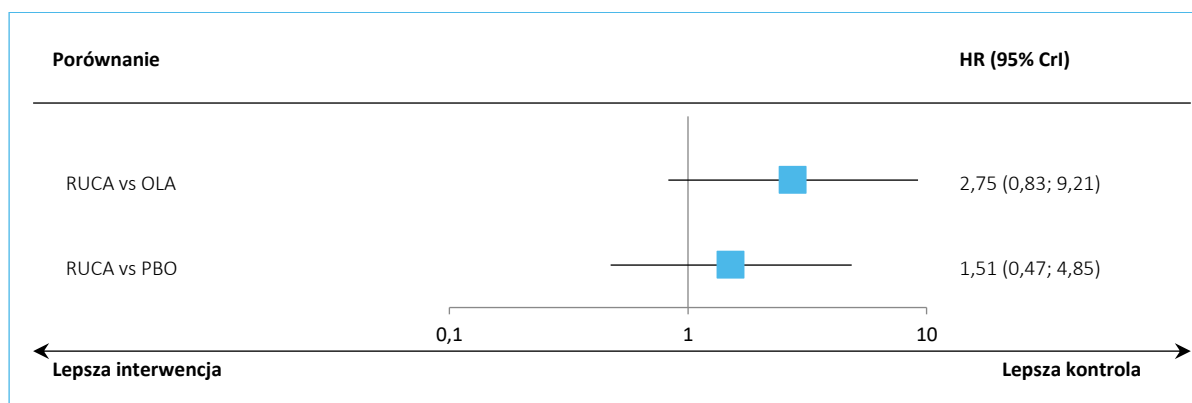
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 3,981	Model random DIC = 4,041
RUCA vs PBO	1,51 (0,47; 4,85)	1,52 (0,40; 5,93)

W ramach modelu efektów stałych (*fixed*) nie obserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy rukaparybem a olaparybem: HR = 2,75 (95% CI: 0,83; 9,21). Różnice względem placebo nie były znamienne statystycznie; również w modelu efektów losowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 48. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA, model *fixed*.



W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

Tabela 106. Ranking ocenianych interwencji: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
OLA	94,94%	5,06%	0,00%	97,47%
PBO	0,02%	75,54%	24,44%	37,79%
RUCA	5,04%	19,41%	75,55%	14,74%

Rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 3 rangi w rankingu skuteczności (75,55%), na co wskazywała również wartość parametru SUCRA: 14,74%.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W tabeli poniżej zamieszczono dodatkowo wyniki prowadzonego porównania pośredniego dla modelu efektów stałych dla porównania wszystkich interwencji obecnych w sieci. Wyniki wyróżniono dodatkowo odpowiednimi kolorami, odzwierciedlającymi kierunek efektu i jego istotność.

Tabela 107. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

OLA	1,82 (1,32; 2,51)	2,75 (0,83; 9,21)
0,55 (0,40; 0,76)	PBO	1,51 (0,47; 4,85)
0,36 (0,11; 1,21)	0,66 (0,21; 2,11)	RUCA

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

## 6.4.6 Obiektywna odpowiedź na leczenie

### 6.4.6.1 Populacja ITT

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny ORR, w populacji ITT.

Tabela 108. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: ORR, populacja ITT.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	Monk 2022	ITT	26,1	20/41 (48,8%)	1/11 (9,1%)
SOLO1	OLA vs PBO	DiSilvestro 2020	ITT (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	23/54 (42,6%)	6/26 (23,1%)

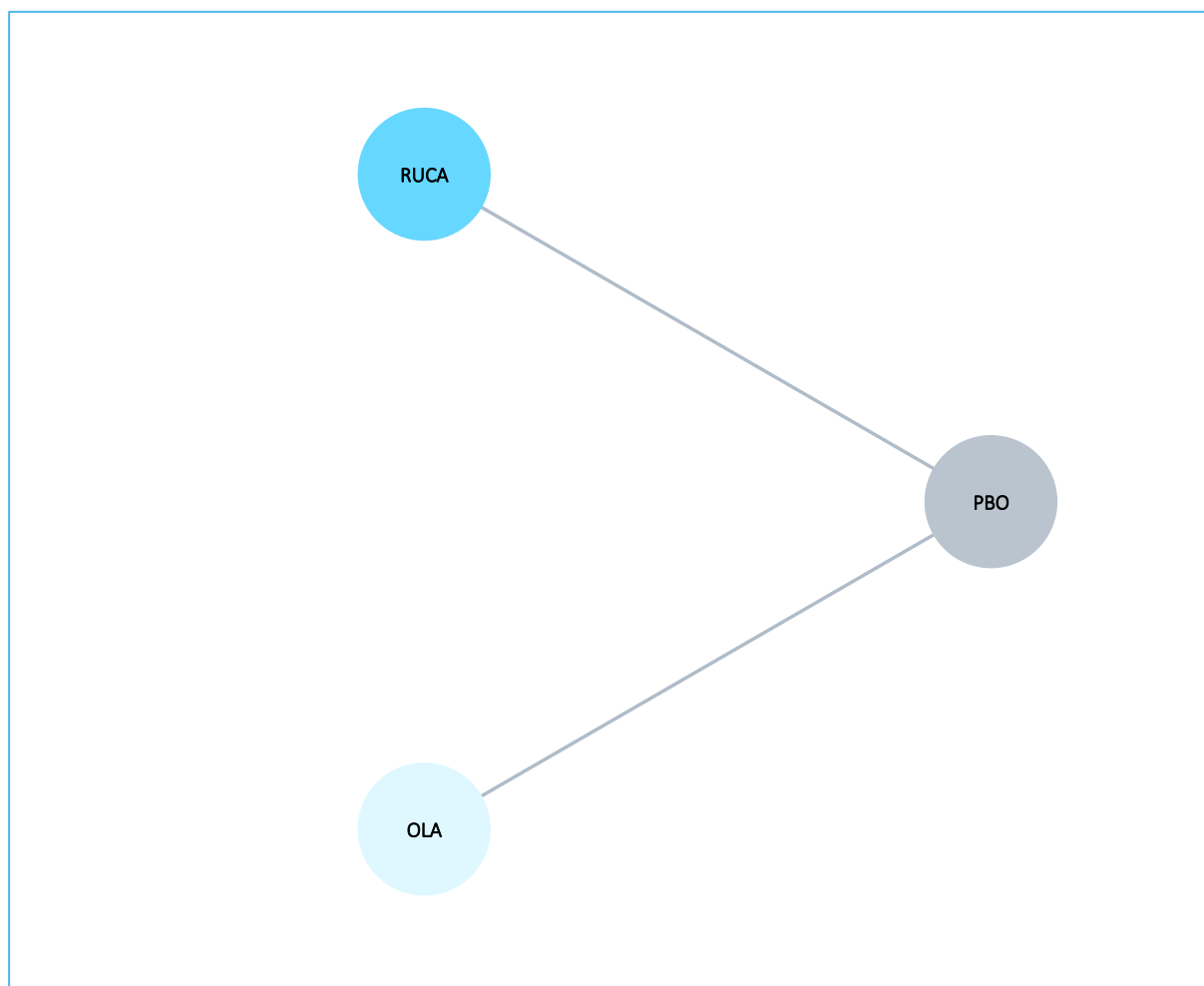
<sup>^</sup> w badaniu SOLO1 całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami HRD.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 49. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: ORR, populacja ITT.



W tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania pośredniego dla oceny szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie podczas leczenia ocenianymi interwencjami. Miarą wielkości efektu w przypadku tego punktu końcowego był iloraz szans (OR) uzyskania obiektywnej odpowiedzi, dla porównania danych interwencji. Wskaźnik DIC dla obu rozpatrywanych modeli był zbliżony, więc przyjęto model efektów stałych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 109. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja ITT.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 8,546	Model random DIC = 8,799
RUCA vs OLA	5,31 (0,52; 232,74)	6,11 (0,09; 780,56)
RUCA vs PBO	<b>13,21 (1,90; 531,02)</b>	15,67 (0,67; 966,12)

**Rubrica (rukaparyb)**

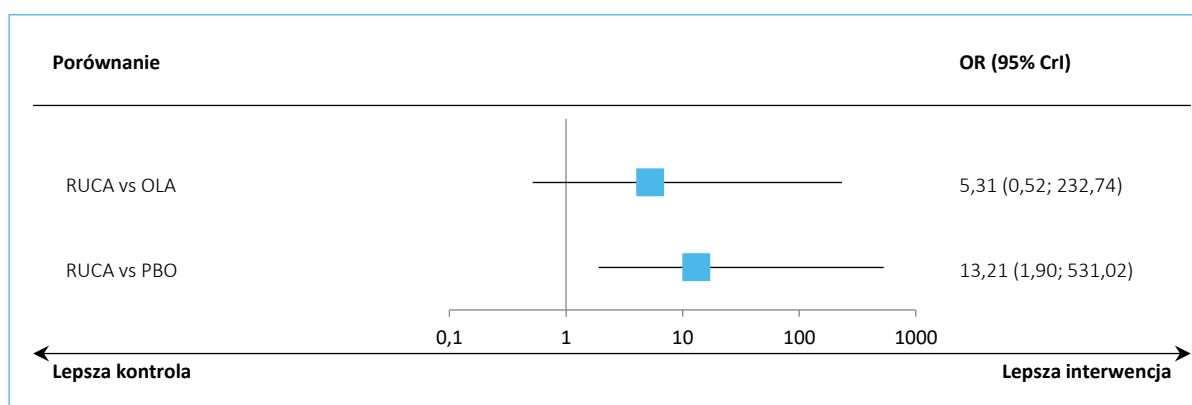
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



W ramach modelu efektów stałych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania odpowiedzi na leczenie u pacjentów poddanych terapii rukaparybem, w porównaniu z chorymi otrzymującymi olaparyb: OR = 5,31 (95% CI: 0,52; 232,74), natomiast porównanie z placebo wskazywało na istotny statystycznie wynik na korzyść rukaparybu. W modelu efektów losowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w żadnym z przeprowadzonych porównań.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 50. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja ITT, model *fixed*.



Ranking interwencji (według skuteczności terapii) podsumowano w tabeli poniżej – zaprezentowano wyniki dla modelu efektów stałych, wybranego jako model lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 110. Ranking ocenianych interwencji: ORR, populacja ITT, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
RUCA	91,34%	8,36%	0,30%	95,52%
OLA	8,64%	87,68%	3,68%	52,48%
PBO	0,02%	3,96%	96,02%	2,00%

W ocenianej sieci porównania pośredniego, rukaparyb miał najwyższe prawdopodobieństwo (91,34%) uzyskania pierwszej rangi w rankingu skuteczności – potwierdzał to również wynik parametru SUCRA, który był najwyższy dla tego leku (95,52%).

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki wszystkich możliwych porównań interwencji uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. Przedstawiono wartości ilorazu szans dla interwencji określonej daną kolumną w porównaniu z interwencją określoną danym wierszem, i dodatkowo wyróżniono za pomocą koloru istotność wyniku oraz kierunek efektu (zgodnie z legendą).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 111. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

<b>RUCA</b>	0,19 (0,00; 1,93)	<b>0,08 (0,00; 0,53)</b>
5,31 (0,52; 232,74)	<b>OLA</b>	0,39 (0,12; 1,09)
<b>13,21 (1,90; 531,02)</b>	2,54 (0,92; 8,15)	<b>PBO</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.4.6.2 Populacja HRD

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny ORR, w populacji HRD.

Tabela 112. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: ORR, populacja HRD.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Interwencja, n/N (%)	Kontrola, n/N (%)
<i>ATHENA-MONO</i>	RUCA vs PBO	<i>Monk 2022</i>	ITT	26,1	10/17 (58,8%)	1/5 (20,0%)
<i>SOLO1</i>	OLA vs PBO	<i>DiSilvestro 2020</i>	HRD (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	23/54 (42,6%)	6/26 (23,1%)

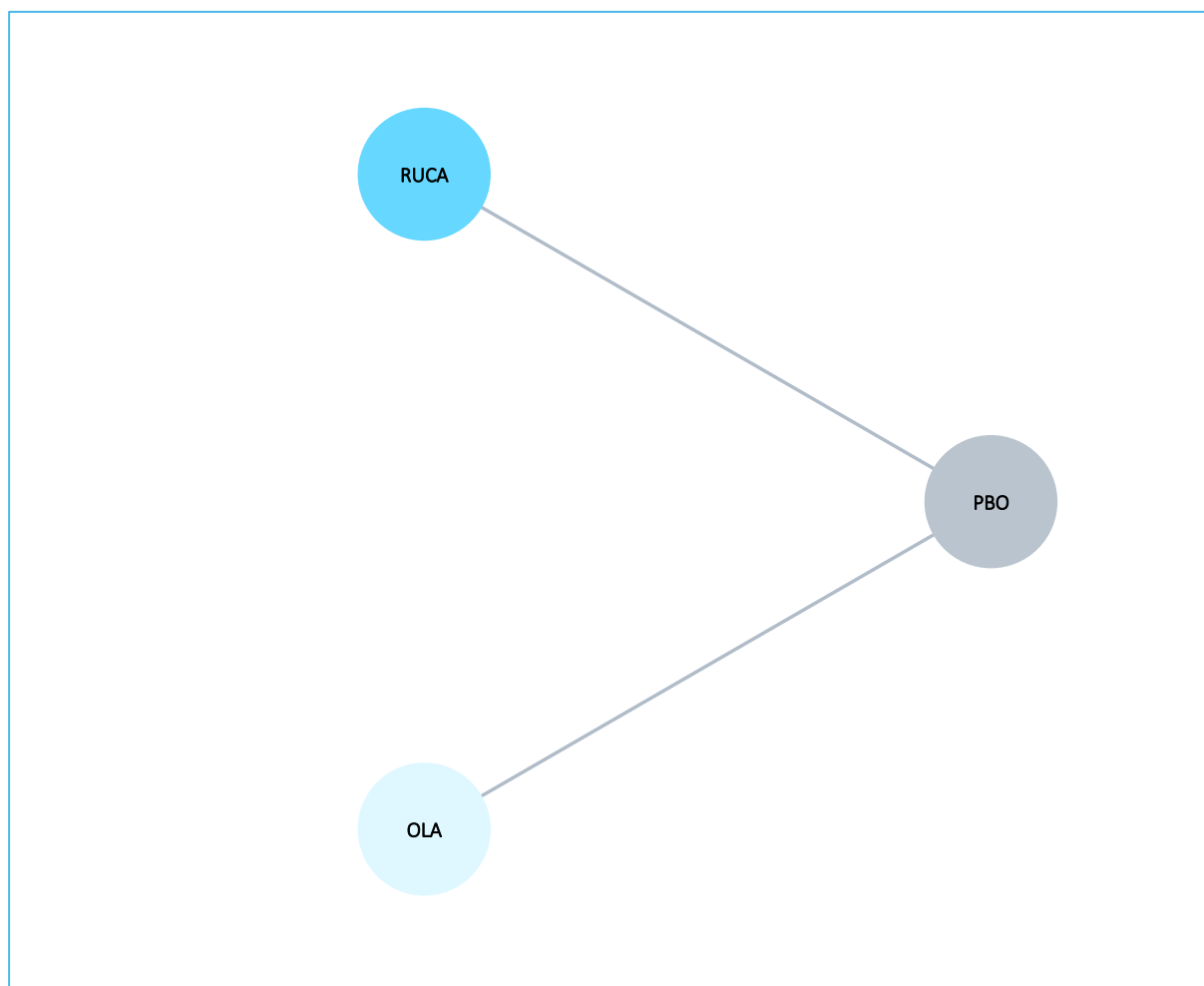
<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy w populacji ITT.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: ORR, populacja HRD.



Analizę szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów z podgrupy chorych z HRD podsumowano w tabeli poniżej. Podobnie jak w przypadku analizy w populacji ITT, model efektów stałych (*fixed*) został wybrany jako reprezentatywny dla analizy, z uwagi na zbliżoną wartość parametru DIC w obu rozpatrywanych modelach.

Tabela 113. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja HRD.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 8,114	Model random DIC = 8,391
RUCA vs OLA	3,00 (0,23; 79,06)	3,00 (0,09; 220,30)
RUCA vs PBO	7,80 (0,80; 181,17)	7,70 (0,43; 329,71)

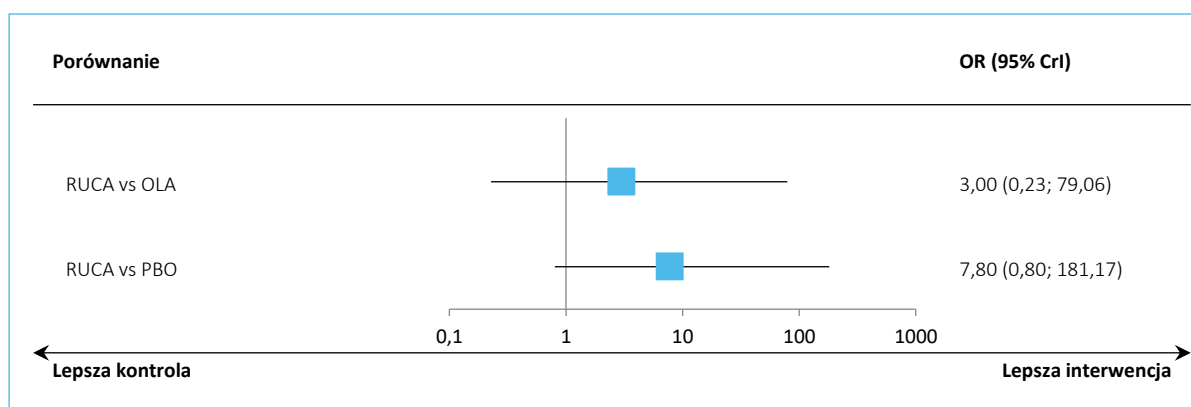
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W ramach modelu efektów stałych, w porównaniu rukaparybu z olaparybem nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w szansie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, OR = 3,00 (95% CrI: 0,23; 79,06). W porównaniu z placebo również nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, podobnie w ramach porównań prowadzonych w modelu efektów losowych.

Wyniki uzyskane dla modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 52. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja HRD, model *fixed*.



W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

Tabela 114. Ranking ocenianych interwencji: ORR, populacja HRD, model *fixed*.

Ranking, model: <i>fixed</i>	1	2	3	SUCRA
RUCA	79,24%	16,89%	3,87%	87,69%
OLA	20,66%	75,98%	3,35%	58,66%
PBO	0,09%	7,13%	92,78%	3,66%

Rukaparyb uzyskał pierwsze miejsce w rankingu skuteczności, z parametrem SUCRA wynoszącym 87,69%, i prawdopodobieństwem uzyskania pierwszej rangi wynoszącym 79,24%.

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki wszystkich możliwych porównań interwencji uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. Przedstawiono wartości ilorazu szans dla interwencji określonej daną kolumną w porównaniu z interwencją określoną danym wierszem, i dodatkowo wyróżniono za pomocą koloru istotność wyniku oraz kierunek efektu (zgodnie z legendą).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 115. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

RUCA	0,33 (0,01; 4,39)	0,13 (0,01; 1,25)
3,00 (0,23; 79,06)	OLA	0,39 (0,12; 1,08)
7,80 (0,80; 181,17)	2,55 (0,93; 8,13)	PBO

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

## 6.4.7 PFS w kolejnej linii leczenia (PFS2)

### 6.4.7.1 Populacja ITT

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS2, w populacji ITT.

Tabela 116. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS2, populacja ITT.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
ATHENA-MONO	RUCA vs PBO	EPAR 2023	ITT	26,1	36,0 (bd.) vs 26,8 (bd.)	0,84 (0,63; 1,13)	-0,1744	0,1490
SOLO1	OLA vs PBO	DiSilvestro 2020	ITT (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	bd.	<b>0,50 (0,35; 0,72)</b>	-0,6931	0,1840

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

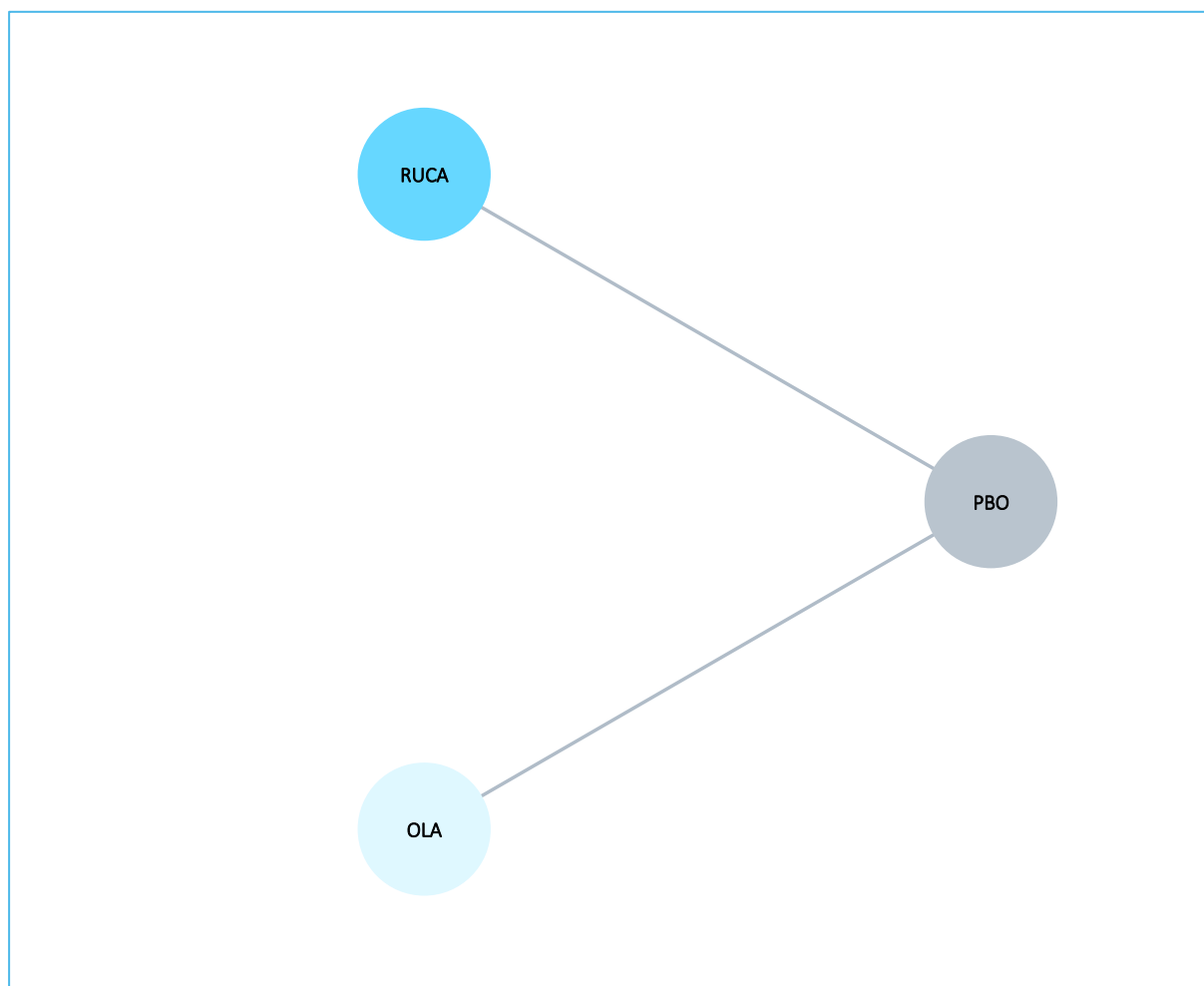
<sup>^</sup> w badaniu SOLO1 całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy podgrupy z mutacjami HRD.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS2, populacja ITT.



Dostępne dane pozwoliły na porównanie pośrednie przeżycia wolnego od progresji choroby w trakcie kolejnej linii leczenia (PFS2) po terapii rukaparybem oraz olaparybem – wyniki porównania podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na zbliżone w przypadku obu rozpatrywanych modeli wartości parametru DIC, wybrano model efektów stałych jako lepiej dopasowujący analizowane dane.

Tabela 117. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 3,989	Model random DIC = 4,017
RUCA vs OLA	1,68 (1,06; 2,67)	1,69 (0,46; 6,16)
RUCA vs PBO	0,84 (0,63; 1,13)	0,84 (0,34; 2,06)

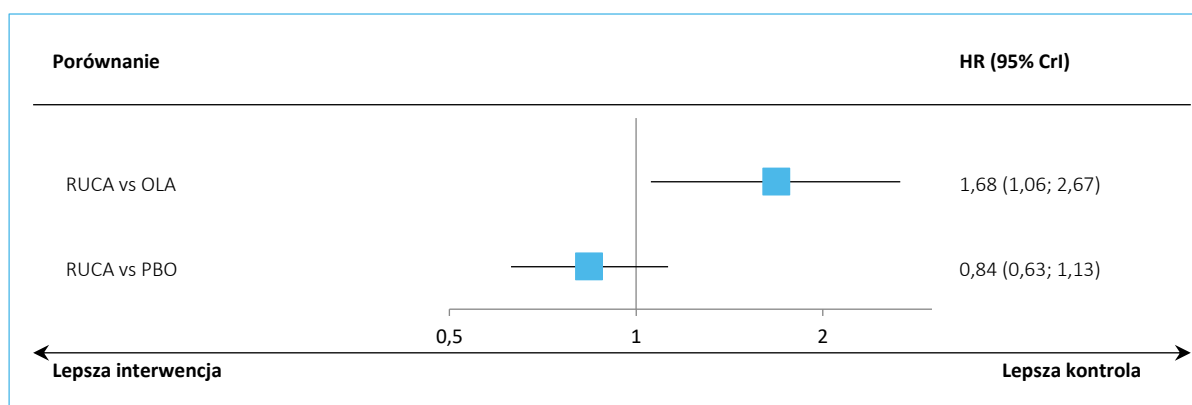
#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W porównaniu z olaparybem, obserwowano istotne zwiększenie ryzyka progresji lub zgonu pacjenta otrzymującego kolejną linię leczenia po stronie rukaparybu: HR = 1,68 (95% CrI: 1,06; 2,67). W przypadku porównania rukaparybu z placebo, a także w obu porównaniach wykonanych w ramach modelu efektów losowych, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki uzyskane w ramach modelu efektów stałych podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 54. Wyniki metaanalizy sieciowej: PF2, populacja ITT, model *fixed*.



Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, i w ramach tego podsumowania rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 2 rangi (86,26%), z parametrem SUCRA wynoszącym 44,62%.

Tabela 118. Ranking ocenianych interwencji: PFS2, populacja ITT, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
OLA	98,52%	1,46%	0,02%	99,25%
RUCA	1,48%	86,26%	12,25%	44,62%
PBO	0,00%	12,27%	87,73%	6,14%

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Poszczególne wyniki (HR dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu) wyróżniono dodatkowo za pomocą kolorów, określając istotność i kierunek efektu.

Tabela 119. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, porównanie wszystkich interwencji w sieci, populacja ITT, model *fixed*.

OLA	1,68 (1,06; 2,67)	2,00 (1,39; 2,87)
0,59 (0,37; 0,95)	RUCA	1,19 (0,89; 1,59)

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

0,50 (0,35; 0,72)	0,84 (0,63; 1,13)	PBO
<b>Legenda:</b>		
kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy
kolumna vs wiersz istotnie gorszy		

### 6.4.7.2 Populacja HRD

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny PFS2, w populacji HRD.

Tabela 120. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS2, populacja HRD.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
<i>ATHENA-MONO</i>	RUCA vs PBO	<i>EPAR 2023</i>	HRD	26,1	NO (bd.) vs 39,9 (bd.)	0,75 (0,46; 1,24)	-0,2877	0,2530
<i>SOLO1</i>	OLA vs PBO	<i>DiSilverstro 2020</i>	HRD (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	bd.	<b>0,50 (0,35; 0,72)</b>	-0,6931	0,1840

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami BRCA i były również wykorzystywane w ramach analizy w populacji ITT.

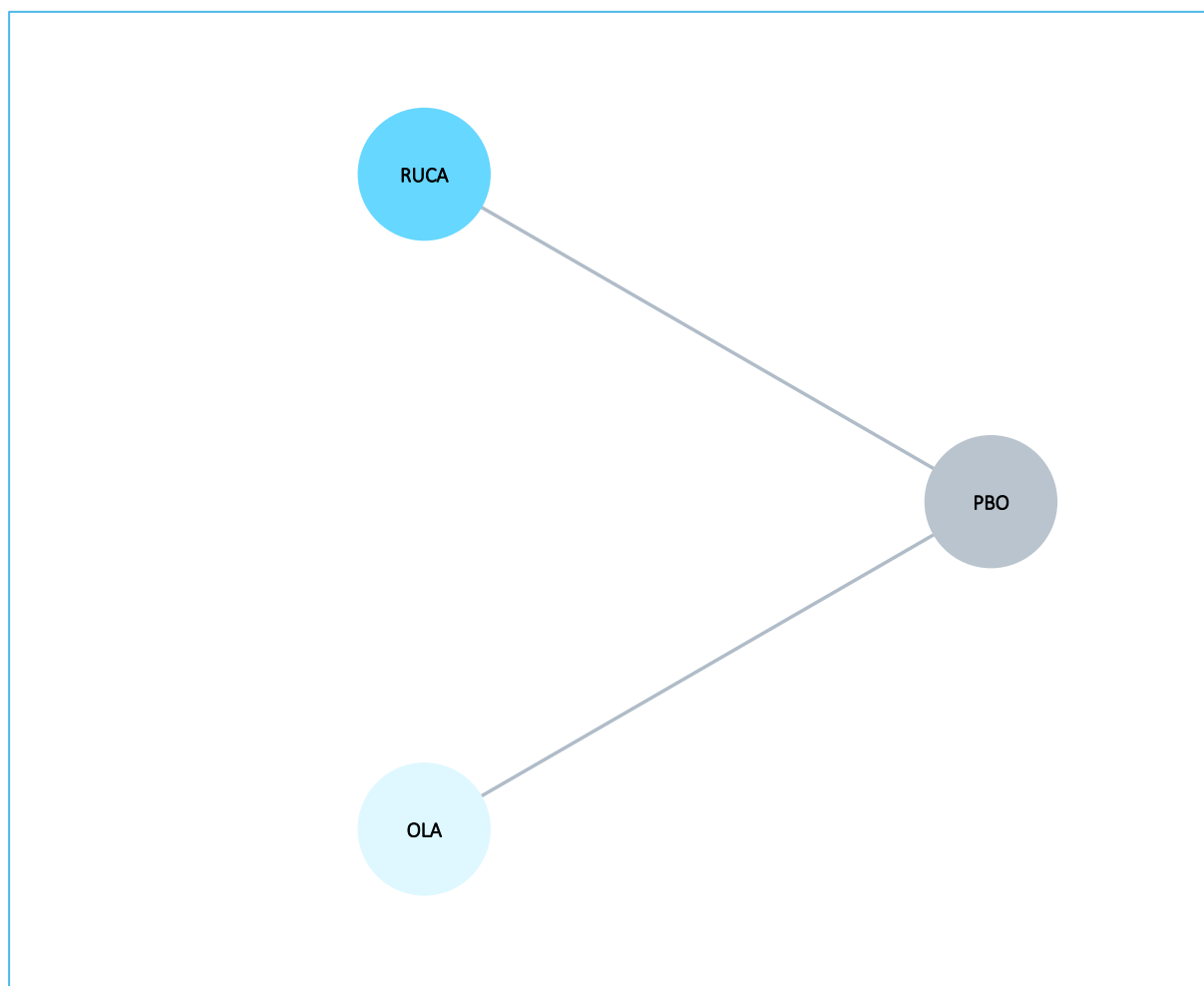
Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS2, populacja HRD.



W tabeli poniżej zamieszczono wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego PFS2 u pacjentów w populacji z HRD. Z uwagi na zbliżone wartości parametru DIC dla modelu *fixed* oraz *random*, jako główny model w analizie przyjęto model efektów stałych (*fixed*).

Tabela 121. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja HRD.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 3,988	Model random DIC = 4,013
RUCA vs OLA	1,50 (0,82; 2,77)	1,50 (0,39; 5,84)
RUCA vs PBO	0,75 (0,46; 1,23)	0,75 (0,28; 1,99)

W ramach modelu efektów stałych, w populacji pacjentów z HRD nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu rukaiarybu z olaparybem, HR = 1,50 (95% CrI: 0,82; 2,77), również w

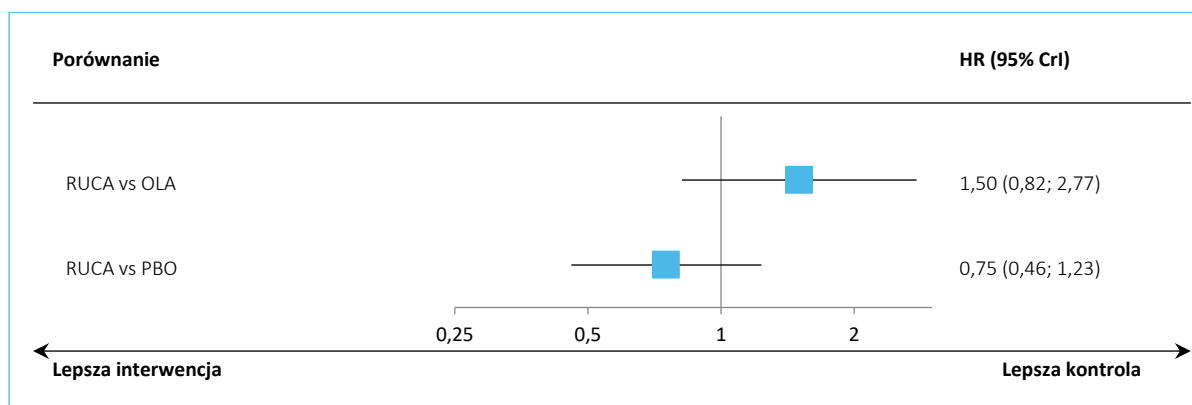
**Rubraca (rukaiaryb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

porównaniu z placebo nie obserwowano istotnych statystycznie różnic. Podobnie, w modelu efektów losowych nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w przeprowadzonych porównaniach.

Wyniki (dla modelu *fixed*) porównania rukaparybu z wybranymi komparatorami podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 56. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja HRD, model *fixed*.



W tabeli poniżej podsumowano ranking poszczególnych terapii, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego dla opisywanego punktu końcowego.

Tabela 122. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
OLA	90,46%	9,52%	0,02%	95,22%
RUCA	9,54%	77,56%	12,91%	48,31%
PBO	0,00%	12,93%	87,07%	6,46%

Rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania w sieci porównania pośredniego drugiej rangi pod względem skuteczności (77,56%), na co wskazywał również wynik parametru SUCRA (48,31%).

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki wszystkich możliwych porównań interwencji uwzględnionych w prowadzonym porównaniu pośrednim. Przedstawiono wartości hazardu względnego dla interwencji określonej daną kolumną w porównaniu z interwencją określoną danym wierszem, i dodatkowo wyróżniono za pomocą koloru istotność wyniku oraz kierunek efektu (zgodnie z legendą).

Tabela 123. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model *fixed*.

OLA	1,50 (0,82; 2,77)	2,00 (1,39; 2,87)
0,67 (0,36; 1,23)	RUCA	1,33 (0,81; 2,18)

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

0,50 (0,35; 0,72)	0,75 (0,46; 1,23)	PBO	
<b>Legenda:</b>			
kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

### 6.4.8 Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowych (TFST)

W tabeli poniżej podsumowano źródła danych i dane wyjściowe, wykorzystane w porównaniu pośrednim oceny TFST, w populacji ITT.

Tabela 124. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: TFST, populacja ITT.

Badanie	Porównanie	Źródło	Populacja	Mediana FU [mies.]	Mediana czasu do zdarz. (95% CI) [mies.]	HR (95% CI)	lnHR*	seInHR*
<i>ATHENA-MONO</i>	RUCA vs PBO	<i>Kristeleit 2024</i>	ITT	26,1	23,3 vs 12,1	<b>0,52 (0,40; 0,67)</b>	-0,6539	0,1316
<i>PRIME</i>	NIR vs PBO	<i>Li 2023</i>	ITT	27,5 vs 27,6	29,2 (22,4; NO) vs 11,9 (8,8; 14,8)	<b>0,45 (0,34; 0,59)</b>	-0,7985	0,1406
<i>SOLO1</i>	OLA vs PBO	<i>DiSilvestro 2020</i>	ITT (BRCA) <sup>^</sup>	40,7 vs 41,2	51,8 (bd.) vs 15,1 (bd.)	<b>0,30 (0,22; 0,40)</b>	-1,2040	0,1525

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

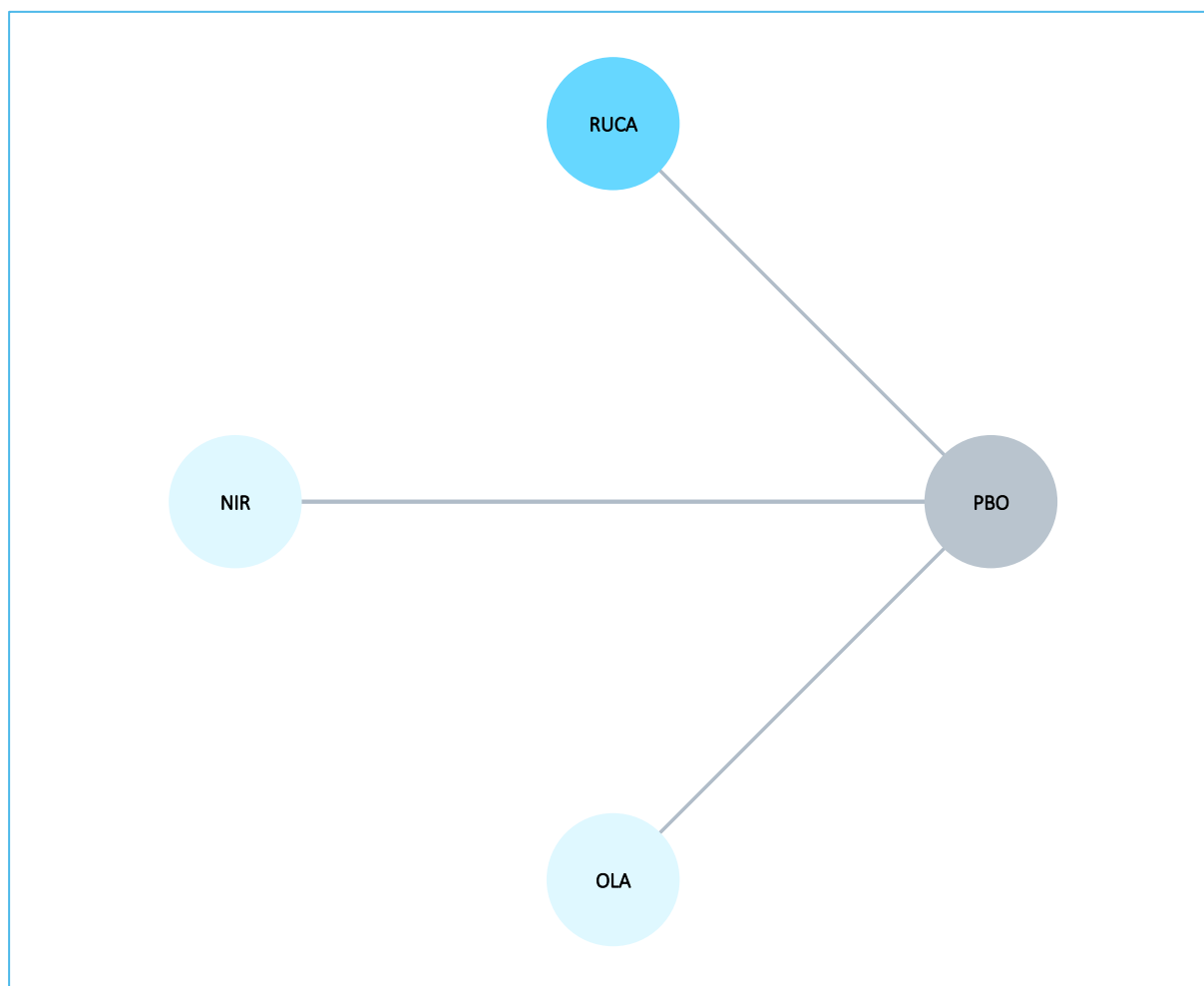
<sup>^</sup> w badaniu *SOLO1* całą ocenianą populację stanowili pacjenci z mutacjami genu BRCA, w związku z czym wyniki tego badania wykorzystane w ramach analizy ITT dotyczyły w całości populacji z mutacjami.

Sieć porównania pośredniego dla opisywanego wariantu analizy prezentowała się następująco:

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: TFST, populacja ITT.



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej w populacji ITT badań uwzględnianych w sieci porównania pośredniego. Jako główny model wybrano model efektów stałych (*fixed*), ponieważ odnotowano zbliżone wartości parametru DIC w obu rozpatrywanych modelach statystycznych.

Tabela 125. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: TFST, populacja ITT.

Porównanie	Mediana HR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 5,994	Model random DIC = 5,995
RUCA vs NIR	1,16 (0,79; 1,69)	1,14 (0,13; 9,91)
RUCA vs OLA	<b>1,73 (1,17; 2,57)</b>	1,73 (0,20; 15,10)
RUCA vs PBO	<b>0,52 (0,40; 0,67)</b>	0,52 (0,12; 2,41)

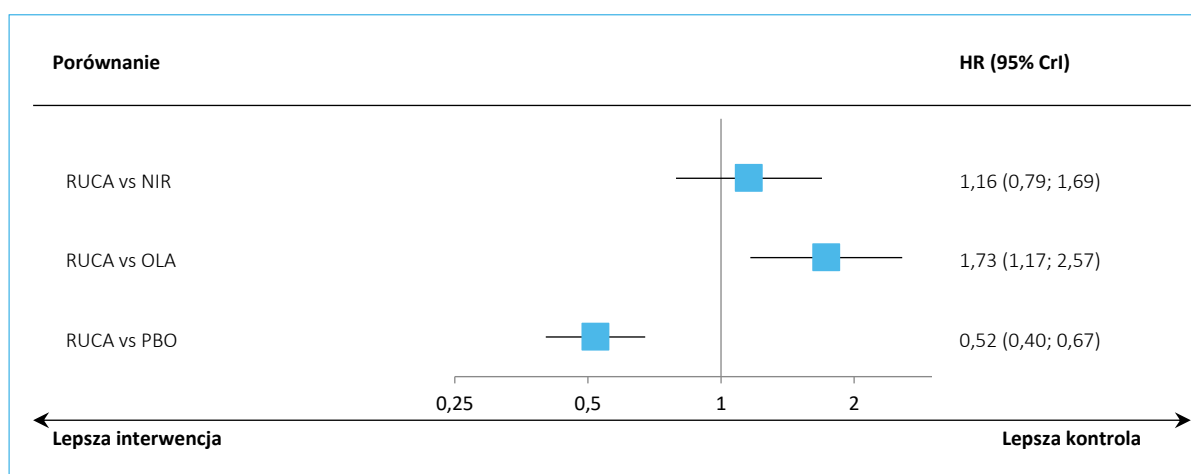
**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W porównaniu pośrednim rukaparybu z olaparybem obserwowano istotne zwiększenie ryzyka konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia w porównaniu z olaparybem – RR = 1,73 (95% CrI: 1,17; 2,57), ale względem niraparybu nie obserwowano istotnych różnic, HR = 1,16 (95% CrI: 0,79; 1,69). Z kolei, względem placebo obserwowano istotne zmniejszenie takiego ryzyka. W przypadku modelu *random*, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Wyniki modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 58. Wyniki metaanalizy sieciowej: TFST, populacja ITT, model *fixed*.



Ranking interwencji ocenianych w ramach porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej, i w ramach tego podsumowania rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania 3 rangi (77,21%), z parametrem SUCRA wynoszącym 41,02%.

Tabela 126. Ranking ocenianych interwencji: TFST, populacja ITT, model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
OLA	97,32%	2,53%	0,14%	0,00%	99,06%
NIR	2,42%	74,93%	22,65%	0,00%	59,92%
RUCA	0,26%	22,54%	77,21%	0,00%	41,02%
PBO	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%

Dodatkowo, w tabeli poniżej podsumowano wyniki porównania wszystkich interwencji uwzględnionych w porównaniu pośrednim. Poszczególne wyniki (HR dla porównania interwencji opisanej w danej kolumnie z interwencją opisaną w danym wierszu) wyróżniono dodatkowo za pomocą kolorów, określając istotność i kierunek efektu.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 127. Wyniki metaanalizy sieciowej: TFST, porównanie wszystkich interwencji w sieci, populacja ITT, model *fixed*.

<b>OLA</b>	1,50 (1,00; 2,24)	<b>1,73 (1,17; 2,57)</b>	<b>3,33 (2,47; 4,47)</b>
0,67 (0,45; 1,00)	<b>NIR</b>	1,16 (0,79; 1,69)	<b>2,23 (1,68; 2,93)</b>
<b>0,58 (0,39; 0,86)</b>	0,86 (0,59; 1,26)	<b>RUCA</b>	<b>1,92 (1,48; 2,49)</b>
<b>0,30 (0,22; 0,40)</b>	<b>0,45 (0,34; 0,59)</b>	<b>0,52 (0,40; 0,67)</b>	<b>PBO</b>
<b>Legenda:</b>			
<b>kolumna vs wiersz istotnie lepszy</b>	<b>kolumna vs wiersz liczbowo lepszy</b>	<b>kolumna vs wiersz liczbowo gorszy</b>	<b>kolumna vs wiersz istotnie gorszy</b>

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 6.5 Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena skuteczności klinicznej

W tabeli poniżej podsumowano uzyskane wyniki prowadzonego porównania pośredniego dla oceny skuteczności klinicznej rukaparybu w monoterapii vs niraparyb (komparator główny, populacja ITT jest populacją docelową) oraz vs olaparyb (komparator dodatkowy, populacja z mutacjami BRCA1/2 jest populacją docelową).

Tabela 128. Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej NMA RUCA vs NIR oraz vs OLA.

Punkt końcowy	RUCA vs		
	NIR	OLA	
<b>Populacja ITT (docelowa dla porównania z NIR – komparator główny)</b>			
PFS w ocenie niezależnej komisji, HR (95% CrI)	0,86 (0,15; 4,93)	1,68 (0,22; 12,87)	
PFS w ocenie badaczy, HR (95% CrI)	0,93 (0,18; 4,68)	1,73 (0,24; 11,48)	
PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95% CrI)	0,85 (0,18; 4,03)	1,41 (0,23; 8,69)	
Przeżycie całkowite (OS), HR (95% CrI)	1,53 (0,79; 2,94)	1,01 (0,54; 1,89)	
Przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95% CrI)	1,51 (0,93; 2,43)	1,32 (0,71; 2,43)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), OR (95% CrI)	-	5,31 (0,52; 232,74)	
PFS2, HR (95% CrI)	-	1,68 (1,06; 2,67)	
TFST, HR (95% CrI)	1,16 (0,79; 1,69)	1,73 (1,17; 2,57)	
<b>Populacja HRD</b>			
PFS w ocenie niezależnej komisji, HR (95% CrI)	0,97 (0,56; 1,68)	1,57 (0,89; 2,77)	
PFS w ocenie badaczy, HR (95% CrI)	1,05 (0,51; 2,15)	1,57 (0,94; 2,62)	
PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95% CrI)	0,88 (0,51; 1,52)	1,33 (0,78; 2,28)	
Przeżycie całkowite (OS), HR (95% CrI)	1,11 (0,38; 3,20)	1,02 (0,40; 2,58)	
Przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95% CrI)	0,96 (0,37; 2,50)	1,53 (0,74; 3,14)	
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), OR (95% CrI)	-	3,00 (0,23; 79,06)	
PFS2, HR (95% CrI)	-	1,50 (0,82; 2,77)	
<b>Populacja BRCA (docelowa dla porównania z OLA – komparator dodatkowy)</b>			
PFS w ocenie niezależnej komisji, HR (95% CrI)	1,21 (0,48; 3,01)	1,72 (0,76; 3,87)	
PFS w ocenie badaczy, HR (95% CrI)	-	1,34 (0,67; 2,69)	
Przeżycie całkowite (OS), HR (95% CrI)	-	2,36 (0,39; 14,39)	
Przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95% CrI)	-	2,75 (0,83; 9,21)	
<b>Legenda:</b>			
<b>RUCA istotnie lepszy</b>	<b>RUCA liczbowo lepszy</b>	<b>RUCA liczbowo gorszy</b>	<b>RUCA istotnie gorszy</b>

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 6.6 Bezpieczeństwo

We wszystkich badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej, porównującej rukaparyb z niraparybem oraz olaparybem (badania: *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME* oraz *SOLO1*), odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianych interwencji: W analizie bezpieczeństwa uwzględniano populacje ogólne (ITT) włączone do ocenianych badań. Zgodnie z kryteriami selekcji, do większości badań (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*) włączano dorosłe pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub otrzewnej, z odpowiedzią (częściową lub całkowitą) na chemioterapię standardową stosowaną jako pierwsza linia leczenia systemowego, bez względu na obecność zaburzeń rekombinacji homologicznej w guzie. Do badania *SOLO1* również kwalifikowano chore z aOC, u których uzyskano odpowiedź na leczenie chemioterapią stosowaną w pierwszej linii leczenia, jednak dodatkowo zastosowano ograniczenia, zgodnie z którymi włączano wyłącznie chore z obecnością szkodliwej lub potencjalnie szkodliwej mutacji w genach BRCA1/2, stanowiącej najczęstszą przyczynę deficytu rekombinacji homologicznej. Należy zaznaczyć, że w badaniu *PRIMA* po około 16 miesiącach od rozpoczęcia badania wprowadzono poprawkę do protokołu, zgodnie z którą zmieniono dawkowanie niraparybu stosowanego u włączanych pacjentek – wcześniej wszystkie chore rozpoczynały leczenie NIR od dawki ustalonej (*fixed*), wynoszącej 300 mg raz dziennie (*FSD, fixed starting dose*), a dla pacjentek włączanych do badania po dacie wprowadzenia poprawki (27.11.2017 r.), początkowa dawka leku była dopasowywana indywidualnie – dla chorych o masie ciała < 77 kg lub wyjściowej liczbie płytek krwi < 150 000/ $\mu$ l była równa 200 mg raz dziennie, a dla chorych z wyjściową masą ciała  $\geq$  77 kg lub z wyjściową liczbą płytek krwi  $\geq$  150 000/ $\mu$ l – 300 mg raz dziennie (*ISD, individualised starting dose*). Było to związane z informacjami pochodzącymi z innych badań klinicznych, które wskazywały na lepszą tolerancję leczenia NIR rozpoczynanym od indywidualnie dopasowanej dawki (*ISD*) przy zachowaniu porównywalnej skuteczności terapii, w porównaniu z NIR rozpoczynanym od stałej dawki (*FSD*). W związku z faktem, że jedynie rozpoczynanie leczenia NIR od indywidualnie dopasowanej dawki, zależnej od masy ciała pacjentki oraz wyjściowej liczby płytek krwi (zgodnie z opisanymi powyżej zasadami zastosowanymi w badaniu) jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla niraparybu, w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej uwzględniono wyłącznie pacjentki leczone NIR w początkowej dawce dopasowanej (grupa *ISD*). W badaniu *PRIME*, w którym ocenianą interwencją również był niraparyb, wszyscy pacjenci włączani do grupy interwencji rozpoczęli stosowanie NIR w dawce indywidualnie dopasowanej, zgodnie z ChPL dla niraparybu.

W ramach oceny bezpieczeństwa rukaparybu w porównaniu do niraparybu oraz olaparybu zaplanowano przeprowadzenie porównań dla ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, dla których dostępne były

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



wyniki ze strony RUCA (jedynym badaniem uwzględnionym w metaanalizie sieciowej, w którym ocenianą interwencją był rukaparyb, było badanie *ATHENA-MONO*). Zarówno ze strony badania dla rukaparybu (*ATHENA-MONO*), jak i z badań dla komparatorów (*PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*) w analizie wykorzystywano dane dla najdłuższych okresów obserwacji, dla których były dostępne poszukiwane dane.

Ze strony badania *ATHENA-MONO* odnaleziono wyniki dla jednej analizy (data odcięcia danych: 23.03.2022), przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 26,1 miesiący dla grupy RUCA i 26,2 mies. dla grupy kontrolnej (PBO), której wyniki przedstawiono w publikacji *Monk 2022* oraz w dokumencie *EPAR 2023*. Dla badania *PRIMA* wyniki analizy przeprowadzonej dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji zaczerpnięto z publikacji *González-Martín 2023* – data odcięcia danych 17.11.2021. Mediana okresu obserwacji była równa 41,6 mies. dla grupy NIR oraz 41,9 mies. dla grupy PBO. Należy zaznaczyć, że wspomniany powyżej okres obserwacji dla grupy interwencji dotyczył wszystkich chorych leczonych niraparybem, zarówno rozpoczynających leczenie NIR od dawki dopasowanej, ISD (których uwzględniono w niniejszej analizie) jak i stosujących NIR w stałej dawce początkowej, FSD (nie ekstrahowano dla tych chorych). Ze względu na wprowadzenie dawkowania ISD dopiero po 16 miesiącach od rozpoczęcia badania, okres obserwacji dla tych pacjentek był krótszy względem całej grupy chorych leczonych NIR – w publikacji podano *Vulsteke 2024*, że mediana okresu obserwacji dla tego odcięcia danych dla pacjentek otrzymujących dawkę NIR ISD [N=169] wyniosła 41,3 miesiące (95% CI: 39,3; 41,4), a dla placebo [N=86] 41,6 miesiący (95% CI: 41,1; 41,9). Wyniki badania *PRIME* odnaleziono w jednej publikacji – *Li 2023*, przedstawiającej wyniki analizy przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 27,5 mies. w grupie NIR i 27,6 mies. w grupie PBO. Ze strony badania *SOLO1* dane dla najdłuższego okresu obserwacji odnaleziono w publikacji *DiSilvestro 2023*, w której zaprezentowano wyniki analizy przeprowadzonej przy medianie obserwacji równej 88,9 mies. w grupie interwencji (OLA) oraz 87,4 mies. w grupie kontrolnej (PBO). Dla części poszukiwanych punktów końcowych nie odnaleziono wyników w wymienionej publikacji. W takich przypadkach odpowiednie dane o najdłuższym okresie obserwacji były dostępne w publikacji *Banerjee 2021*, w której prezentowano wyniki analizy przeprowadzonej przy okresie obserwacji równym 4,8 lat. Przy uwzględnieniu opisanych powyżej analiz, w badaniu *ATHENA-MONO*, mediana czasu leczenia wynosiła 14,7 mies. w grupie RUCA oraz 9,9 mies. w grupie placebo (*Monk 2022*), w badaniu *PRIME* mediana ekspozycji na lek była równa 19,3 mies. dla grupy NIR i 10,2 mies. dla grupy PBO (*Li 2023*), a w badaniu *SOLO1* mediana czasu leczenia wynosiła 24,6 mies. w grupie OLA i 13,9 mies. w grupie PBO (*DiSilvestro 2023*).

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Zauważalne jest, że najdłuższy okres obserwacji, dla którego były dostępne dane ze strony badania *SOLO1* znacznie przekraczał najdłuższe okresy obserwacji, dla których odnaleziono wyniki dla pozostałych badań. Jednak wyniki analiz badania *SOLO1* przeprowadzonych dla krótszych okresów obserwacji (publikacja: *Moore 2018*: mediana obserwacji: 41. mies. oraz publikacja *Banerjee 2021*: mediana obserwacji 4,8 lat) były bardzo zbliżone do wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (w większości przypadków odsetki chorych ze zdarzeniem różniły się o < 2%). Autorzy badania zauważyli, że większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w początkowym okresie leczenia. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że ze względu na zaplanowany maksymalny czas terapii, zgodnie z protokołem badania wynoszący 2 lata, po pewnym okresie obserwacji, dalsze wydłużanie obserwacji nie przekładało się na znacząco dłuższy czas leczenia chorych. W pierwotnej analizie (mediana obserwacji: 41 mies.), której wyniki zaprezentowano w publikacji *Moore 2018* mediana czasu leczenia wynosiła 24,6 mies. w grupie NIR (zakres: 0,0-52,0) oraz 13,9 mies. w grupie PBO (zakres: 0,2-45,6), a w momencie daty odcięcia danych leczenie kontynuowało jedynie 13 chorych w grupie interwencji i 1 chora w grupie kontrolnej. W publikacji *DiSilvestro 2023*, prezentującej dane dla najdłuższego okresu obserwacji (mediana obserwacji: 88,9 mies. w grupie NIR vs 87,4 mies. w grupie PBO), podano, że mediana czasu leczenia utrzymywała się na poziomie 24,6 mies. w grupie NIR (zakres: 0,0-97,5) oraz 13,9 mies. w grupie PBO (zakres: 0,2-60,9). W związku z tym, uzyskane wyniki powinny być możliwe do porównania z danymi uwzględnionymi w analizie ze strony pozostałych badań (po pewnym okresie obserwacji, objętym analizą w każdym z analizowanych badań, dalsze wydłużanie obserwacji nie ma znaczącego wpływu na całkowity czas leczenia oraz liczbę obserwowanych zdarzeń, co potwierdziły wyniki kolejnych analiz badania *SOLO1*). Jednocześnie dłuższa obserwacja pacjentek może zapewnić większą wiarygodność uzyskanych wyników, pozwalając na weryfikację charakteru obserwowanych zdarzeń oraz zapewniając dłuższy okres obserwacji, umożliwiający ocenę końcowych skutków występujących AEs. W związku z powyższym, zgodnie z przyjętymi kryteriami, ze strony badania *SOLO1*, podobnie jak dla innych badań, w analizach uwzględniano dane dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji.

Ze strony badania *ATHENA-MONO* (RUCA vs PBO) odnaleziono wyniki dla następujących ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych (dostępne w publikacji *Monk 2022* oraz w dokumencie *EPAR 2023*): TEAEs ogółem, TEAEs  $\geq 3$  stopnia, SAEs, AEs prowadzące do zgonu, AEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs prowadzące do redukcji dawki, AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia, AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki, AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia, redukcji dawki leku i/lub zakończenia leczenia. Dla wymienionych kategorii zdarzeń niepożądanych dostępne były także wyniki przedstawiające występowanie AEs związanych z leczeniem. Z uwagi

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

na dostępność odpowiednich wyników ze strony badań dla komparatorów, przeprowadzono porównanie dla następujących kategorii zdarzeń:

- TEAEs ogółem,
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia,
- TRAEs,
- TRAEs  $\geq 3$  stopnia,
- SAEs,
- SAEs związane z leczeniem,
- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia,
- AEs prowadzące do redukcji dawki,
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia,
- AEs prowadzące do zgonu.

W badaniu *ATHENA-MONO* podstawową ocenę bezpieczeństwa, uwzględniającą występowanie wszystkich zdarzeń niepożądanych, prowadzono od czasu rozpoczęcia leczenia do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Po upływie tego czasu, wymagano raportowania wyłącznie następujących zdarzeń niepożądanych: ciężkie (*serious*) AEs potencjalnie związane ze stosowanym leczeniem oraz przypadki przewlekłej białaczki szpikowej (AML) lub zespołu mielodysplastycznego (MDS), stanowiące zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania klinicznego. W pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie (*PRIME*, *PRIMA*, *SOLO1*) zastosowano podobne podejście do raportowania AEs – od rozpoczęcia leczenia do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku zbierano informacje na temat występowania wszystkich AEs, a następnie – jedynie wybranych zdarzeń (podobnie jak w badaniu *ATHENA-MONO* były to: SAEs potencjalnie związane z leczeniem oraz przypadki AML lub MDS). We wszystkich analizowanych badaniach w ocenie występowania TEAEs wykorzystano klasyfikację MedDRA oraz ocenę nasilenia występujących zdarzeń wg CTCAE.

W każdym z analizowanych badań populację bezpieczeństwa stanowiły pacjentki, które otrzymały  $\geq 1$  dawkę leku. W badaniu *ATHENA-MONO* 425 chorych włączonych do grupy interwencji otrzymało co najmniej jedną dawkę rukaparybu oraz 110 chorych w grupie kontrolnej otrzymało co najmniej jedną dawkę dopasowanego placebo. Ze strony badania *PRIMA* w analizie uwzględniono 169 pacjentek leczonych NIR w dawce indywidualnie dopasowanej oraz 244 pacjentki stosujące placebo (autorzy badania podali wyniki łącznie dla całej grupy pacjentek stosujących placebo, bez względu na początkowe

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

dawkowanie [FSD oraz ISD], z zaznaczeniem, że wyniki były zbliżone dla obu podgrup). W pozostałych analizowanych badaniach, liczebność grup uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa wynosiła kolejno: w badaniu *PRIME*: 255 chorych w grupie NIR i 129 chorych w grupie PBO; w badaniu *SOLO1*: 260 chorych w grupie OLA i 130 chorych w grupie PBO.

W poniższej tabeli przedstawiono dane źródłowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej w ocenie bezpieczeństwa RUCA vs NIR oraz RUCA vs OLA.

Tabela 129. Dane źródłowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej w ocenie bezpieczeństwa RUCA vs NIR, OLA.

Punkt końcowy	Badanie	Źródło danych	Porównanie	DCO, FU	Grupa interwencji		Grupa kontrolna	
					N	n (%)	N	n (%)
TEAEs	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	411 (96,7%)	110	102 (92,7%)
	<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	166 (98,2%)	244	229 (93,9%)
	<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	253 (99,2%)	129	121 (93,8%)
	<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA vs PBO	DCO: 07.03.2022 FU: 88,9 mies. vs 87,4 mies.	260	256 (98,5%)	130	120 (92,3%)
TEAEs ≥3 stopnia	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	257 (60,5%)	110	25 (22,7%)
	<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	106 (62,7%)	244	56 (23,0%)
	<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	139 (54,5%)	129	23 (17,8%)
	<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA vs PBO	DCO: 07.03.2022 FU: 88,9 mies. vs 87,4 mies.	260	103 (39,6%)	130	26 (20,0%)

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Punkt końcowy	Badanie	Źródło danych	Porównanie	DCO, FU	Grupa interwencji		Grupa kontrolna	
					N	n (%)	N	n (%)
TRAEs	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>EPAR 2023</i>	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	391 (92,0%)	110	75 (68,2%)
	<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	160 (94,7%)	244	175 (71,7%)
	<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	249 (97,6%)	129	111 (86,0%)
	<i>SOLO1</i>	-	OLA vs PBO	-	260	bd.	130	bd.
TRAEs ≥3 stopnia	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>EPAR 2023</i>	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	208 (48,9%)	110	5 (4,5%)
	<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	91 (53,8%)	244	21 (8,6%)
	<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	125 (49,0%)	129	9 (7,0%)
	<i>SOLO1</i>	-	OLA vs PBO	-	260	bd.	130	bd.
SAEs	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>EPAR 2023</i>	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	90 (21,2%)	110	7 (6,4%)
	<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	56 (33,1%)	244	39 (16,0%)
	<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	48 (18,8%)	129	11 (8,5%)
	<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA vs PBO	DCO: 07.03.2022 FU: 88,9 mies. vs 87,4 mies.	260	55* (21,2%)	130	18* (13,8%)
SAEs związane z leczeniem	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>EPAR 2023</i>	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022	425	34 (8,0%)	110	1 (0,9%)

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Punkt końcowy	Badanie	Źródło danych	Porównanie	DCO, FU	Grupa interwencji		Grupa kontrolna	
					N	n (%)	N	n (%)
				FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.				
	PRIMA	González-Martín 2023	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	40 (23,7%)	244	8 (3,3%)
	PRIME	Li 2023	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	38 (14,9%)	129	5 (3,9%)
	SOLO1	Banerjee 2021	OLA vs PBO	DCO: 05.03.2020 FU: 4,8 lat	260	27 (10%)	130	2 (2%)
	ATHENA-MONO	Monk 2022	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	258 (60,7%)	110	22 (20,0%)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	PRIMA	González-Martín 2023	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	123 (72,8%)	244	51 (20,9%)
	PRIME	Li 2023	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	160 (62,7%)	129	25 (19,4%)
	SOLO1	DiSilvestro 2023	OLA vs PBO	DCO: 07.03.2022 FU: 88,9 mies. vs 87,4 mies.	260	137 (52,7%)	130	22 (16,9%)
	ATHENA-MONO	Monk 2022	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	210 (49,4%)	110	9 (8,2%)
AEs prowadzące do redukcji dawki	PRIMA	González-Martín 2023	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	106 (62,7%)	244	23 (9,4%)
	PRIME	Li 2023	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	103 (40,4%)	129	8 (6,2%)
	SOLO1	DiSilvestro 2023	OLA vs PBO	DCO: 07.03.2022 FU: 88,9 mies. vs 87,4 mies.	260	75 (28,8%)	130	4 (3,1%)

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Punkt końcowy	Badanie	Źródło danych	Porównanie	DCO, FU	Grupa interwencji		Grupa kontrolna	
					N	n (%)	N	n (%)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	50 (11,8%)	110	6 (5,5%)
	<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	26 (15,4%)	244	7 (2,9%)
	<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	17 (6,7%)	129	7 (5,4%) <sup>2</sup>
	<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA vs PBO	DCO: 07.03.2022 FU: 88,9 mies. vs 87,4 mies.	260	31 (11,9%)	130	4 (3,1%)
AEs prowadzące do zgonu	<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA vs PBO	DCO: 23.03.2022 FU: 26,1 mies. vs 26,2 mies.	425	2 (0,5%)	110	0 (0,0%)
	<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 17.11.2021 FU: 41,3 mies. <sup>1</sup> vs 41,9 mies.	169	2 (1,2%)	244	2 (0,8%)
	<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR vs PBO	DCO: 30.09.2021 FU: 27,5 mies. vs 27,6 mies.	255	1 (0,4%)	129	0 (0,0%)
	<i>SOLO1</i>	<i>Banerjee 2021</i>	OLA vs PBO	DCO: 05.03.2020 FU: 4,8 lat	260	0 (0,0%)	130	1 (1%)

- 1 mediana okresu obserwacji dla pacjentek rozpoczynających leczenie NIR od indywidualnie dopasowanej dawki (ISD) [informacja podana w publikacji *Vulsteke 2024*] [w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie dane od takich pacjentek]; natomiast mediana okresu obserwacji dla wszystkich chorych leczonych NIR wyniosła 41,6 mies. [zarówno rozpoczynanym od indywidualnie dopasowanej dawki (ISD), jak i stosowanym w stałej dawce początkowej (FSD)];
- 2 w tym jedna pacjentka, u której wystąpiło wodobrzusze w czasie progresji choroby, została zaliczona jako: zakończenie leczenia z powodu progresji.

### 6.6.1 TEAEs ogółem

W badaniu *ATHENA-MONO* analizę pod kątem występowania wszystkich zdarzeń niepożądanych powstałych podczas leczenia (TEAEs, z ang. *Treatment-Emergent Adverse Events*) prowadzono od momentu rozpoczęcia leczenia do 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Podobne zasady zbierania informacji na temat TEAEs zastosowano we włączonych do analizy badaniach dla komparatorów (*PRIMA*,

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

*PRIME, SOLO1*), w których oceniano występowanie wszystkich AEs od rozpoczęcia leczenia do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba oraz odsetek chorych, u których odnotowano  $\geq 1$  TEAE), które wykorzystano w obliczeniach.

Tabela 130. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA	PBO	411	425	96,7%	102	110	92,7%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	166	169	98,2%	229	244	93,9%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	253	255	99,2%	121	129	93,8%
<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA	PBO	256	260	98,5%	120	130	92,3%

W analizowanych badaniach odsetki chorych leczonych inhibitorem PARP, u których wystąpiło  $\geq 1$  TEAE wynosiły od 96,7% w badaniu *ATHENA-MONO* do 99,2% w badaniu *PRIME*. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano także u ponad 90% pacjentek stosujących placebo, włączonych do odpowiednich grup kontrolnych. W badaniu *ATHENA-MONO*, wśród pacjentek leczonych rukaparybem najczęściej występowały następujące zdarzenia niepożądane (bez względu na stopień nasilenia): nudności, astenia/zmęczenie, niedokrwistość oraz podwyższona aktywność ALT/AST. W pozostałych badaniach uwzględnionych w porównaniu, oceniających bezpieczeństwo odpowiednich komparatorów (NIR, OLA), obserwowano zbliżony profil działań niepożądanych, a do najczęstszych TEAEs należały: hematologiczne zdarzenia niepożądane, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz zmęczenie.

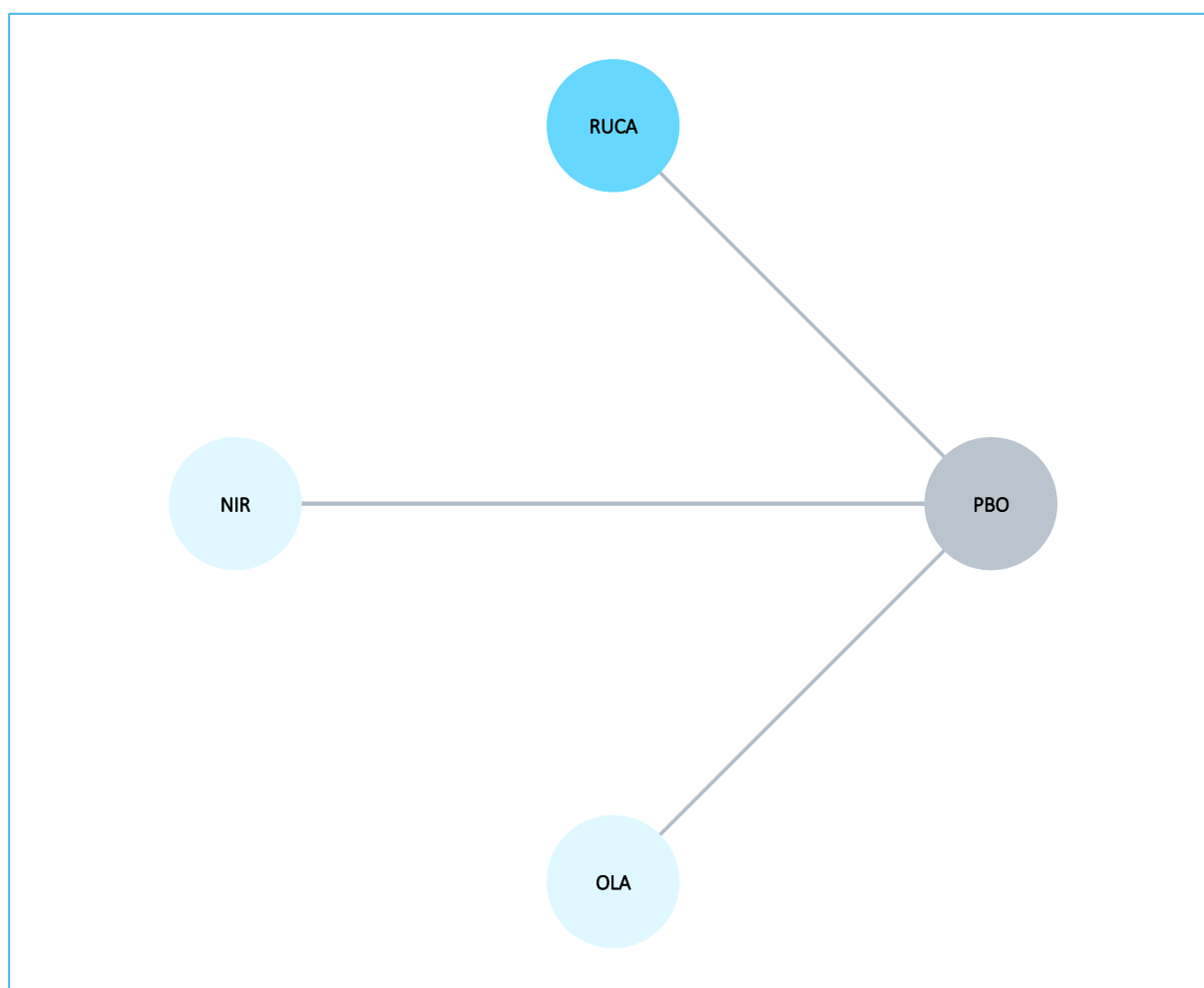
Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia TEAEs ogółem (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.



Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (14,884 vs 15,814).

Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 14,884	Model random DIC = 15,814
RUCA vs NIR	0,41 (0,10; 1,53)	0,38 (0,02; 6,81)
RUCA vs OLA	0,40 (0,08; 1,67)	0,40 (0,01; 11,73)
RUCA vs PBO	2,27 (0,88; 5,44)	2,28 (0,22; 23,43)

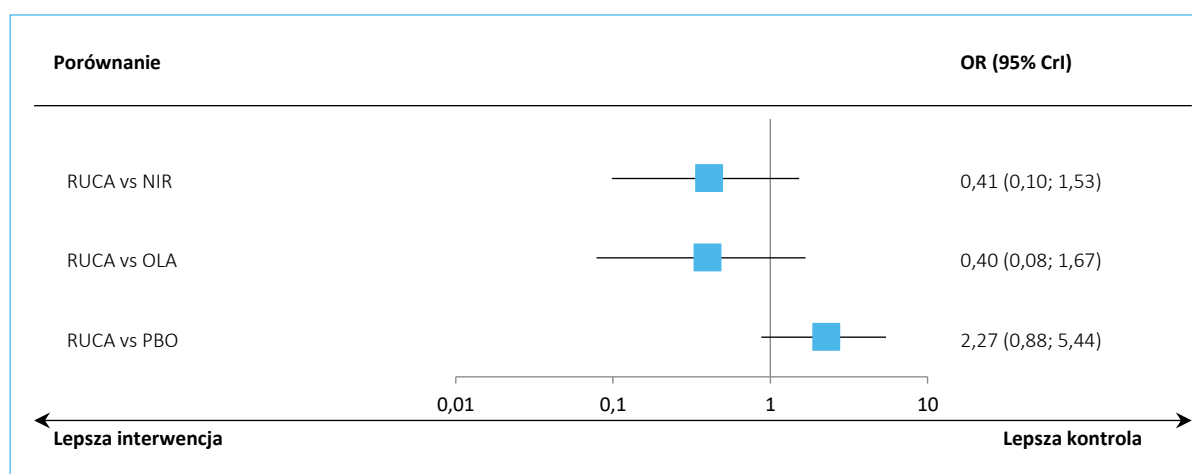
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W przeprowadzonych porównaniach RUCA vs NIR oraz RUCA vs OLA, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania TEAEs (bez względu na stopień nasilenia) pomiędzy analizowanymi interwencjami, chociaż w obu analizach wyniki liczbowe wskazywały na możliwą przewagę RUCA nad odpowiednim komparatorem w zakresie ocenianego punktu końcowego. Wartości OR dla przeprowadzonych porównań RUCA vs NIR oraz RUCA vs OLA wynosiły odpowiednio: 0,41 (95% CI: 0,10; 1,53) oraz 0,40 (95% CI: 0,08; 1,67).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 60. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 132. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
PBO	95,42%	4,58%	0,00%	0,00%	98,47%
RUCA	4,48%	78,06%	14,54%	2,92%	61,37%
NIR	0,01%	7,81%	44,69%	47,48%	20,12%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
OLA	0,09%	9,55%	40,77%	49,60%	20,04%

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazywały, że rukaparyb miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania drugiego miejsca w rankingu bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Obliczona wartość parametru SUCRA dla RUCA wynosiła 61,37%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 133. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

<b>PBO</b>	2,27 (0,88; 5,44)	<b>5,45 (2,13; 16,25)</b>	<b>5,61 (1,84; 21,53)</b>
0,44 (0,18; 1,14)	<b>RUCA</b>	2,44 (0,66; 10,17)	2,50 (0,60; 12,73)
<b>0,18 (0,06; 0,47)</b>	0,41 (0,10; 1,53)	<b>NIR</b>	1,02 (0,21; 5,32)
<b>0,18 (0,05; 0,54)</b>	0,40 (0,08; 1,67)	0,98 (0,19; 4,75)	<b>OLA</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

## 6.6.2 TEAEs $\geq 3$ stopnia

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione w analizowanych badaniach (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*) dane dotyczące częstości występowania TEAEs  $\geq 3$  stopnia (liczba oraz odsetek chorych), które wykorzystano w obliczeniach.

Tabela 134. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania TEAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA	PBO	257	425	60,5%	25	110	22,7%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	106	169	62,7%	56	244	23,0%

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	139	255	54,5%	23	129	17,8%
<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA	PBO	103	260	39,6%	26	130	20,0%

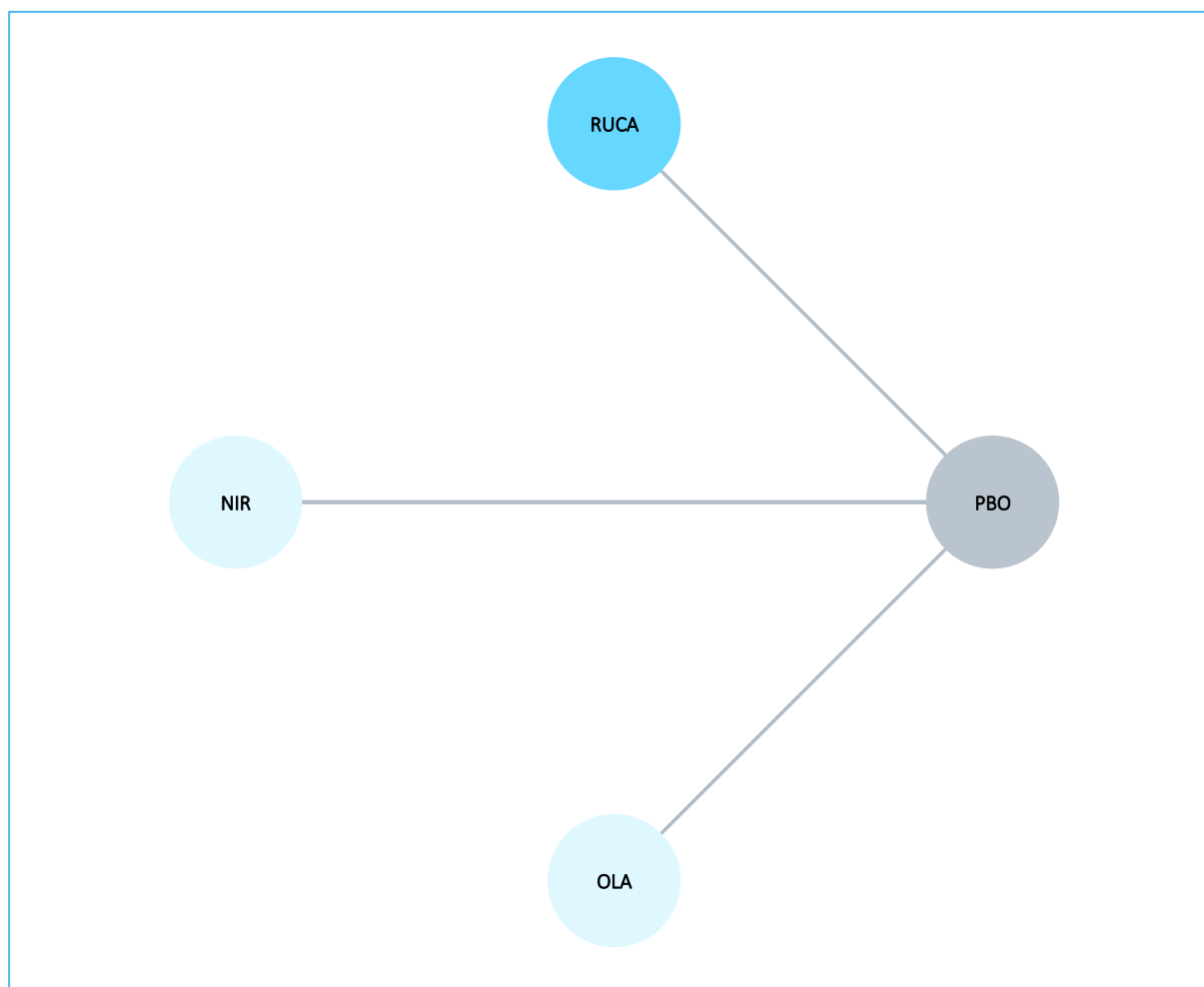
W ocenianych badaniach, odsetki pacjentek leczonych inhibitorem PARP, u których odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia wynosił od 39,6% w badaniu *SOLO1* (OLA) do 62,7% w badaniu *PRIMA* (NIR). W każdym z badań, w grupach interwencji najczęściej obserwowanymi AEs  $\geq 3$  stopnia były zdarzenia niepożądane hematologiczne (przede wszystkim niedokrwistość i neutropenia), co jest zgodne ze znanym profilem zdarzeń niepożądanych występujących podczas leczenia inhibitorami PARP. W odpowiednich grupach kontrolnych, występowanie AEs  $\geq 3$  stopnia obserwowano u od 17,8% do 23,0% pacjentek stosujących placebo.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia TEAEs  $\geq 3$  stopnia (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania TEAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.



Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (14,132 vs 15,321).

Tabela 135. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TEAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 14,162	Model random DIC = 15,321
RUCA vs NIR	0,92 (0,52; 1,68)	0,93 (0,12; 7,47)
RUCA vs OLA	1,96 (0,98; 4,00)	1,92 (0,19; 20,94)
RUCA vs PBO	<b>5,21 (3,27; 8,69)</b>	<b>5,23 (1,00; 27,43)</b>

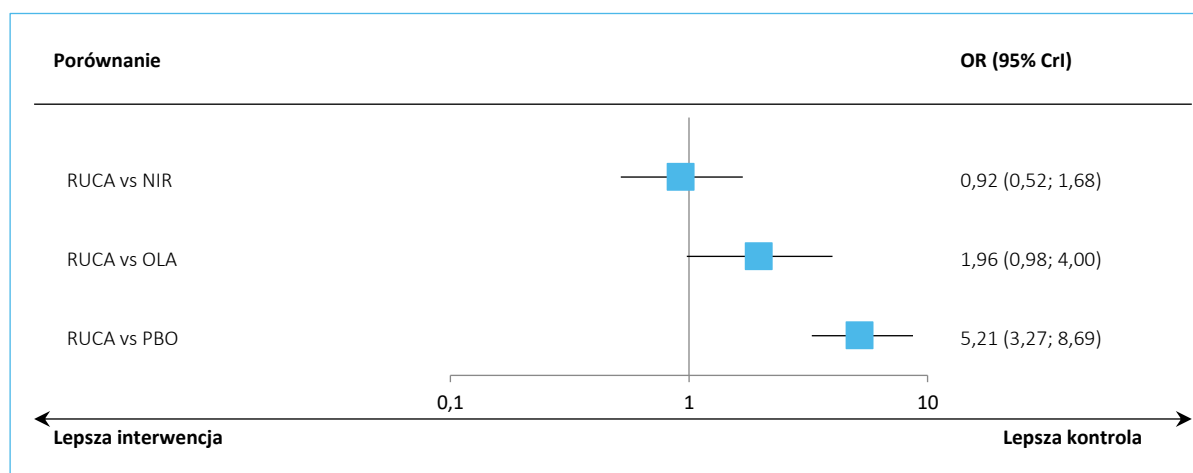
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazywały na brak znamiennej statystycznie różnicy w ryzyku występowania TEAEs  $\geq 3$  stopnia pomiędzy rukaparybem a porównywanymi interwencjami (NIR, OLA), wartości OR były równe 0,92 (95% CI: 0,52; 1,68) dla porównania RUCA vs NIR oraz 1,96 (95% CI: 0,98; 4,00) dla porównania RUCA vs OLA.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 62. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania TEAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 136. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TEAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

Ranking, model: <i>fixed</i>	1	2	3	4	SUCRA
PBO	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
OLA	0,00%	96,64%	2,99%	0,37%	65,42%
RUCA	0,00%	2,73%	57,71%	39,56%	21,05%
NIR	0,00%	0,64%	39,30%	60,06%	13,52%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały, że rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo uzyskania trzeciej pozycji w rankingu bezpieczeństwa analizowanych interwencji. Obliczona wartość parametru SUCRA dla RUCA wynosiła 21,05%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 137. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TEAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

PBO	2,66 (1,62; 4,46)	5,21 (3,27; 8,69)	5,64 (4,07; 7,92)
0,38 (0,22; 0,62)	OLA	1,96 (0,98; 4,00)	2,13 (1,14; 3,89)
0,19 (0,12; 0,31)	0,51 (0,25; 1,02)	RUCA	1,08 (0,59; 1,93)
0,18 (0,13; 0,25)	0,47 (0,26; 0,88)	0,92 (0,52; 1,68)	NIR

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.6.3 TRAEs

Dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAEs, z ang. *Treatment-Related Adverse Events*) były dostępne dla następujących badań uwzględnionych w analizie: *ATHENA-MONO* (RUCA vs PBO), *PRIMA* (NIR vs PBO) oraz *PRIME* (NIR vs PBO). Pozwoliło to na ocenę częstości występowania TRAEs podczas leczenia RUCA w porównania do terapii NIR. W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba oraz odsetek chorych) wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 138. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>EPAR 2023</i>	RUCA	PBO	391	425	92,0%	75	110	68,2%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	160	169	94,7%	175	244	71,7%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	249	255	97,6%	111	129	86,0%

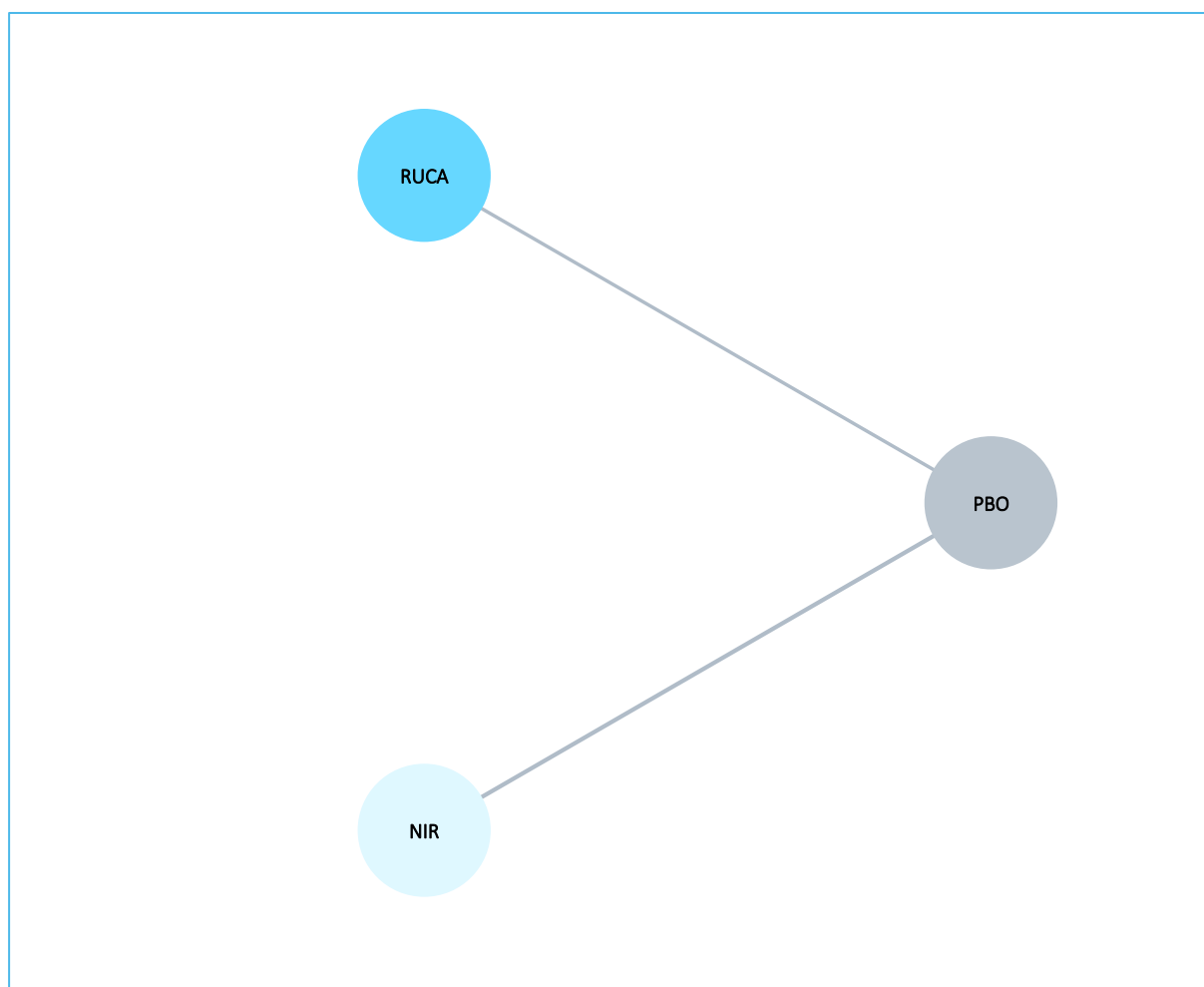
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W analizowanych badaniach, odsetki chorych leczonych inhibitorem PARP, u których odnotowano występowanie  $\geq 1$  AE związanego ze stosowanym leczeniem wynosiło od 92,0% w badaniu *ATHENA-MONO* do 97,6% w badaniu *PRIME*. Wśród pacjentek stosujących placebo, występowanie TRAEs obserwowano u od 68,2% do 86,0% chorych.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia TRAEs (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR.



Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (9,987vs 11,022).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



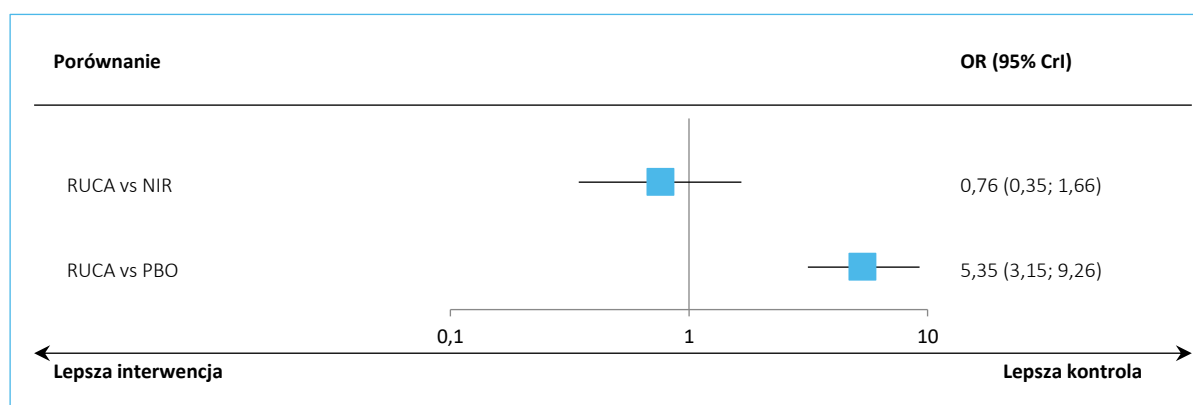
Tabela 139. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 9,987	Model random DIC = 11,022
RUCA vs NIR	0,76 (0,35; 1,66)	0,78 (0,07; 9,28)
RUCA vs PBO	<b>5,35 (3,15; 9,26)</b>	5,39 (0,75; 40,18)

W ocenie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rukaparybem a niraparybem w zakresie ocenianego punktu końcowego, wartość OR wynosiła 0,76 (95% CI: 0,35; 1,66).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 64. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR; model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 140. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
PBO	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
RUCA	0,00%	75,84%	24,16%	37,92%
NIR	0,00%	24,16%	75,84%	12,08%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W analizie ryzyka występowania TRAEs, rukaparyb miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania drugiego miejsca w rankingu bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Wartość parametru SUCRA dla RUCA wyniosła 37,92%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 141. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR; model *fixed*.

PBO	5,35 (3,15; 9,26)	7,01 (4,12; 12,77)
0,19 (0,11; 0,32)	RUCA	1,31 (0,60; 2,90)
0,14 (0,08; 0,24)	0,76 (0,35; 1,66)	NIR

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

#### 6.6.4 TRAEs $\geq 3$ stopnia

W ramach analizy bezpieczeństwa ocenianej interwencji, autorzy badania *ATHENA-MONO* (RUCA vs PBO) oceniali częstość występowania zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, uznanych za związane ze stosowanym leczeniem. Odpowiednie dane, pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego, odnaleziono w publikacjach prezentujących wyniki badań *PRIMA* oraz *PRIME* (ze strony badania *SOLO1* [OLA vs PBO] takie dane nie były dostępne). W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba i odsetek chorych, u których odnotowano występowanie TRAEs  $\geq 3$  stopnia) wykorzystane w obliczeniach.

Tabela 142. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania TRAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>EPAR 2023</i>	RUCA	PBO	208	425	48,9%	5	110	4,5%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	91	169	53,8%	21	244	8,6%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	125	255	49,0%	9	129	7,0%

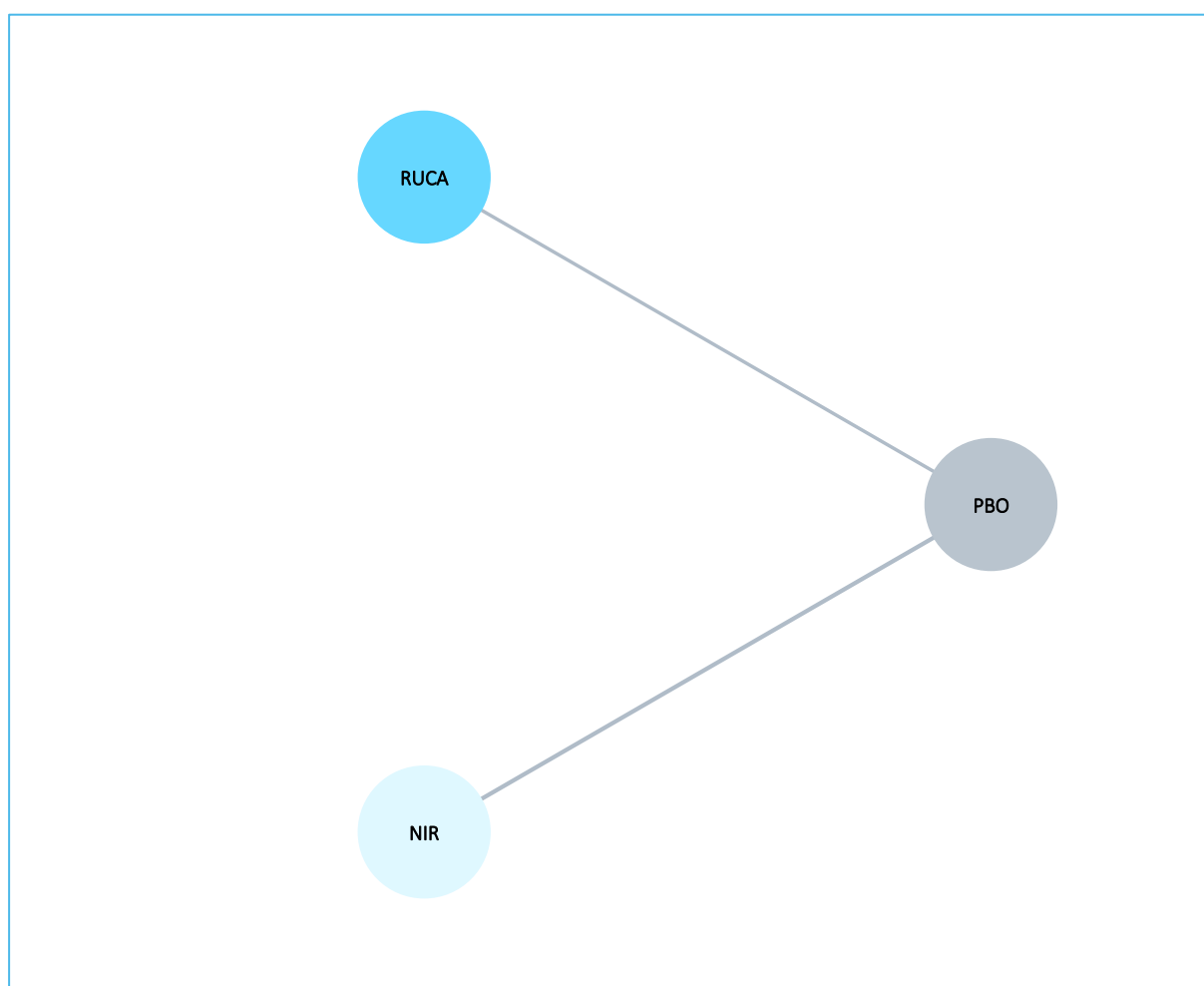
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W badaniach uwzględnionych w analizie, odsetki chorych włączonych do grup interwencji, u których odnotowano wystąpienie  $\geq 1$  zdarzenia niepożądanego  $\geq 3$  stopnia, uznanego jako związane ze stosowanym leczeniem wynosiły od 48,9% w badaniu *ATHENA-MONO* do 53,8% w badaniu *PRIMA*. W odpowiednich grupach kontrolnych, wśród pacjentek stosujących placebo, TRAEs  $\geq 3$  stopnia nasilenia obserwowano u kilku procent chorych.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia TRAEs  $\geq 3$  stopnia (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania TRAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR.



#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (10,141 vs 11,616).

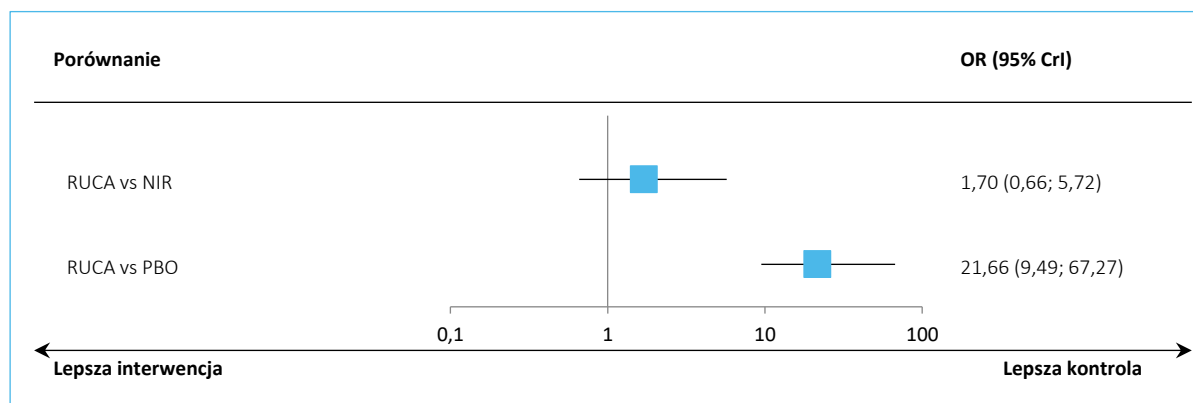
Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TRAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 10,141	Model random DIC = 11,616
RUCA vs NIR	1,70 (0,66; 5,72)	1,81 (0,05; 57,51)
RUCA vs PBO	<b>21,66 (9,49; 67,27)</b>	<b>23,21 (1,37; 404,03)</b>

W przeprowadzonym porównaniu RUCA vs NIR nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania TRAEs  $\geq 3$  stopnia pomiędzy analizowanymi interwencjami, wartość OR wynosiła 1,70 (95% CI: 0,66; 5,72).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 66. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania TRAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR; model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 144. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TRAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	SUCRA
PBO	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
NIR	0,00%	85,63%	14,37%	42,81%
RUCA	0,00%	14,37%	85,63%	7,19%

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazywały, że, dla ocenianego punktu końcowego, rukaparyb miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania trzeciego miejsca w rankingu bezpieczeństwa. Wartość parametru SUCRA dla RUCA wyniosła 7,19%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 145. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TRAEs  $\geq 3$  stopnia: RUCA vs PBO, NIR; model *fixed*.

PBO	12,75 (8,40; 20,02)	21,66 (9,49; 67,27)
0,08 (0,05; 0,12)	NIR	1,70 (0,66; 5,72)
0,05 (0,01; 0,11)	0,59 (0,17; 1,52)	RUCA

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.6.5 SAEs

Ciężkie (*serious*) AE jest definiowane jako zdarzenie powodujące zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu; lub innym istotnym klinicznie zdarzeniem medycznym. Zarówno w badaniu *ATHENA-MONO* (RUCA vs PBO), jak i w badaniach dla komparatorów: *PRIMA* (NIR vs PBO), *PRIME* (NIR vs PBO), *SOLO1* (OLA vs PBO) oceniano częstość występowania ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych. W poniższej tabeli przedstawiono dane wejściowe (liczba i odsetek chorych), które wykorzystano w obliczeniach.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 146. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>EPAR 2023</i>	RUCA	PBO	90	425	21,2%	7	110	6,4%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	56	169	33,1%	39	244	16,0%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	48	255	18,8%	11	129	8,5%
<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA	PBO	55*	260	21,2%	18*	130	13,8%

\* Obliczono na podstawie dostępnych danych.

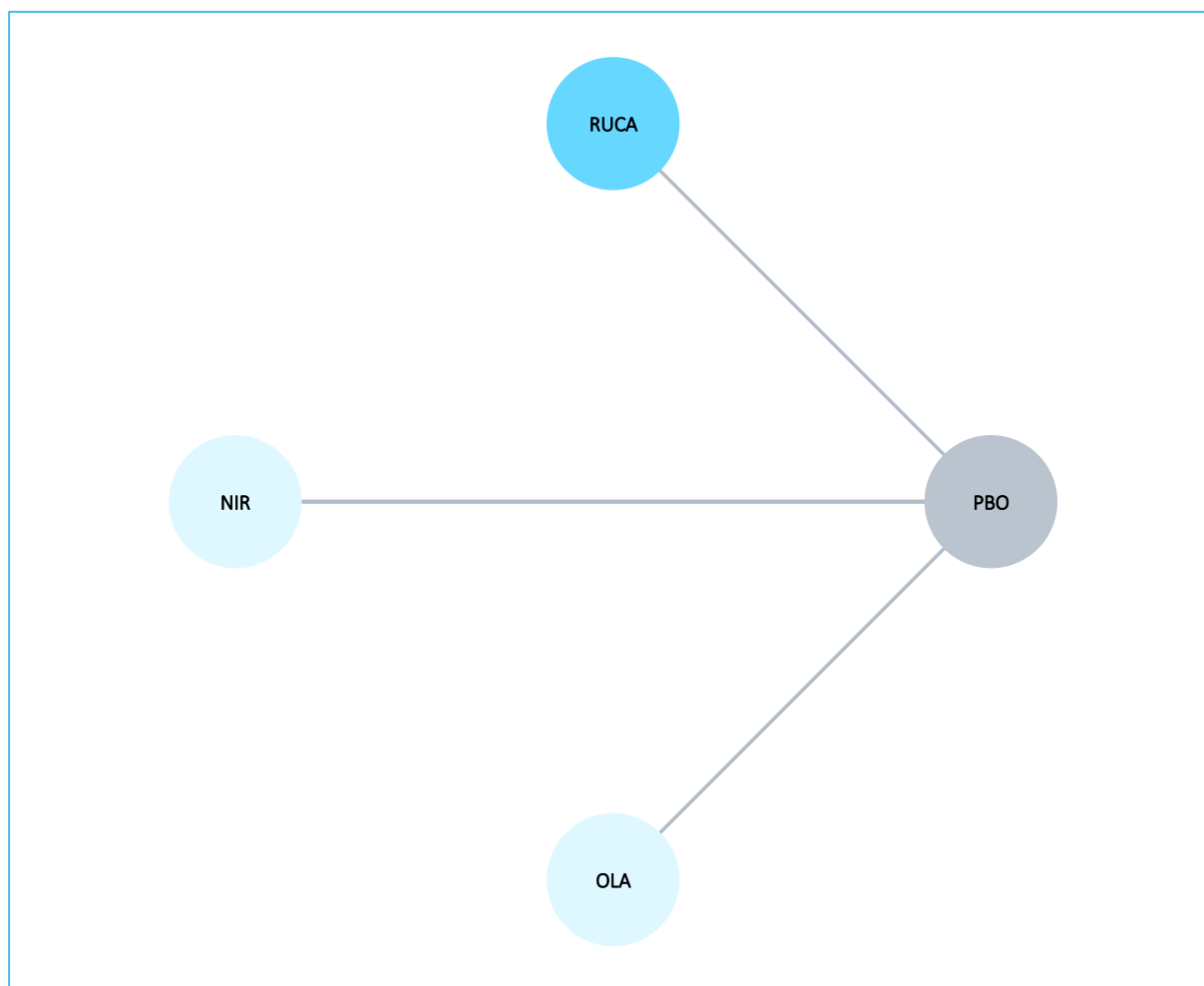
W badaniach uwzględnionych w analizie odsetki pacjentek włączonych do grup interwencji, leczonych inhibitorem PARP, u których obserwowano występowanie ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych wynosiły od 18,8% w badaniu *PRIME* do 33,1% chorych w badaniu *PRIMA*. W odpowiednich grupach kontrolnych występowanie SAEs obserwowano u od 6,4% (*ATHENA-MONO*) do 16,0% (*PRIMA*) chorych stosujących placebo.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA.



Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (14,013 vs 15,308).

Tabela 147. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 14,013	Model random DIC = 15,308
RUCA vs NIR	1,56 (0,68; 4,09)	1,58 (0,27; 9,93)
RUCA vs OLA	2,39 (0,93; 6,77)	2,39 (0,34; 19,88)
RUCA vs PBO	<b>3,99 (1,94; 9,72)</b>	4,07 (0,94; 19,04)

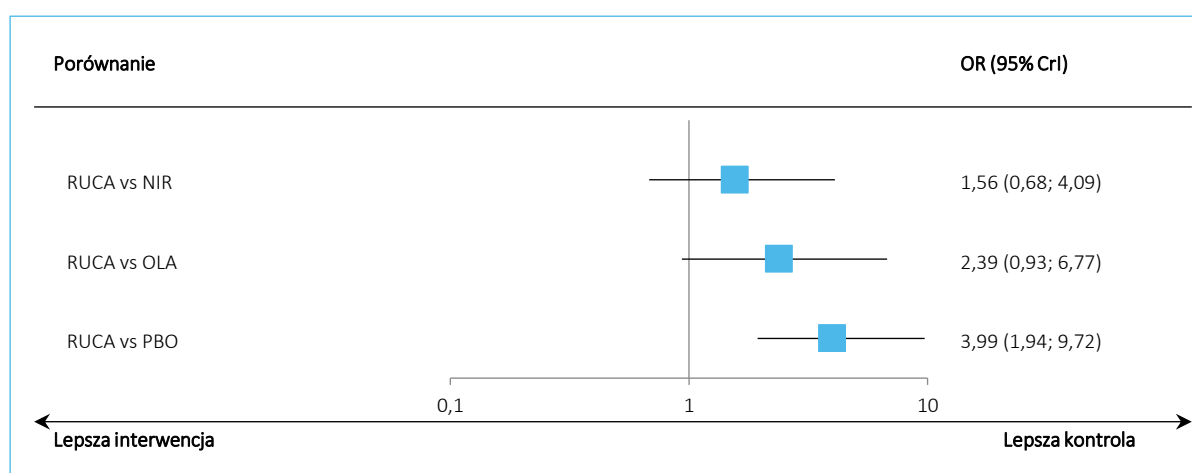
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, porównującej ryzyko występowania ciężkich AEs podczas stosowania rukaparybu w porównaniu do terapii innymi inhibitorami PARP (niraparyb, olaparyb), wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (RUCA vs NIR, RUCA vs OLA) w zakresie ocenianego punktu końcowego, wartości OR wynosiły odpowiednio: 1,56 (95% CI: 0,68; 4,09) oraz 2,39 (95% CI: 0,93; 6,77).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 68. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 148. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

Ranking, model: <i>fixed</i>	1	2	3	4	SUCRA
PBO	96,24%	3,76%	0,00%	0,00%	98,75%
OLA	3,76%	82,76%	11,63%	1,84%	62,82%
NIR	0,00%	10,93%	74,59%	14,48%	32,15%
RUCA	0,00%	2,54%	13,78%	83,68%	6,29%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Wyniki przeprowadzonej metaanalizy, oceniającej ryzyko występowania SAEs, wskazywały, że rukaparyb miał najwyższe prawdopodobieństwa zajęcia czwartego miejsca w rankingu bezpieczeństwa. Obliczona wartość parametru SUCRA była równa 6,29%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 149. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

<b>PBO</b>	1,68 (0,95; 3,05)	<b>2,58 (1,76; 3,85)</b>	<b>3,99 (1,94; 9,72)</b>
0,59 (0,33; 1,05)	<b>OLA</b>	1,53 (0,76; 3,07)	2,39 (0,93; 6,77)
<b>0,39 (0,26; 0,57)</b>	0,65 (0,33; 1,32)	<b>NIR</b>	1,56 (0,68; 4,09)
<b>0,25 (0,10; 0,52)</b>	0,42 (0,15; 1,07)	0,64 (0,24; 1,47)	<b>RUCA</b>

**Legenda:**

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.6.6 SAEs związane z leczeniem

Zarówno w badaniu *ATHENA-MONO* (RUCA vs PBO), jak i w badaniach dla komparatorów: *PRIMA* (NIR vs PBO), *PRIMA* (NIR vs PBO), *SOLO1* (OLA vs PBO) oceniano częstość występowania SAEs związanych z leczeniem, co pozwoliło na przeprowadzenie następujących porównań pośrednich dla ocenianego punktu końcowego: RUCA vs NIR oraz RUCA vs OLA. Dane wejściowe (liczba i odsetek chorych) wykorzystane w obliczeniach przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 150. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>EPAR 2023</i>	RUCA	PBO	34	425	8,0%	1	110	0,9%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	40	169	23,7%	8	244	3,3%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	38	255	14,9%	5	129	3,9%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>SOLO1</i>	<i>Banerjee 2021</i>	OLA	PBO	27	260	10%	2	130	2%

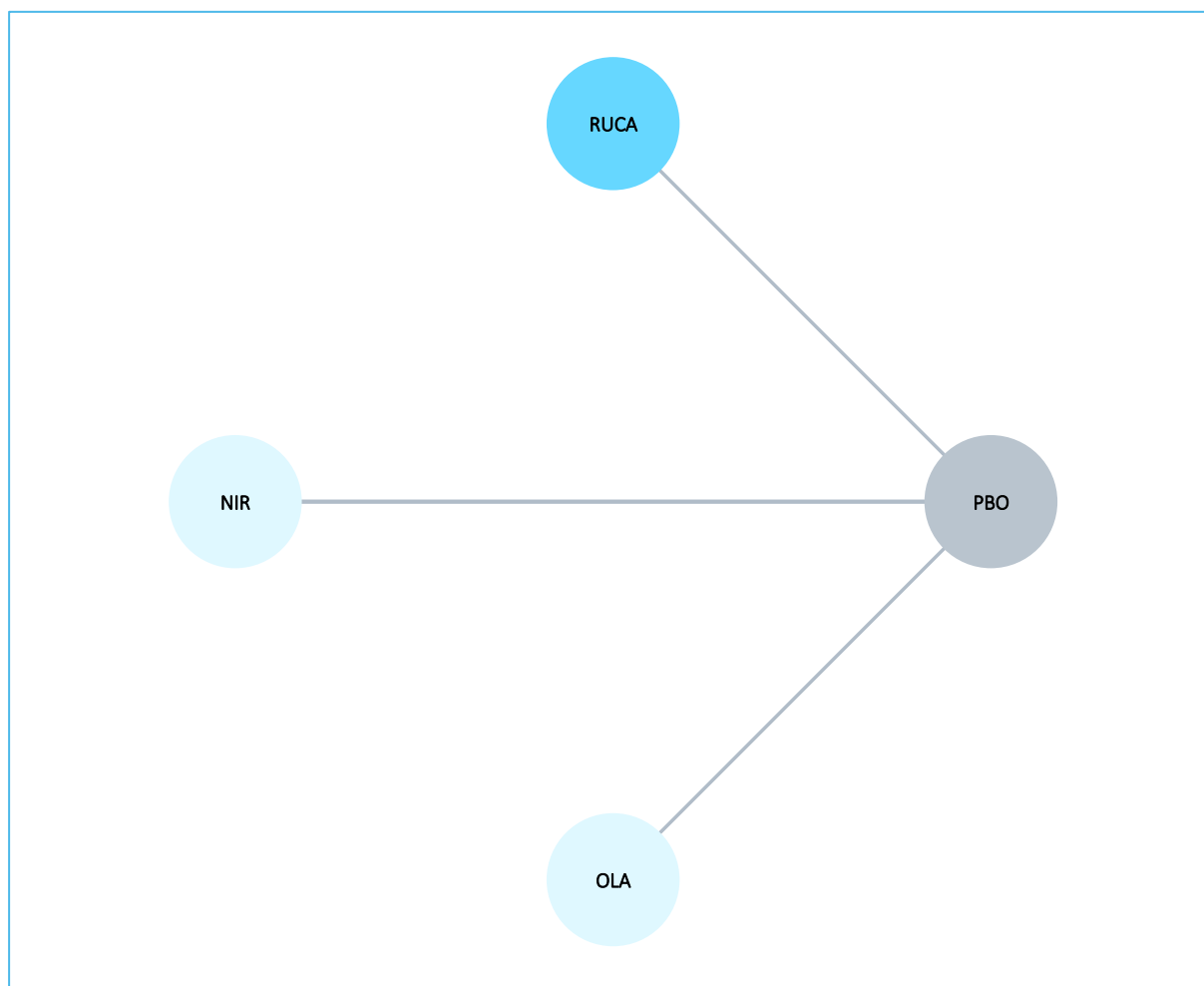
W grupach interwencji, odsetki chorych, u których odnotowano wystąpienie  $\geq 1$  ciężkiego zdarzenia niepożądanego, związanego z leczeniem, wynosiły od 8,0% w grupie pacjentek leczonych RUCa w badaniu *ATHENA-MONO* do 23,7% w grupie NIR w badaniu *PRIMA*. Autorzy badania *SOLO1* podali, że najczęściej obserwowanym SAEs związanym z leczeniem olaparybem była niedokrwistość. W odpowiednich grupach kontrolnych (placebo), odsetki chorych, u których odnotowano występowanie SAEs związanych z leczeniem wynosiły kilka procent.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia SAEs związanych z leczeniem (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.



Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (15,962 vs 16,274).

Tabela 151. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 15,962	Model random DIC = 16,274
RUCA vs NIR	1,69 (0,26; 41,42)	2,00 (0,06; 98,60)
RUCA vs OLA	1,41 (0,10; 41,82)	1,56 (0,02; 133,01)
RUCA vs PBO	<b>12,09 (2,19; 294,05)</b>	13,48 (0,71; 445,96)

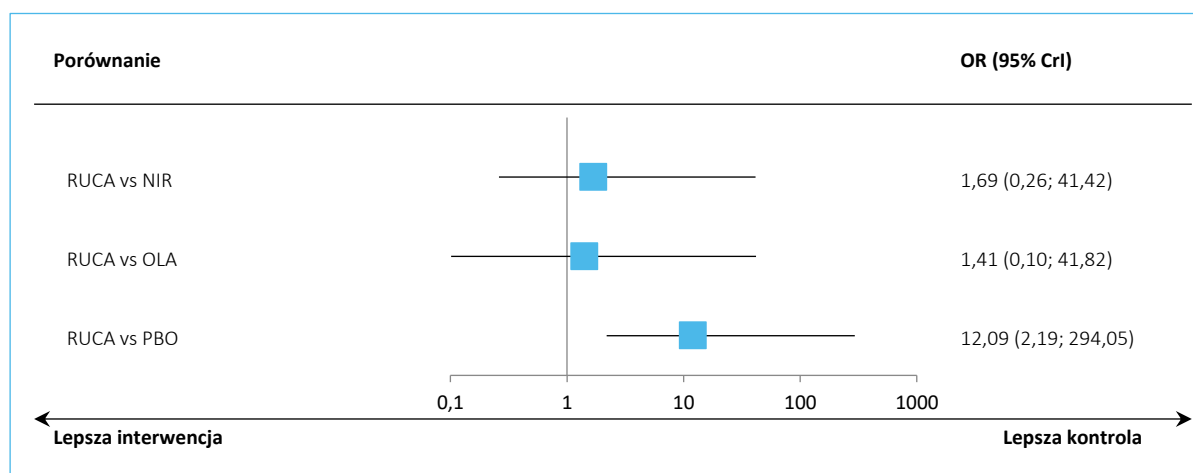
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, w której porównywano RUCA vs NIR oraz RUCA vs OLA wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie ryzyka występowania SAEs związanych z leczeniem, wartości OR wynosiły odpowiednio: 1,69 (95% CI: 0,26; 41,42) oraz 1,41 (95% CI: 0,10; 41,82).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 152. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

Ranking, model: fixed	1	2	3	4	SUCRA
PBO	99,94%	0,06%	0,00%	0,00%	99,98%
NIR	0,00%	41,99%	43,52%	14,49%	42,50%
OLA	0,01%	33,31%	34,08%	32,61%	33,57%
RUCA	0,05%	24,64%	22,40%	52,90%	23,95%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo zajęcia czwartego miejsca w rankingu bezpieczeństwa analizowanych leków, dla ocenianego punktu końcowego. Obliczona wartość SUCRA dla RUCA wynosiła 23,95%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 153. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

PBO	7,24 (3,98; 14,22)	8,77 (2,39; 64,03)	12,09 (2,19; 294,05)
0,14 (0,07; 0,25)	NIR	1,22 (0,28; 9,39)	1,69 (0,26; 41,42)
0,11 (0,02; 0,42)	0,82 (0,11; 3,61)	OLA	1,41 (0,10; 41,82)
0,08 (0,00; 0,46)	0,59 (0,02; 3,83)	0,71 (0,02; 9,85)	RUCA
<b>Legenda:</b>			
kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

### 6.6.7 AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia

W badaniu *ATHENA-MONO* dopuszczano czasowe wstrzymanie leczenia rukaparybem lub dopasowanym placebo w sytuacji występowania następujących zdarzeń niepożądanych: toksyczność hematologiczna 3-4 stopnia, związana z leczeniem; toksyczność niehematologiczna 3-4 stopnia, związana z leczeniem (z wyjątkiem łysienia, nudności, wymiotów lub biegunki odpowiednio kontrolowanych leczeniem). Ponadto, możliwe było czasowe wstrzymanie terapii w innych sytuacjach, w zależności od oceny klinicznej badacza (w tym: AEs 2 stopnia, niekontrolowane pomimo stosowania dodatkowych leków i/lub leczenia wspomagającego; nowe lub nasilające się niewyjaśnione objawy płucne sugerujące zapalenie płuc). Czasowe przerwanie leczenia z powodu nieakceptowalnej toksyczności było dozwolone także w pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie (*PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*). Szczegółowe informacje dotyczące zasad czasowego przerywania terapii opisano w załącznikach przedstawiających charakterystykę badań *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek chorych, u których odnotowano AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia) przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 154. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA	PBO	258	425	60,7%	22	110	20,0%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	123	169	72,8%	51	244	20,9%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	160	255	62,7%	25	129	19,4%
<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA	PBO	137	260	52,7%	22	130	16,9%

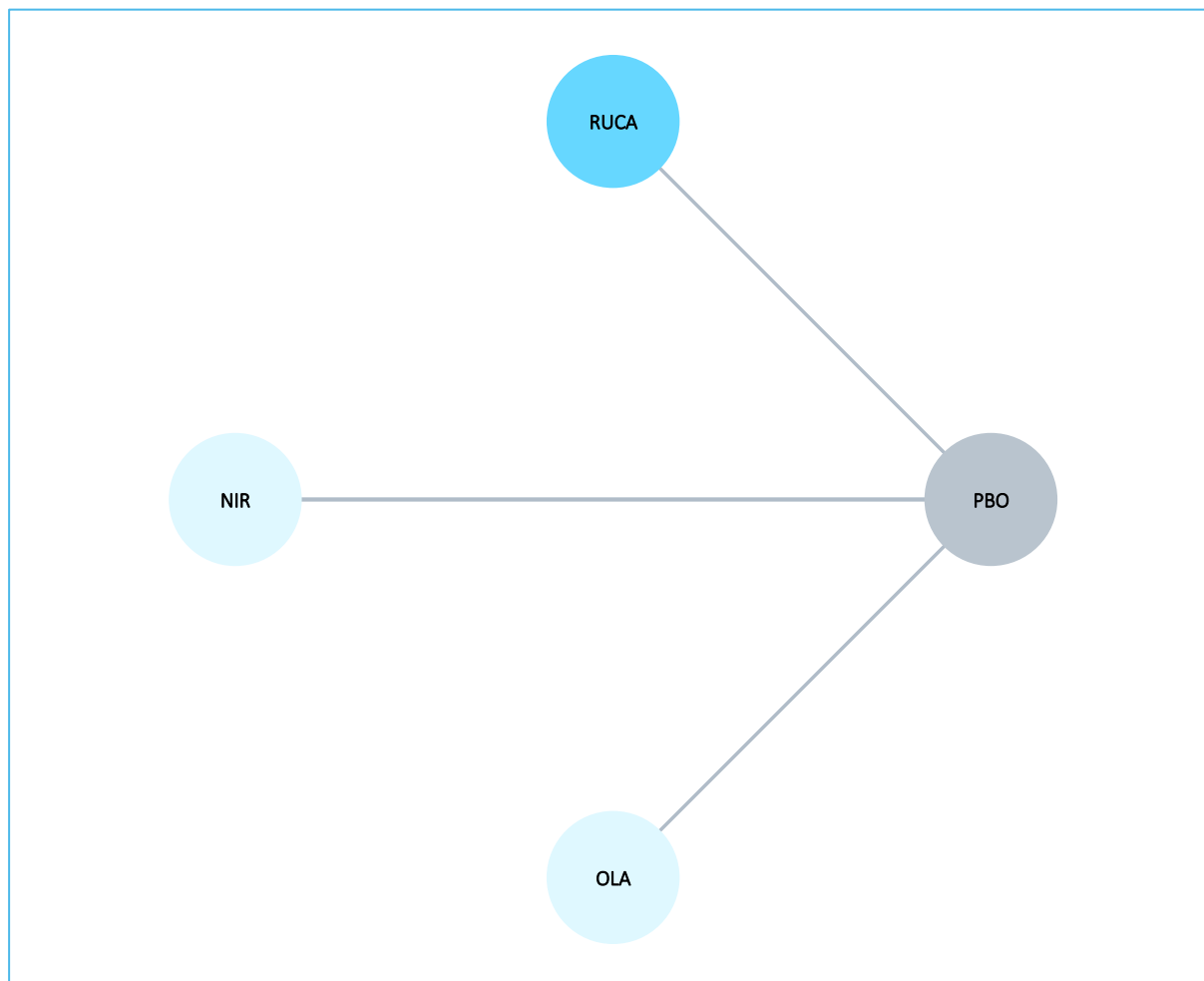
W badaniu *ATHENA-MONO*, czasowe przerwanie terapii rukaparybem z powodu AEs odnotowano u 60,7% pacjentek w grupie interwencji. Do AEs najczęściej prowadzących do przerwania leczenia należały zdarzenia niepożądane hematologiczne (niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość), zaburzenia przewodu pokarmowego oraz astenia/zmęczenie. W pozostałych analizowanych badaniach odsetki chorych wymagających czasowego przerwania terapii inhibitorem PARP z powodu AEs wynosiły od 52,7% (badanie *SOLO1*) do 72,8% (badanie *PRIMA*), nie podano szczegółowych informacji na temat rodzaju zdarzeń prowadzących najczęściej do czasowego wstrzymania leczenia. Z kolei, w grupach kontrolnych analizowanych badań, odsetki chorych stosujących placebo, u których czasowo przerwano stosowane leczenie z powodu AEs wynosił od 16,9% do 20,9%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.



Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (15,114 vs 15,794).

Tabela 155. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 15,114	Model random DIC = 15,794
RUCA vs NIR	0,72 (0,40; 1,33)	0,72 (0,04; 12,78)
RUCA vs OLA	1,14 (0,54; 2,35)	1,10 (0,04; 31,51)
RUCA vs PBO	<b>6,29 (3,85; 10,54)</b>	6,20 (0,59; 64,62)

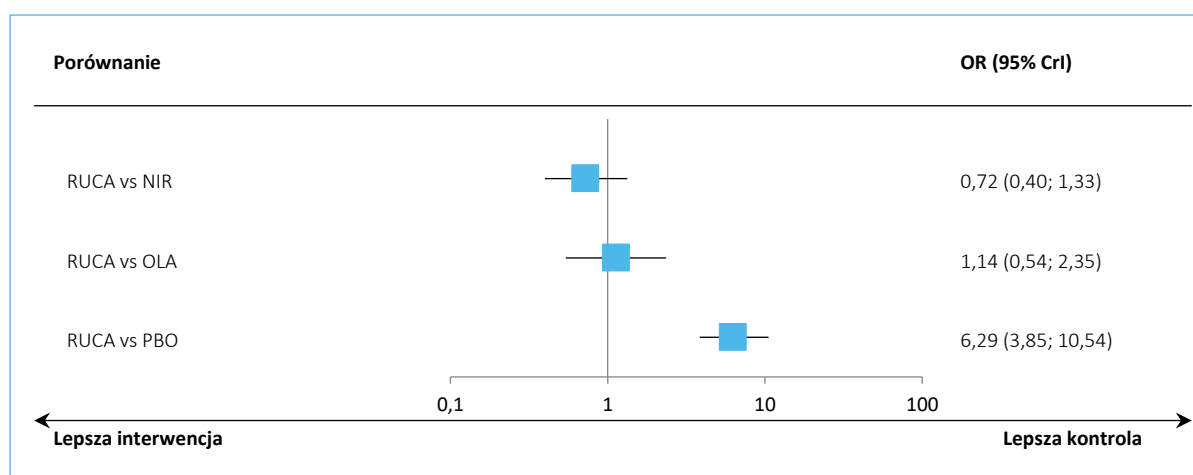
#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, w której oceniano ryzyko występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania terapii dla RUCA w porównaniu do NIR oraz OLA, wskazywały na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego, wartości OR wynosiły 0,72 (95% CI: 0,40; 1,33) dla porównania RUCA vs NIR oraz 1,14 (95% CI: 0,54; 2,35) dla porównania RUCA vs OLA.

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 72. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 156. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

Ranking, model: <i>fixed</i>	1	2	3	4	SUCRA
PBO	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
OLA	0,00%	61,87%	31,32%	6,81%	51,69%
RUCA	0,00%	35,74%	50,13%	14,13%	40,54%
NIR	0,00%	2,39%	18,55%	79,06%	7,77%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazywały, że rukaparyb miał najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania trzeciego miejsca w rankingu bezpieczeństwa leków, dla ocenianego punktu końcowego. Wartość parametru SUCRA dla RUCA wyniosła 40,54%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 157. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

PBO	5,57 (3,35; 9,44)	6,29 (3,85; 10,54)	8,66 (6,20; 12,32)
0,18 (0,11; 0,30)	OLA	1,14 (0,54; 2,35)	1,56 (0,83; 2,88)
0,16 (0,09; 0,26)	0,88 (0,42; 1,85)	RUCA	1,38 (0,75; 2,51)
0,12 (0,08; 0,16)	0,64 (0,35; 1,20)	0,72 (0,40; 1,33)	NIR
<b>Legenda:</b>			
kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

### 6.6.8 AEs prowadzące do redukcji dawki

W badaniu *ATHENA-MONO* dopuszczano stopniową redukcję stosowanej dawki leku doustnego, tj. rukaparybu lub dopasowanego placebo, w przypadku występowania zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia lub AEs 2 stopnia, które nie były odpowiednio kontrolowane za pomocą dodatkowych leków i/lub leczenia wspomagającego. W pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie również dozwolona była modyfikacja dawkowania stosowanego leku w sytuacji występowania nieakceptowalnej toksyczności, redukcja dawki leku powinna odbywać się stopniowo, zgodnie z zasadami określonymi w odpowiednim protokole badania.

W tabeli poniżej przedstawiono dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek chorych, u których odnotowano zdarzenie).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 158. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA	PBO	210	425	49,4%	9	110	8,2%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	106	169	62,7%	23	244	9,4%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	103 <sup>^</sup>	255	40,4%	8 <sup>^</sup>	129	6,2%
<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA	PBO	75	260	28,8%	4	130	3,1%

<sup>^</sup> obejmuje zarówno przypadki bezpośredniej redukcji dawki leku, jak i stosowania leku z redukowanej dawce, następującego po czasowym przerwaniu leczenia.

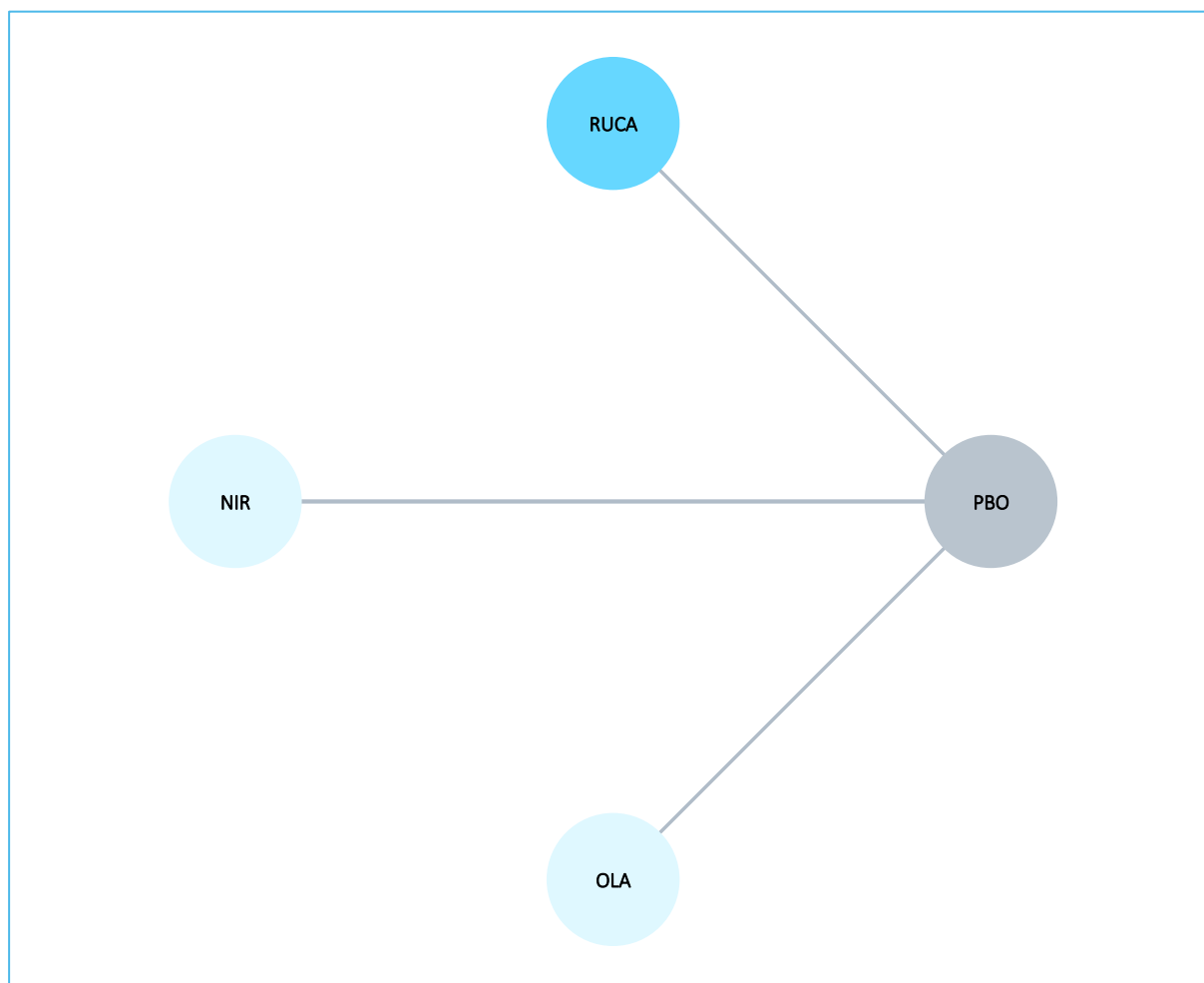
W badaniu *ATHENA-MONO* zmniejszenia stosowanej dawki rukaparybu z powodu występujących zdarzeń niepożądanych wymagało 49,4% chorych. Najczęściej redukcja dawkowania następowała z powodu toksyczności hematologicznej, przede wszystkim z powodu niedokrwistości. W pozostałych analizowanych badaniach odsetki pacjentek, u których odnotowano występowanie AEs prowadzących do redukcji stosowanej dawki inhibitora PARP były równe od 28,8% (badanie *SOLO1*) do 62,7% (badanie *PRIMA*). W grupach kontrolnych ocenianych badań występowanie AEs prowadzących do redukcji stosowanej dawki leku odnotowano jedynie u kilku procent chorych, jednak należy zauważyć, że interwencją stosowaną w tych grupach było placebo, dopasowane do RUCA, NIR lub OLA.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do redukcji dawki (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 73. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA.



Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów stałych (*fixed*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (15,183 vs 15,996).

Tabela 159. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	<u>Model fixed</u> DIC = 15,183	Model random DIC = 15,996
RUCA vs NIR	0,81 (0,35; 2,06)	0,84 (0,03; 24,51)
RUCA vs OLA	0,84 (0,20; 2,91)	0,80 (0,01; 40,22)
RUCA vs PBO	<b>11,52 (5,80; 26,11)</b>	11,56 (0,68; 178,66)

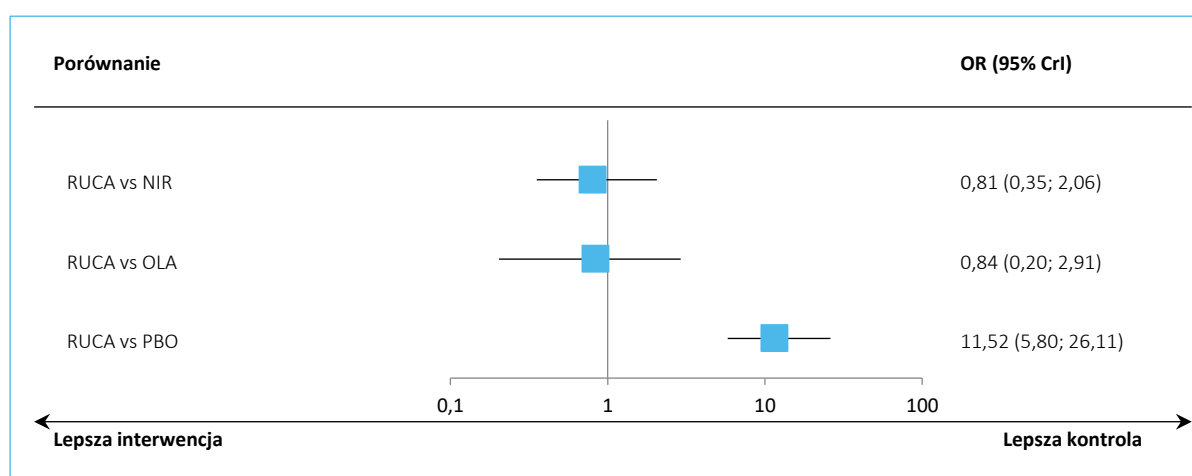
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W przeprowadzonych analizach, oceniających ryzyko występowania AEs prowadzących do redukcji dawki leku podczas terapii rukaparybem w porównaniu do leczenia innymi inhibitorami PARP (NIR, OLA) nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego, wartości OR dla porównań RUCA vs NIR oraz RUCA vs OLA były równe odpowiednio 0,81 (95% CI: 0,35; 2,06) oraz 0,84 (95% CI: 0,20; 2,91).

Wyniki uzyskane w modelu *fixed* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 74. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 160. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki leku: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

Ranking, model: <i>fixed</i>	1	2	3	4	SUCRA
PBO	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
RUCA	0,00%	49,06%	31,04%	19,91%	43,05%
OLA	0,00%	33,22%	25,32%	41,45%	30,59%
NIR	0,00%	17,72%	43,64%	38,64%	26,36%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Rukaparyb miał najwyższe prawdopodobieństwo zajęcia drugiego miejsca w rankingu bezpieczeństwa ocenianych interwencji, w zakresie ocenianego punktu końcowego. Obliczona wartość SUCRA dla RUCA wynosiła 43,05%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 161. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *fixed*.

PBO	11,52 (5,80; 26,11)	13,80 (5,39; 48,10)	14,27 (9,32; 22,57)
0,09 (0,04; 0,17)	RUCA	1,19 (0,34; 4,91)	1,24 (0,49; 2,82)
0,07 (0,02; 0,19)	0,84 (0,20; 2,91)	OLA	1,03 (0,28; 2,97)
0,07 (0,04; 0,11)	0,81 (0,35; 2,06)	0,97 (0,34; 3,59)	NIR
<b>Legenda:</b>			
kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy

### 6.6.9 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

Zgodnie z protokołem badania *ATHENA-MONO*, podawanie rukaparybu lub dopasowanego placebo należało zakończyć, jeśli AEs związane z leczeniem utrzymywały się pomimo redukcji dawki leku do najniższej dopuszczalnej lub jeśli podawanie leku zostało przerwane na > 14 kolejnych dni z powodu toksyczności (dopuszczalne były opóźnienia >14 dni za zgodą monitora medycznego). Stosowanie leku należało zakończyć również w przypadku potwierdzonego MDS, AML lub jakiegokolwiek AEs stwarzającego znaczne ryzyko kliniczne dla uczestnika w przypadku kontynuacji terapii. Zakończenie leczenia z powodu występowania zdarzeń niepożądanych dopuszczano także w pozostałych badaniach uwzględnionych w analizie. W badaniach *PRIMA* i *PRIME* zakończenie terapii następowało w następujących sytuacjach: występowanie związanych z leczeniem AEs 3-4 stopnia, które nie ustąpiły w ciągu 28 dni pomimo przerwania leczenia, AEs 3-4 stopnia nawracające pomimo stosowania minimalnej dawki leku, występowanie zdarzeń niepożądanych hematologicznych (definiowanych przez odpowiednie parametry przekraczające normy określone w protokole badania) pomimo przerwania leczenia na  $\geq 28$  dni i/lub stosowania minimalnej dawki leku. W badaniu *SOLO1* również wymagano zakończenia leczenia w sytuacji

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

występowania nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych oraz w przypadku MDS/AML. Szczegółowe zasady dotyczące zakończenia leczenia w razie występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w załącznikach przedstawiających charakterystykę badań *ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*.

Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach (liczbę oraz odsetek chorych) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 162. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA	PBO	50	425	11,8%	6	110	5,5%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	26	169	15,4%	7	244	2,9%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	17	255	6,7%	7	129	5,4%
<i>SOLO1</i>	<i>DiSilvestro 2023</i>	OLA	PBO	31	260	11,9%	4	130	3,1%

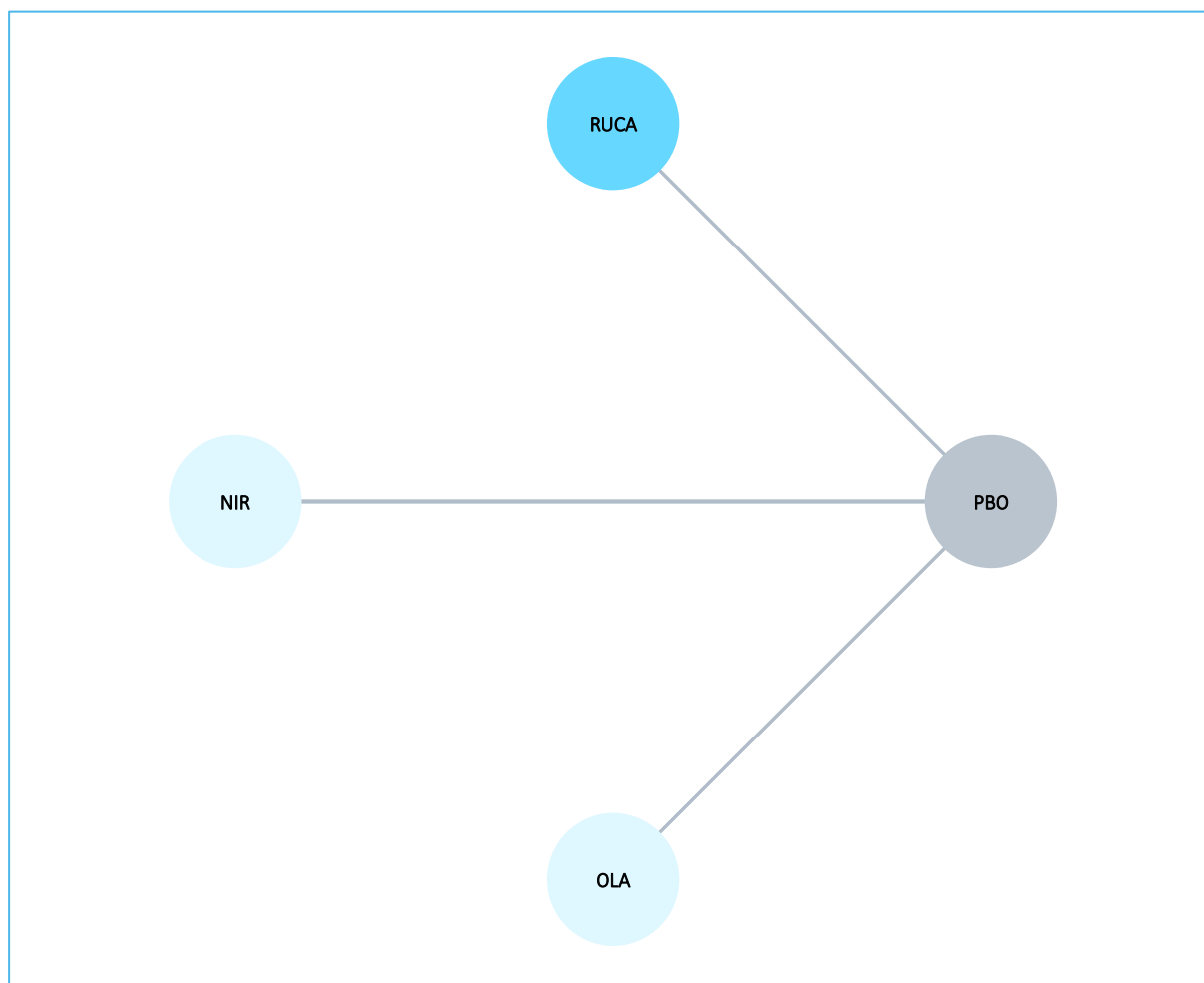
We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie, większość zdarzeń niepożądanych występujących podczas terapii inhibitorami PARP była dobrze kontrolowana, w razie konieczności wystarczające było zmniejszenie stosowanej dawki leku lub czasowe przerwaniu leczenia. Odsetki pacjentek włączonych do grup interwencji analizowanych badań, które zakończyły leczenie z powodu AEs były stosunkowo niskie i wynosiły od 6,7% chorych leczonych NIR w badaniu *PRIME* do 15,4% leczonych NIR w badaniu *PRIMA*. W badaniu *ATHENA-MONO* zdarzeniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia rucaparybem były: niedokrwistość, astenia/zmęczenie i nudności. W ocenianych badaniach odsetki pacjentek stosujących placebo, które zakończyły leczenie z powodu AEs wynosiły od 2,9% do 5,5%.

Poniższy wykres przedstawia sieć zależności, jaką tworzyły interwencje ocenione w każdym z analizowanych badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim ryzyka wystąpienia AEs prowadzących do zakończenia leczenia (grubość łącznika odpowiada liczebności populacji poddanej ocenie).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 75. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.



Wyniki porównania pośredniego RUCA z komparatorami uwzględnionymi w ocenie podsumowano w tabeli poniżej. W obliczeniach przyjęto model efektów losowych (*random*) jako lepiej dopasowujący analizowane dane, z uwagi na mniejszą wartość parametru DIC dla tego modelu (16,844 vs 20,484).

Tabela 163. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Porównanie	Mediana OR (95% CrI)	
	Model fixed DIC = 20,484	Model random DIC = 16,844
RUCA vs NIR	0,72 (0,25; 2,21)	0,80 (0,04; 18,08)
RUCA vs OLA	0,52 (0,12; 2,08)	0,52 (0,01; 17,75)
RUCA vs PBO	<b>2,40 (1,09; 6,21)</b>	2,38 (0,21; 30,28)

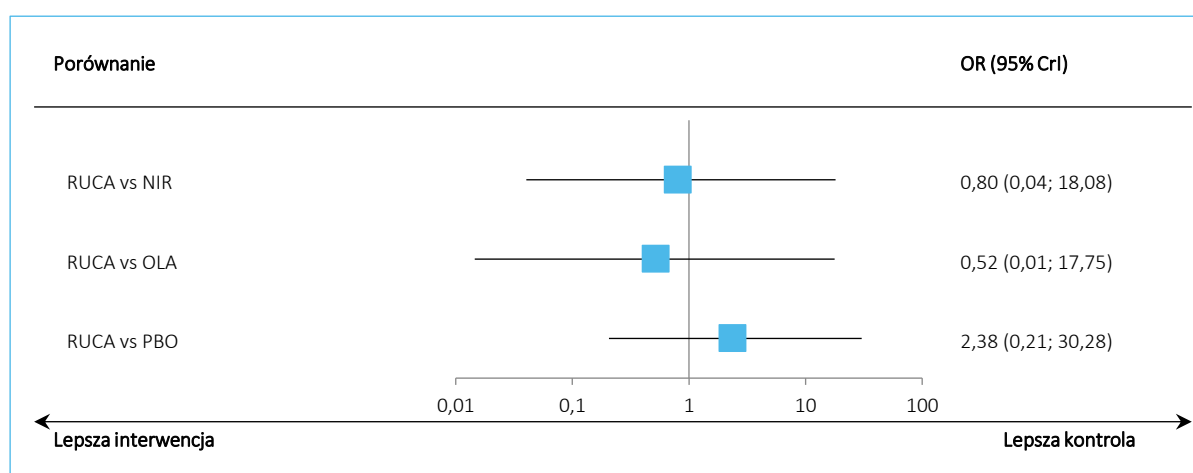
#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

W analizie ryzyka występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy rukaparybem a niraparybem w zakresie ocenianego punktu końcowego, OR = 0,80 (95% CI: 0,04; 18,08). Również, w analizie porównującej RUCA vs OLA nie odnotowano znamienych różnic w ryzyku występowania zdarzeń niepożądanych wymagających trwałego zakończenia terapii pomiędzy analizowanymi interwencjami, OR = 0,52 (95% CI: 0,01; 17,75).

Wyniki uzyskane w modelu *random* podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *random*.



W poniższej tabeli przedstawiono ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Dla każdego leku podano prawdopodobieństwo zajęcia określonego miejsca w rankingu. Przedstawiono także wartość oszacowanego wskaźnika SUCRA, wyrażającego prawdopodobieństwo, że dana interwencja jest najlepsza w odniesieniu do ocenianego punktu końcowego. W tabeli interwencje uszeregowano zgodnie z malejącym poziomem bezpieczeństwa.

Tabela 164. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *random*.

Ranking, model: random	1	2	3	4	SUCRA
PBO	67,22%	27,25%	5,13%	0,41%	87,09%
RUCA	18,09%	30,34%	28,27%	23,30%	47,74%
NIR	7,00%	27,12%	40,36%	25,52%	38,53%
OLA	7,69%	15,29%	26,25%	50,77%	26,63%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazywały, że rukaparyb miał największe prawdopodobieństwo zajęcia drugiego miejsca w rankingu bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Obliczona wartość SUCRA dla rukaparybu wynosiła 47,74%.

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie ocenianych interwencji, uszeregowanych zgodnie z malejącym rankingiem bezpieczeństwa SUCRA (tzn. mniej bezpieczne terapie znajdują się w kolumnach bardziej na prawo). Efekt prezentowany w tabeli dotyczy porównania interwencji określonej kolumną tabeli względem interwencji określonej wierszem tabeli. Wyniki wyróżniono przy pomocy kolorów odzwierciedlających istotność i kierunek efektu.

Tabela 165. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model *random*.

<b>PBO</b>	2,38 (0,21; 30,28)	3,03 (0,51; 17,03)	4,65 (0,38; 65,05)
0,42 (0,03; 4,85)	<b>RUCA</b>	1,24 (0,06; 24,81)	1,92 (0,06; 68,71)
0,33 (0,06; 1,98)	0,80 (0,04; 18,08)	<b>NIR</b>	1,54 (0,07; 37,83)
0,22 (0,02; 2,64)	0,52 (0,01; 17,75)	0,65 (0,03; 13,76)	<b>OLA</b>

Legenda:

kolumna vs wiersz istotnie lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo lepszy	kolumna vs wiersz liczbowo gorszy	kolumna vs wiersz istotnie gorszy
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

### 6.6.10 AEs prowadzące do zgonu

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (liczba oraz odsetek chorych), odnotowanych wśród pacjentek włączonych do analizowanych badań (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*), które wykorzystano w obliczeniach własnych.

Tabela 166. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do zgonu: RUCA vs PBO, NIR, OLA.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ATHENA-MONO</i>	<i>Monk 2022</i>	RUCA	PBO	2 <sup>1</sup>	425	0,5%	0	110	0,0%
<i>PRIMA</i>	<i>González-Martín 2023</i>	NIR	PBO	2	169	1,2%	2	244	0,8%
<i>PRIME</i>	<i>Li 2023</i>	NIR	PBO	1	255	0,4%	0	129	0,0%
<i>SOLO1</i>	<i>Banerjee 2021</i>	OLA	PBO	0	260	0%	1 <sup>2</sup>	130	1%

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- 1 u jednej pacjentki: zgon z powodu zawału mięśnia sercowego i zatorowości płucnej, u jednej pacjentki – z powodu niewydolności wielonarządowej, w obu przypadkach uznano, że zdarzenie nie było związane ze stosowanym leczeniem;
- 2 u jednej pacjentki w okresie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku wystąpiło AEs prowadzące do zgonu, które uznano za niemające związku ze stosowanym leczeniem.

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie AEs prowadzące do zgonu występowały u pojedynczych pacjentek zarówno w grupach interwencji, jak i w grupach kontrolnych. Podano, że przypadki zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu obserwowane w badaniach *ATHENA-MONO* i *SOLO1* nie miały związku ze stosowanym leczeniem. Autorzy badań *PRIMA* i *PRIME* nie podali takich informacji.

Ze względu na ogólnie bardzo małe liczby zdarzeń lub brak odnotowania zdarzeń w analizowanych grupach chorych oraz bardzo szerokie i nierealistyczne przedziały wiarygodności generowane przez statystyki bayesowskie w NMA porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego (ryzyko występowania AEs prowadzących do zgonu) wykonano klasyczną metodą Buchera.

Tabela 167. Wyniki porównania pośredniego RUCA vs NIR, OLA (metoda Buchera): częstość występowania AEs prowadzących do zgonu.

Porównanie	RR (95% CI); p
<b>RUCA vs NIR</b>	
RUCA vs PBO (1 badanie)	1,30 (0,06; 26,94), p = 0,8641
NIR vs PBO (metaanaliza 2 badań)	1,47 (0,27; 7,76), p = 0,6523 <sup>^</sup>
RUCA vs NIR (porównanie pośrednie)	0,89 (0,03; 28,18), NS
<b>RUCA vs OLA</b>	
RUCA vs PBO (1 badanie)	1,30 (0,06; 26,94), p = 0,8641
OLA vs PBO (1 badanie)	0,17 (0,01; 4,08), p = 0,2725
RUCA vs OLA (porównanie pośrednie)	7,79 (0,10; 635,40), NS

<sup>^</sup> model efektów stałych (*fixed*),  $p=0,9775$ ,  $I^2=0,0\%$ .

W przeprowadzonych porównaniu pośrednim RUCA vs NIR nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w zakresie ryzyka występowania AEs prowadzących do zgonu, RR = 0,89 (95% CI: 0,03; 28,18). W analizie, w której porównywano RUCA vs OLA również nie wykazano znamienych różnic pomiędzy ocenianymi lekami w zakresie ocenianego punktu końcowego, RR = 7,79 (95% CI: 0,10; 635;40).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 6.7 Podsumowanie wyników porównania pośredniego – ocena bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo wyniki przeprowadzonych analiz porównania pośredniego. Kolorem oznaczono istotność wyniku wg klucza przedstawionego pod tabelą.

Tabela 168. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa RUCA vs NIR, OLA na podstawie metaanalizy sieciowej.

Punkt końcowy	RUCA vs	
	NIR	OLA
<b>OR (95% CrI)</b>		
TEAEs ogółem	0,41 (0,10; 1,53)	0,40 (0,08; 1,67)
TEAEs $\geq 3$ stopnia	0,92 (0,52; 1,68)	1,96 (0,98; 4,00)
TRAEs	0,76 (0,35; 1,66)	-
TRAEs $\geq 3$ stopnia	1,70 (0,66; 5,72)	-
SAEs	1,56 (0,68; 4,09)	2,39 (0,93; 6,77)
SAEs związane z leczeniem	1,69 (0,26; 41,42)	1,41 (0,10; 41,82)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	0,72 (0,40; 1,33)	1,14 (0,54; 2,35)
AEs prowadzące do redukcji dawki	0,81 (0,35; 2,06)	0,84 (0,20; 2,91)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0,80 (0,04; 18,08)	0,52 (0,01; 17,75)
<b>RR (95% CI)</b>		
AEs prowadzące do zgonu	0,89 (0,03; 28,18)	7,79 (0,10; 635,40)

**Legenda:**

RUCA istotnie lepszy	RUCA liczbowo lepszy	RUCA liczbowo gorszy	RUCA istotnie gorszy
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Rubraca z dnia 3 kwietnia 2024 roku (*ChPL Rubraca 2024*).

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całościowy profil bezpieczeństwa stosowania rukaparybu oparto na danych pochodzących od 1 594 pacjentek uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących stosowania rukaparybu w monoterapii w leczeniu nowotworów złośliwych jajnika. Mediana ekspozycji pacjentek na działanie rukaparybu wynosiła 7,4 miesiąca.

Działania niepożądane występujące u  $\geq 20\%$  pacjentek otrzymujących rukaparyb obejmowały: nudności, zmęczenie lub osłabienie, wymioty, niedokrwistość, ból brzucha, zaburzenia odczuwania smaku, podwyższenie aktywności ALAT, podwyższenie aktywności AspAT, zmniejszony apetyt, biegunkę, neutropenię i małopłytkowość. Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Działania niepożądane stopnia  $\geq 3$ . występujące u  $> 5\%$  pacjentek obejmowały niedokrwistość (25%), podwyższenia aktywności ALAT (10%), neutropenię (10%), zmęczenie lub osłabienie (9%) i małopłytkowość (7%). Jedynym poważnym działaniem niepożądanym występującym u  $> 2\%$  pacjentek była niedokrwistość (5%).

Działaniami niepożądanymi, które najczęściej powodowały zmniejszenie lub przerwanie leczenia, były niedokrwistość (23%), zmęczenie lub osłabienie (15%), nudności (14%), małopłytkowość (14%), neutropenia (10%) i podwyższenie aktywności AspAT lub ALAT (10%). Działania niepożądane prowadzące do trwałego odstawienia leczenia wystąpiły u 15% pacjentek, przy czym najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość, nudności, niedokrwistość oraz zmęczenie lub osłabienie.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w tabeli poniżej zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

< 1/10), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do < 1/100), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 169. Działania niepożądane u 1594 pacjentek uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących stosowania rukaparybu w monoterapii w leczeniu nowotworów złośliwych jajnika (*ChPL Rubraca 2023*).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania wszystkich stopni wg CTCAE	Częstość występowania w stopniu 3 i powyżej wg CTCAE
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>	Często Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa <sup>a</sup>	Często Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa <sup>a</sup>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Bardzo często Niedokrwistość <sup>b</sup> , małopłytkowość <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup> , leukopenia <sup>b</sup>	Bardzo często Niedokrwistość <sup>b</sup> , neutropenia <sup>b</sup>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Często Limfopenia <sup>b</sup> , gorączka neutropeniczna	Często Małopłytkowość <sup>b</sup> , gorączka neutropeniczna, leukopenia <sup>b</sup> , limfopenia <sup>b</sup>
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Często Nadwrażliwość <sup>c</sup>	Niezbyt często Nadwrażliwość <sup>c</sup>
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>b</sup> , hipercholesterolemia <sup>b</sup>	Często Zmniejszenie łaknienia, odwodnienie, hipercholesterolemia <sup>b</sup>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często Odwodnienie	Niezbyt często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>b</sup>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Bardzo często Zaburzenia smaku, zawroty głowy Duszność	Niezbyt często Zaburzenia smaku, zawroty głowy Duszność
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo często Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha	Często Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, niedrożność jelit <sup>d</sup>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często Niedrożność jelit <sup>d</sup> , zapalenie jamy ustnej	Niezbyt często Niestrawność, zapalenie jamy ustnej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Bardzo często Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Często Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Często Zwiększenie aktywności aminotransferaz <sup>b</sup>	Niezbyt często Zwiększenie aktywności aminotransferaz <sup>b</sup>

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania wszystkich stopni wg CTCAE	Częstość występowania w stopniu 3 i powyżej wg CTCAE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często Reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka	Niezbyt często Reakcja nadwrażliwości na światło, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej
	Często Wysypka grudkowo-plamista, zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, rumień	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Zmęczenie <sup>e</sup> , gorączka	Często Zmęczenie <sup>e</sup>
		Niezbyt często Gorączka

- a Częstość występowania MDS/AML jest oparta na całej populacji 3 025 pacjentek, które otrzymały po jednej dawce doustnej rukaparybu.  
 b Obejmuje wyniki badań laboratoryjnych.  
 c Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami były: nadwrażliwość, nadwrażliwość na lek oraz obrzęk twarzy i okolicy oczu.  
 d Obejmuje niedrożność jelit, niedrożność jelita grubego i niedrożność jelita cienkiego.  
 e Obejmuje zmęczenie, osłabienie i ospałość

### Opis wybranych reakcji niepożądanych

#### **Toksyczność hematologiczna**

Następujące hematologiczne działania niepożądane wszystkich stopni wg CTCAE: niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenii zostały zgłoszone odpowiednio u 46%, 26% i 21% pacjentek. Niedokrwistość i małopłytkowość prowadziły do przerwania leczenia odpowiednio u 2% i 1% pacjentek. Działania niepożądane stopnia 3. lub wyższego wg CTCAE wystąpiły u 25% (niedokrwistość), 10% (neutropenia) i 7% (małopłytkowość) pacjentek. Początek działań niepożądanych w postaci mielosupresji stopnia 3. lub wyższego następował zazwyczaj na późniejszym etapie leczenia (po 2 miesiącach lub później).

#### **Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa**

MDS/AML to poważne działanie niepożądane, które wystąpiło niezbyt często (0,5%) u pacjentek w okresie leczenia i podczas 28-dniowego okresu obserwacji kontrolnej pod kątem bezpieczeństwa stosowania oraz często (1,1%) u pacjentek łącznie w okresie leczenia i po nim, w tym w okresie długotrwałej obserwacji kontrolnej pod kątem bezpieczeństwa stosowania (odsetki te wyliczono dla łącznej populacji oceny bezpieczeństwa stosowania złożonej z 3 025 pacjentek, które w dowolnym badaniu klinicznym dotyczącym rukaparybu przyjęły przynajmniej jedną jego dawkę doustnie). W badaniach III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, *ARIEL3* i *ATHENA-MONO*, częstość pojawiania się MDS/AML w trakcie leczenia u pacjentek, które otrzymywały rukaparyb, wyniosła odpowiednio 1,6% i 0,5%. Choć u pacjentek otrzymujących placebo nie zgłoszono ani jednego przypadku MDS/AML w trakcie leczenia, to w okresie długotrwałej obserwacji kontrolnej pod kątem bezpieczeństwa stosowania odnotowano sześć takich

#### **Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

przypadków u pacjentek otrzymujących placebo. U wszystkich pacjentek występowały potencjalne czynniki mogące przyczynić się do rozwoju MDS/AML, a we wszystkich przypadkach stwierdzenia MDS/AML pacjentki poddawane były wcześniej chemioterapii opartej na związkach platyny i (lub) leczeniu innymi lekami uszkadzającymi DNA.

#### ***Działanie toksyczne na przewód pokarmowy***

Wymioty i nudności były zgłaszane u odpowiednio 37% i 68% pacjentek i zazwyczaj miały niewielkie nasilenie (stopnia 1. do 2. wg CTCAE). Ból brzucha (określenie zbiorcze obejmujące: ból brzucha, ból nadbrzusza, ból podbrzusza) były zgłaszane u 39% pacjentek leczonych rukaparybem, występowały one jednak bardzo często (34%) również u pacjentek otrzymujących placebo, najprawdopodobniej w związku z chorobą podstawową.

#### ***Nadwrażliwość na światło***

Nadwrażliwość na światło była zgłaszana u 10% pacjentek jako reakcje skórne o niewielkim nasileniu (stopnia 1. lub 2. wg CTCAE), natomiast reakcje stopnia  $\geq 3$ . wg CTCAE zgłoszono u 0,2% pacjentek.

#### ***Zwiększenie aktywności aminotransferaz (AST lub ALT) w surowicy***

Zdarzenia związane z podwyższeniem aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) były zgłaszane u 39% (wszystkie stopnie nasilenia) i 10% (stopień  $\geq 3$ . wg CTCAE) pacjentek. Zdarzenia te wystąpiły w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia rukaparybem, były odwracalne i rzadko wiązały się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny. Zwiększenie aktywności ALT stwierdzono u 37% (wszystkie stopnie nasilenia) i 10% (stopień  $\geq 3$ . wg CTCAE) pacjentek, zwiększenie aktywności AspAT — u 33% (wszystkie stopnie nasilenia) i 3% (stopień  $\geq 3$ . wg CTCAE) pacjentek, a zwiększenie aktywności zarówno ALT, jak i AspAT — u 31% (wszystkie stopnie nasilenia) i 3% (stopień  $\geq 3$ . wg CTCAE) pacjentek). Żaden z przypadków wystąpienia tego zdarzenia nie spełniał kryteriów tzw. reguły Hy'a, dotyczącej polekowego uszkodzenia wątroby. W przypadku zwiększenia aktywności AspAT lub ALT może być konieczne zastosowanie przerwy w leczeniu i (lub) obniżenie dawki, jak opisano to w tabeli 2. U większości pacjentek możliwe jest kontynuowanie stosowania rukaparybu z modyfikacją leczenia bez niej i uniknięcie kolejnego wystąpienia nieprawidłowości w badaniach czynnościowych wątroby o  $\geq 3$ . stopniu nasilenia.

#### ***Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy***

Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, głównie łagodne lub umiarkowane (stopnia 1. lub 2. Wg CTCAE), było zgłaszane u 17% pacjentek w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia rukaparybem. U 0,6%

#### **Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

pacjentek opisano reakcję 3. stopnia wg CTCAE. Zwiększenie stężenia kreatyniny podczas leczenia rukaparybem może wynikać z hamowania transporterów nerkowych MATE1 i MATE2-K. Takie zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy przebiegało bez objawów klinicznych.

#### ***Pacjentki w podeszłym wieku***

U pacjentek w wieku  $\geq 75$  lat częstość występowania niektórych działań niepożądanych, mianowicie zwiększenia stężenia kreatyniny we krwi (33%), zawrotów głowy (19%), świądu (16%) i zaburzeń pamięci (4%), była większa niż u pacjentek w wieku  $< 75$  lat (odpowiednio 16%, 14%, 11% i 1%).

#### ***Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek***

U pacjentek z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CLcr wynoszący 30–59 ml/min) obserwowano wyższe częstości niektórych działań niepożądanych o 3. lub wyższym stopniu nasilenia, mianowicie niedokrwistości (34%), neutropenii (13%), małopłytkowości (12%) i zmęczenia lub osłabienia (12%) i zwiększenia wskaźnika AST/ALT (12%), niż u pacjentek bez zaburzeń czynności nerek (CLcr  $> 90$  ml/min) (odpowiednio 23%, 8%, 5%, 7% i 7%).

#### ***Dzieci i młodzież***

Nie przeprowadzono badań pod kątem farmakokinetyki rukaparybu u dzieci i młodzieży.

#### **Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



## 8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rubraca (rukaparyb), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center.

Na stronie internetowej polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu (URPL 2024).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u  $\geq 10\%$  pacjentek z rakiem jajnika) reakcje niepożądane: nudności, zmęczenie (w tym: astenia), niedokrwistość, podwyższona aktywność AST/ALT, wymioty, biegunka, spadek apetytu, małopłytkowość, dysgeuzja (zaburzenia smaku), neutropenia, podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy, duszność, zawroty głowy, dyspepsja, reakcje nadwrażliwości na światło oraz leukopenia (FDA 2024).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) odnaleziono także komunikat dotyczący zdarzeń niepożądanych odnotowanych podczas stosowania produktu leczniczego Rubraca, zgłoszonych do bazy FAERS w okresie od stycznia do marca 2020 r. W związku ze zgłoszeniem nowego sygnału bezpieczeństwa dla rukaparybu: nadwrażliwości na lek, odpowiednio zaktualizowano informację o produkcie leczniczym Rubraca – w rozdziale „Reakcje niepożądane” zamieszczono informację o ryzyku występowania nadwrażliwości (FDA 2024a). Dodatkowo, odnaleziono również informację o aktualizacji opisu bezpieczeństwa leku w dokumencie z charakterystyką produktu leczniczego (ang. *Highlights of Prescribing Information*, nazywanego również *approved drug label*), z dnia 21 grudnia 2022 roku w związku z nowymi wynikami prowadzonych badań klinicznych (FDA 2024b).

### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Na stronie internetowej *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/5 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Rubraca są: zmęczenie lub osłabienie, nudności, wymioty, niedokrwistość, ból brzucha, dysgeuzja (zaburzenia smaku), podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych (co może wskazywać na uszkodzenie wątroby), spadek apetytu, biegunka, neutropenia oraz małopłytkowość (EMA 2024).

Przejrzano również sprawozdania ze spotkań Komitetu np. Oceny Ryzyka w Monitorowaniu Bezpieczeństwa Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) z lat 2018-2024 dostępne na stronie EMA. W 2020 r. zaktualizowano Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP, z ang. *Risk Management Plan*) dla rukaparybu o informacje dotyczące stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, na podstawie wyników badania I fazy – CO-338-078 (PRAC 2020b, PRAC 2020c). Ponadto, na podstawie wyników badania CO-338-095, w którym oceniano wpływ rukaparybu na farmakokinetykę rosuwastatyny oraz doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i lewonorgestrel) u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi, zaktualizowano ChPL oraz RMP dla rukaparybu, dołączając informacje na temat interakcji wymienionych leków (PRAC 2020d). Następnie, po opublikowaniu wyników badania CO-338-043 (ARIEL4) zaktualizowano RMP oraz ChPL (rozdziały: specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania leku, działania niepożądane oraz właściwości farmakodynamiczne) (PRAC 2021b), w związku z tym komisja przeprowadziła również odpowiednie konsultacje na zlecenie Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (PRAC 2022). Na sprawozdaniach ze spotkań komisji z 28 listopada do 1 grudnia 2022 r. oraz 28-31 sierpnia 2023 r. podano informację o rozszerzeniu wskazań do stosowania rukaparybu o leczenie podtrzymujące dorosłych pacjentek z zaawansowanym (III-IV st. FIGO) rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią (częściową lub całkowitą) na chemioterapię pierwszej linii, opartą na pochodnych platyny, na podstawie wyników analizy *interim* badania CO-338-087 (ATHENA) (PRAC 2022b, PRAC 2023c). W sprawozdaniach ze spotkań z 28 listopada do 1 grudnia 2022 r. oraz z 10-12 maja 2023 r. odnaleziono również informację na temat aktualizacji ChPL oraz RMP dla rukaparybu (dane na temat skuteczności oraz bezpieczeństwa leku), na podstawie końcowych wyników badania CO-338-014 (ARIEL3) (PRAC 2022b, PRAC 2023a). Ponadto, w sprawozdaniach z wybranych spotkań komisji z lat 2019-2023 odnaleziono informacje o prowadzeniu procedury okresowej oceny bezpieczeństwa (PSUSA, z ang. *Periodic Safety Update Report single assessment*) dla rukaparybu (PRAC 2019, PRAC 2020, PRAC 2020a, PRAC 2020b, PRAC 2021, PRAC 2021a, PRAC 2022a, PRAC 2023, PRAC 2023b). W sprawozdaniu ze spotkania komisji z 5-8 lipca 2021 r. podano, że na podstawie przeprowadzonej okresowej oceny bezpieczeństwa rukaparybu uznano, że stosunek korzyści do ryzyka leku oraz

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

wskazania do jego stosowanie (które nie obejmowały wnioskowanego wskazania) powinny pozostać niezmienione. Zalecono jednak zaktualizowanie informacji o produkcie leczniczym i dodanie ostrzeżenia o występowaniu nadwrażliwości na lek; dla zdarzeń niepożądanych, bez względu na stopień nasilenia: występowanie częste, dla zdarzeń  $\geq 3$  stopnia: występowanie niezbyt częste (*PRAC 2021a*). W sprawozdaniu ze spotkania komisji z dni 4-7 lipca 2022 r. również podano, że na podstawie przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa rukaparybu stosunek korzyści do ryzyka leku oraz wskazania do jego stosowania powinny pozostać niezmienione (*PRAC 2022a*).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1534 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem rukaparybu (produkt Rubraca) (stan na 21.07.2024 r.). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 722; 47,1%), badania diagnostyczne (n = 500; 32,6%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 464; 30,2%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) (n = 461; 30,1%), zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 281; 18,3%) (*EudraVigilance 2024*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono 8309 zgłoszeń o łącznej liczbie 24724 działaniach niepożądanych u chorych stosujących produkt Rubraca (rukaparyb) (stan na 21.07.2024 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4471; 18% wszystkich zdarzeń), zaburzenia żołądka i jelit (n = 3573; 14% wszystkich zdarzeń), badania diagnostyczne (n = 2836; 11% wszystkich zdarzeń), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2384; 10% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu nerwowego (n = 1938; 8% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2024*).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)* (stan na 31.03.2024 r.) odnotowano łącznie 8072 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 3209 (39,8%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 425 (5,3%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Rubraca (rukaparyb), należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 4488; 55,6%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 3574; 44,3%), badania diagnostyczne (n = 2818; 34,9%), urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (n = 2485; 30,8%), zaburzenia układu nerwowego (n = 2003; 24,8%) (*FAERS 2024*).

Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających leczenie podtrzymujące rukaparybem (produkt leczniczy Rubraca) w populacji docelowej, tj. u dorosłych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika, jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z odpowiedzią na chemioterapię pierwszej linii, opartą na pochodnych platyny, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania na stronie *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „ovarian cancer” AND „rucaparib”, na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano takie samo zapytanie. Wyszukiwanie przeprowadzono 26.07.2024 r. i otrzymano 24 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 13 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

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

Ostatecznie, nie uwzględniono żadnych badań spełniających kryteria przedstawione powyżej.

### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 10 Wyniki

Do analizy klinicznej włączono 6 przeglądów systematycznych: *Mustafa 2024*, *O'Malley 2023*, *Peters 2023*, *Luvero 2024*, *Staropoli 2024* i *Zhou 2024*, które potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w przeglądzie własnym oraz prezentowanych wniosków dotyczących efektywności klinicznej rukuparybu. W ramach analizy badań pierwotnych uwzględniono badanie z randomizacją *ATHENA-MONO*, oceniające rukuparyb w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (BSC) i placebo. W celu porównania rukuparybu z wybranymi komparatorami w ramach porównania pośredniego, uwzględniono badania *PRIMA*, *PRIME* (NIR vs PBO) oraz *SOLO1* (OLA vs PBO).

Do raportu włączono 19 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania oraz 8 pozycji dodatkowych (abstrakty i inne publikacje), umożliwiających ocenę RUCA oraz porównanie pośrednie z NIR i OLA:

- 2 publikacje opisujące badanie z randomizacją *ATHENA-MONO*, oceniające rukuparyb w porównaniu do najlepszej opieki medycznej (BSC) i placebo: *Monk 2021*, *Monk 2022*, a także 6 doniesień konferencyjnych: *Fujiwara 2022*, *Kristeleit 2024*, *Monk 2022a*, *Oaknin 2022*, *O'Malley 2024*, *Kristeleit 2024a*, i dokumenty *EPAR 2023* [REDACTED];
- 10 publikacji opisujących badanie z randomizacją *PRIMA*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *González-Martín 2019*, *O'Cearbhaill 2022*, *González-Martín 2023*, *Herzog 2023*, *Kamrava 2024*, *Mirza 2023*, *Pothuri 2024*, *Graybill 2024*, *Valabrega 2024*, *Vulsteke 2024*;
- 1 publikację opisującą badanie z randomizacją *PRIME*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Li 2023*;
- 6 publikacji opisujących badanie z randomizacją *SOLO1* oceniające porównanie OLA vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Moore 2018*, *DiSilvestro 2020*, *Banerjee 2021*, *Colombo 2021*, *Friedlander 2021*, *DiSilvestro 2023*.

### Rukuparyb vs BSC + placebo – badanie RCT *ATHENA-MONO*

Badanie *ATHENA-MONO* (CO-338-087, NCT03522246) to międzynarodowa, wielośrodkowa próba kliniczna 3 fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, wraz z najlepszą opieką medyczną (BSC), oceniająca leczenie podtrzymujące rukuparybem (RUCA) w monoterapii u pacjentek

#### Rubrica (rukuparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

chorych na raka jajnika uzyskujących odpowiedź całkowitą lub częściową na pierwszoliniową chemioterapię opartą o platyny.

W badaniu analizowano hipotezę wyższości (*superiority*), zastosowano hierarchiczne testowanie, w pierwszej kolejności analizowano pierwszorzędowy punkt końcowy – PFS oceniony przez badacza w populacji HRD. Po wykazaniu istotności w tej podgrupie, wykonano analizę w populacji ITT.

Badanie było bardzo dobrej jakości, uzyskując maksymalne 5 punktów w skali Jadad – w badaniu zastosowano poprawny sposób randomizacji, utrzymywano podwójne zaślepienie względem stosowanych interwencji oraz przedstawiono szczegółowe informacje o przepływie chorych. Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 uznano za niskie dla każdego rozpatrywanego aspektu.

Do badania włączono 538 pacjentek (populacja ITT), 427 do grupy rukaparybu i 111 do grupy placebo. Spośród nich, w liczbie 234 (44%) stanowiły chore z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (HRD), 185 w grupie RUCA i 49 w PBO, z mutacjami BRCA1/2 łącznie 115 (21,4%). Ogółem charakterystyki wyjściowe włączonej populacji były dobrze zbalansowane między grupami, zarówno w populacji ITT, jak i HRD.

Interwencję ocenianą w badaniu *ATHENA-MONO* stanowił rukaparyb (RUCA) w dawce 600 mg, będący inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy) (PARP), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, które odgrywają rolę w naprawie DNA. Interwencję kontrolną – komparator, stanowiło placebo, dopasowane do rukaparybu pod względem wyglądu. Obie interwencje podawane były doustnie. Leczenie kontynuowano do 24 miesięcy po rozpoczęciu podawania placebo, do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności. W protokole badania nie zdefiniowano możliwości zmiany interwencji pomiędzy grupami (*crossover*).

### Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności klinicznej wykonywano w populacji wszystkich chorych poddanych randomizacji. W momencie pierwszego odcięcia danych (DCO: 23.03.2022) mediana okresu obserwacji (FU) wyniosła 26,1 mies. (95% CI: 25,8; 26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95% CI: 24,0; 27,7) dla PBO. Na tym etapie odcięcia danych badanie jest w toku, 53 pacjentek (12,4%) w grupie RUCA i 11 (99%) w grupie PBO dalej otrzymywało leczenie; dla populacji HRD mediana FU wyniosła 26,0 mies. (95% CI: 25,2; 27,0) w grupie RUCA i 24,5 mies. (95% CI: 21,3; 28,4) dla PBO. W doniesieniu konferencyjnym *Kristeleit 2024* oraz materiałach *EPAR 2023* dostępne są również wyniki z drugiego odcięcia danych, DCO: 09.03.2023.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie badacza** stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. W populacji ITT leczenie rukaparybem istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko progresji lub zgonu w porównaniu do placebo, mediany PFS 20,2 vs 9,2 mies., HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,68),  $p < 0,0001$  (DCO: ). 24-miesięczne PFS wyniosło 45,1% vs 25,4%, odpowiednio dla RUCA vs PBO. W uaktualnionej analizie w dłuższym okresie obserwacji (DCO: 01.03.2024, FU około 4 lata dla RUCA i 3,5 lat dla PBO) potwierdzono istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku leczenia rukaparybem w porównaniu do placebo – w populacji ITT mediany PFS 20,2 vs 9,2 miesięcy, HR = 0,53 (95% CI: 0,41; 0,68); w populacji HRD mediany PFS 31,4 vs 12,0 miesięcy, HR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,73), a w populacji BRCA mediana nie została osiągnięta vs wyniosła 16,7 miesięcy, HR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,84).

**Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w ocenie BIRC**, drugorzędowy punkt końcowy – spójne wyniki z główną analizą. Wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS w grupie RUCA względem PBO, mediany PFS 25,9 vs 9,1 mies. dla RUCA vs PBO, HR = 0,47 (95% CI: 0,36; 0,63),  $p < 0,0001$ .

Wykonane analizy wrażliwości, mające na celu ocenę wpływu cenzorowania danych na wynik, były zgodne z analizą pierwotną, potwierdziły znamienne wydłużenie PFS w wyniku leczenia rukaparybem względem placebo.

Wyniki w populacji HRD były spójne z analizą w populacji ITT. Również analiza PFS wykonana w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji była zgodna z analizą główną. W każdej analizowanej podgrupie spójnie wykazano większą skuteczność rukaparybu we wpływie na wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu, względem placebo. Dla większości analizowanych cech wyjściowych uzyskano istotne statystycznie wyniki, jedynie w przypadku podgrup o mniejszej liczebności wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej.

**Przeżycie całkowite (OS).** W momencie analizy *interim* dla pierwszego odcięcia danych 23.03.2022 dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego były niedojrzałe – do tego momentu wystąpiło tylko 24,7% zdarzeń (133/538 zgonów) w populacji ITT i 15,8% w populacji HRD. W momencie kolejnego odcięcia danych (09 marca 2023 r.) dojrzałość danych dla OS wzrosła do 35% (186/538) w populacji ITT.

Na etapie analizy *interim* nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami, w związku z niewielką liczbą odnotowanych zdarzeń w porównaniu z liczbą oczekiwanych zdarzeń do analizy końcowej (70%); mediany OS 38,8 mies. vs nie osiągnięta dla RUCA vs PBO, HR = 0,96 (95% CI: 0,63; 1,47);  $p = 0,8688$ . Do daty odcięcia danych mediany OS nie zostały osiągnięte i końcowa analiza OS nie jest

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



jeszcze dostępna. Analiza przeprowadzona w dłuższym okresie obserwacji również wskazywała liczbowo na korzyść rukaparybu, ale wyniki nadal nie przekroczyły progu znamienności statystycznej, mediany OS dla RUCA vs PBO: nie osiągnięta vs 46,2 mies., HR = 0,83 (95% CI: 0,58; 1,17), p = 0,2804 w populacji ITT; w populacji HRD mediany OS nie zostały osiągnięte w żadnej z grup, HR = 0,84 (95% CI: 0,44; 1,58), p = 0,5811.

**Odpowiedź na leczenie (ORR)** oceniana przez badacza wg kryteriów RECIST v1.1 wykonywana była w populacji z wyjściowo mierzalną chorobą. Pacjentki z mierzalną chorobą stanowiły jedynie część włączonej populacji – około 10%, 41 w grupie RUCA i 11 w grupie PBO, ponieważ obecność choroby mierzalnej nie stanowiła wymaganego kryterium włączenia do badania, a jedynie kryterium opcjonalne.

W populacji ITT ORR uzyskało więcej chorych z grupy RUCA niż PBO: 48,8% vs 9,1%, RB = 5,37 (95% CI: 0,81; 35,69), ale ze względu na niewielką liczbę analizowanych pacjentek, wynik nie uzyskał istotności statystycznej (p = 0,0823). Odpowiedź całkowitą stwierdzono u jednej pacjentki (2,4%) z grupy RUCA, pozostałe chore w tej grupie uzyskały odpowiedź częściową – 19 (46,3%), natomiast w grupie placebo wystąpiła tylko odpowiedź częściowa - u 1 chorej (9,1%).

**Czas trwania odpowiedzi (DoR)** oceniany przez badacza analizowany był w podgrupie pacjentek, u których odpowiedź została potwierdzona metodą RECIST v1.1 (20 vs 1 pacjentka). Oceniana w populacji ITT mediana DoR w grupie rukaparybu była o ponad 15 miesięcy dłuższa niż w grupie placebo, 22,1 miesiący (95% CI: 8,4; nie osiągnięto) vs 5,5 miesiąca (95% CI: nie osiągnięto). Obserwowane różnice nie przekroczyły progu znamienności statystycznej w populacji ITT, jak i w populacji HRD (niska liczebność badanych grup).

**Czas do drugiej progresji choroby (PFS2).** W momencie DCO 23.03.2022 dane dotyczące oceny PFS2 były niedojrzałe, z ograniczoną liczbą zdarzeń, mediany nie zostały osiągnięte, choć wynik w populacji ITT (HR = 0,84 [95% CI: 0,63; 1,13]; p = 0,2441) i HRD (HR = 0,75 [95% CI: 0,46; 1,24]; p = 0,2682) liczbowo wskazywały na korzyść rukaparybu, różnice nie przekroczyły znamienności statystycznej.

**Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe.** W populacji ITT (DCO 23.03.2022) porównaniu z pacjentkami przydzielonymi losowo do grupy placebo, pacjentki z grupy rukaparybu miały istotnie dłuższy **czas wolny od chemioterapii (CFI):** mediany 25,6 vs 14,0 miesiący, HR = 0,52 (95% CI: 0,41; 0,67); p ≤ 0,0001; **czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST):** 23,3 vs 12,1 miesiący, HR = 0,52 (95% CI: 0,40; 0,67); p ≤ 0,0001; **czas do drugiej kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TSST):** 37,9 vs 24,9 miesiący: HR = 0,72 (95% CI: 0,54; 0,97); p = 0,0279; **czas do zakończenia leczenia (TDT):** 14,7 vs 9,9

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



miesiący, HR = 0,74 (95% CI: 0,60; 0,92); p = 0,0076. Spójne, istotne wyniki odnotowano także w przypadku populacji HRD, jedynie wyniki TSST wykazywały na korzyść rukaiarybu, ale nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

**Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL)** oceniana była przez pacjentki za pomocą zwalidowanych skal i kwestionariuszy, TOI FACT-O i EQ-5D-5L. Skala **TOI FACT-O** opiera się na kwestionariuszu składającym się z 26 pozycji, obejmującym samopoczucie fizyczne (7 pozycji), samopoczucie funkcjonalne (7 pozycji) oraz podskale raka jajnika. Całkowity wynik kształtuje się od 0 (najgorsza jakość życia) do 112 (najlepsza jakość życia). W populacji ITT wynik TOI FACT-O w chwili włączenia był podobny w obu ramionach leczenia. W trakcie leczenia nie zaobserwowano istotnych zmian wyniku między grupami. Nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian ( $\geq 10$  punktów) w stosunku do wartości wyjściowych w grupie rukaiarybu i placebo. Skala **EQ-5D-5L** obejmuje 5 następujących wymiarów: mobilność, autonomia osobista, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresja. Każdy wymiar ma trzy poziomy odpowiedzi (brak problemów, łagodne/umiarkowane problemy, skrajne problemy). Na podstawie odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu uzyskuje się następnie pojedynczy wynik oceny stanu zdrowia. W populacji ITT w momencie włączenia do badania wyniki były podobne w grupach otrzymujących rukaiaryb i placebo. W trakcie leczenia nie zaobserwowano istotnych zmian wyniku między grupami.

## Bezpieczeństwo

Populacja bezpieczeństwa w badaniu *ATHENA-MONO* obejmowała odpowiednio 425 pacjentów i 110 pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę rukaiarybu lub placebo. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 14,7 (zakres: 0,1-32,7) miesięcy w grupie RUCA i 9,9 (zakres: 0,9-25,9) miesięcy w grupie PBO. Mediana intensywności dawki wyniosła odpowiednio 0,88 (IQR: 0,680; 0,995) vs 1,00 (IQR: 0,970; 1000).

Ogółem leczenie rukaiarybem było dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa leku był akceptowalny i przewidywalny. Nie zaobserwowano nowych, nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa.

**Ogólne kategorie TEAEs.** Istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO raportowano:

- TEAEs związane z leczeniem: 92,0% vs 68,2%, RR = 1,35 (95% CI: 1,18; 1,54), NNT = 5 (95% CI: 4; 7), p < 0,0001
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia: 60,5% vs 22,7%, RR = 2,66 (95% CI: 1,87; 3,79), NNT = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;

## Rubrica (rukaiaryb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- również związane z leczeniem: 48,9% vs 4,5%, RR = 10,77 (95% CI: 4,55; 25,49), NNT = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001;
- SAEs: 21,2% vs 6,4%, RR = 3,33 (95% CI: 1,59; 6,97), NNH = 7 (95% CI: 5; 12), p = 0,0014; również związane z leczeniem: 8,0% vs 0,9%, RR = 8,80 (95% CI: 1,22; 63,58), NNH = 15 (95% CI: 10; 26), p = 0,0311;
- TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki: 63,8% vs 21,8%, RR = 2,92 (95% CI: 2,04; 4,19), NNH = 3 (95% CI: 2; 4), p < 0,0001; również związane z leczeniem: 57,6% vs 10,9%, RR = 5,28 (95% CI: 3,08; 9,07), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001;
- TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia: 60,7% vs 20,0%, RR = 3,04 (95% CI: 2,07; 4,45), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001; również związane z leczeniem: 54,1% vs 9,1%, RR = 5,95 (95% CI: 3,28; 10,82), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001;
- TEAEs prowadzące do redukcji dawki: 49,4% vs 8,2%, RR = 6,04 (95% CI: 3,21; 11,38), NNH = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,0001; również związane z leczeniem: 47,8% vs 8,2%, RR = 5,84 (95% CI: 3,10; 11,00), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;
- TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki i/lub zakończenia leczenia: 67,1% vs 21,8%, RR = 3,07 (95% CI: 2,14; 4,41), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001; również związane z leczeniem: 59,8% vs 10,9%, RR = 5,48 (95% CI: 3,19; 9,40), NNH = 3 (95% CI: 2; 3), p < 0,0001.

**Najczęstsze TEAEs** (raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentek w którejkolwiek z grup). Istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO raportowano:

- Nudności: 56,2% vs 30,0%, RR = 1,87 (95% CI: 1,39; 2,52), NNH = 4 (95% CI: 3; 7), p < 0,0001;
- Astenia/zmęczenie: 55,8% vs 37,3%, RR = 1,50 (95% CI: 1,16; 1,93), NNH = 6 (95% CI: 4; 13), p = 0,0021;
- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 46,6% vs 9,1%, RR = 5,12 (95% CI: 2,81; 9,33), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;
- Zwiększona aktywność ALT/AST: 42,6% vs 8,2%, RR = 5,21 (95% CI: 2,76; 9,83), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001;
- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 27,8% vs 7,3%, RR = 3,82 (95% CI: 1,93; 7,57), NNH = 5 (95% CI: 4; 8), p = 0,0001;
- Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi: 23,8% vs 0,9%, RR = 26,14 (95% CI: 3,69; 185,30), NNH = 5 (95% CI: 4; 6), p = 0,0011;

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Wymioty: 23,5% vs 11,8%, RR = 1,99 (95% CI: 1,16; 3,41), NNH = 9 (95% CI: 6; 23), p = 0,0122;
- Zaburzenia smaku: 21,2% vs 5,5%, RR = 3,88 (95% CI: 1,75; 8,63), NNH = 7 (95% CI: 5; 11), p = 0,0009.

**TEAEs o nasileniu  $\geq 3$  stopnia.** Istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO raportowano:

- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 28,7% vs 0,0%, RR = 63,84 (95% CI: 4,00; 1018,35), NNT = 4 (95% CI: 4; 5), p = 0,0033;
- Zwiększona aktywność ALT/AST: 10,6% vs 0,9%, RR = 11,65 (95% CI: 1,62; 83,56), NNT = 11 (95% CI: 8; 16), p = 0,0146;
- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 14,6% vs 0,9%, RR = 16,05 (95% CI: 2,25; 114,44), NNT = 8 (95% CI: 6; 11), p = 0,0056.

**TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i (lub) redukcji dawki.** Istotnie statystycznie częściej w grupie RUCA względem PBO raportowano:

- Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny: 28,2% vs 0,9%, RR = 31,06 (95% CI: 4,39; 219,82), NNH = 4 (95% CI: 4; 5), p = 0,0006;
- Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów: 15,8% vs 1,8%, RR = 8,67 (95% CI: 2,16; 34,84), NNH = 8 (95% CI: 6; 11), p = 0,0023;
- Zwiększona aktywność ALT/AST: 12,5% vs 0,9%, RR = 13,72 (95% CI: 1,92; 98,09), NNH = 9 (95% CI: 7; 13), p = 0,0091;
- Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi: 11,3% vs 0,9%, RR = 12,42 (95% CI: 1,73; 89,01), NNH = 10 (95% CI: 8; 15), p = 0,0121;
- Nudności: 11,1% vs 0,9%, RR = 12,16 (95% CI: 1,70; 87,19), NNH = 10 (95% CI: 8; 15), p = 0,0129.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między RUCA a PBO w ryzyku wystąpienia TEAEs prowadzących do zakończenia leczenia lub zgonu.

## Rukaparyb w monoterapii versus niraparyb (komparator główny) lub olaparyb – metaanaliza sieciowa NMA

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących rukaparyb z aktywnymi komparatorami, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej z

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

niraparybem (komparator główny) oraz olaparybem (komparator dodatkowy), dla których dostępne były badania kliniczne z randomizacją pozwalające na utworzenie sieci wzajemnych zależności przez wspólny komparator – placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC). W analizie po stronie rukaparybu uwzględniono badanie *ATHENA-MONO*, natomiast źródłem danych dla niraparybu były dwa badania kliniczne – *PRIMA*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024* oraz *PRIME*, oceniające porównanie NIR vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC): *Li 2023*. Badanie *SOLO1* z kolei prezentowało wyniki porównania olaparybu vs placebo (PBO) i najlepsza opieka medyczna (BSC) w populacji z mutacjami BRCA1/2: *Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023*.

W ramach metaanalizy sieciowej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych w populacjach ITT odnalezionych badań w przypadku porównania z niraparybem (populacja docelowa dla tych leków), a także, w miarę dostępności danych, wśród chorych z mutacjami genu BRCA1/2 .

Do wszystkich badań uwzględnionych w porównaniu kwalifikowano dorosłe pacjentki z potwierdzonym histologicznie rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości. W każdym z badań wymagano, aby włączone chore miały chorobę w zaawansowanym stadium, tj. III lub IV stopniu zaawansowania wg klasyfikacji FIGO. Do każdego z analizowanych badań włączano pacjentki, które jako pierwszą linię leczenia stosowały terapię opartą na pochodnych platyny; podano wymaganą liczbę otrzymanych cykli chemioterapii, która wynosiła 4-8 cykli CTH dla badania *ATHENA-MONO* oraz 6-9 cykli dla badań *PRIMA*, *PRIME* i *SOLO1*.

Ogółem, populacje uwzględnione w badaniach oceniających rukaparyb oraz niraparyb należy uznać za podobne, choć obserwowano odstępstwa w przypadku badania *PRIME*: objęło ono młodsze, aczkolwiek w gorszym stopniu sprawności pacjentki, które częściej niż w badaniach *ATHENA-MONO* i *PRIME* miały niedobór rekombinacji homologicznej. Z kolei, odstępstwa obserwowano również w porównaniu z badaniem *SOLO1*, gdzie uwzględniono młodsze pacjentki, w lepszym stopniu sprawności, z nowotworem we wcześniejszym stadium, ponadto wszystkie pacjentki tego badania miały mutacje BRCA1/2. Brak możliwości skorygowania wyników o wiek pacjentek i stadium zaawansowania nowotworu sprawiały, że efektywność rukaparybu w porównaniu z olaparybem mogła być zaniżana (co jednak można było przyjąć jako konserwatywne podejście). Porównanie rukaparybu z olaparybem mogło więc być narażone na większe zaburzenia niż porównanie z niraparybem, co należy mieć na uwadze przy interpretacji wyników.

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Skuteczność kliniczna

**Rukaparyb w monoterapii vs niraparyb w monoterapii (komparator główny) – populacja ITT (docelowa).** Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ryzyku **progresji lub zgonu w danym czasie (PFS)** w ocenie niezależnej komisji: HR = 0,86 (95% CrI: 0,15; 4,93), jak również w ocenie badacza: HR = 0,93 (95% CrI: 0,18; 4,68). Podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w **przeżyciu całkowitym (OS)**: HR = 1,53 (95% CrI: 0,79; 2,94), co potwierdzono także w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji: HR = 1,51 (95% CrI: 0,93; 2,43). Również różnice w **czasie do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)** nie były znamienne statystycznie: HR = 1,16 (95% CrI: 0,79; 1,69).

**Rukaparyb w monoterapii vs olaparyb w monoterapii (komparator dodatkowy) – populacja BRCA1/2+ (docelowa).** W wybranej wspólnej podgrupie chorych z mutacjami BRCA1/2 nie odnotowano znamien-nych różnic między interwencjami w **PFS** zarówno w ocenie IRC: HR = 1,72 (95% CrI: 0,76; 3,87), jak i badacza: HR = 1,34 (95% CrI: 0,67; 2,69). Podobnie nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w **przeżyciu całkowitym (OS)**: HR = 2,36 (95% CrI: 0,39; 14,39), co potwierdzono także w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji: HR = 2,75 (95% CrI: 0,83; 9,21).

## Bezpieczeństwo

We wszystkich badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME* oraz *SOLO1*) odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianych interwencji: W ocenie bezpieczeństwa uwzględniano populacje ogólne (ITT) włączone do analizowanych badań. Ze strony badania *PRIMA*, dla grupy interwencji (NIR), ekstrahowano dane wyłącznie dla pacjentek, rozpoczynających stosowanie NIR w dawce dopasowanej indywidualnie (*individualised starting dose*, ISD) (zależnej od wyjściowej masy ciała pacjentki i liczby płytek krwi), co jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla niraparybu; w ocenie nie uwzględniono chorych rozpoczynających leczenie NIR od dawki ustalonej (*fixed starting dose*, FSD), niezgodnej z ChPL (dostosowywanie dawki ma zapewniać większe bezpieczeństwo, przy zachowaniu parametrów skuteczności klinicznej).

W ramach analizy bezpieczeństwa RUCA w porównaniu do NIR oraz OLA zaplanowano zestawienie ogólnych kategorii zdarzeń niepożądanych, dostępnych ze strony rukaparybu (badanie *ATHENA-MONO*). Zarówno ze strony badania *ATHENA-MONO*, jak i z badań dla komparatorów (*PRIMA*, *PRIME*, *SOLO1*) wykorzystywano dane dla najdłuższych okresów obserwacji, dla których były dostępne poszukiwane dane.

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Porównanie pośrednie wykonano za pomocą metaanalizy sieciowej, a w przypadku punktów końcowych o bardzo małej liczbie zdarzeń – klasyczną metodą Buchera. Ze względu na dostępność danych w badaniu *ATHENA-MONO* oraz w badaniach dla komparatorów możliwe było przeprowadzenie porównania dla następujących punktów końcowych: TEAEs ogółem, TEAEs  $\geq 3$  stopnia, TRAEs, TRAEs  $\geq 3$  stopnia, SAEs, SAEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia, AEs prowadzące do redukcji dawki, AEs prowadzące do zakończenia leczenia, AEs prowadzące do zgonu.

Dla wszystkich kategorii zdarzeń uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa RUCa w porównaniu do NIR nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami:

- TEAEs ogółem: OR = 0,41 (95% CI: 0,10; 1,53),
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia: OR = 0,92 (95% CI: 0,52; 1,68),
- TRAEs: OR = 0,76 (95% CI: 0,35; 1,66),
- TRAEs  $\geq 3$  stopnia: OR = 1,70 (95% CI: 0,66; 5,72),
- SAEs: OR = 1,56 (95% CI: 0,68; 4,09),
- SAEs związane z leczeniem: OR = 1,69 (95% CI: 0,26; 41,42),
- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia: OR = 0,72 (95% CI: 0,40; 1,33),
- AEs prowadzące do redukcji dawki: OR = 0,81 (95% CI: 0,35; 2,06),
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: OR = 0,80 (95% CI: 0,04; 18,08),
- AEs prowadzące do zgonu: RR = 0,89 (95% CI: 0,03; 28,18).

Również w analizie bezpieczeństwa RUCa vs OLA, dla wszystkich ocenianych kategorii zdarzeń obserwowane różnice pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie:

- TEAEs ogółem: OR = 0,40 (95% CI: 0,08; 1,67),
- TEAEs  $\geq 3$  stopnia: OR = 1,96 (95% CI: 0,98; 4,00),
- SAEs: OR = 2,39 (95% CI: 0,93; 6,77),
- SAEs związane z leczeniem: OR = 1,41 (95% CI: 0,10; 41,82),
- AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia: OR = 1,14 (95% CI: 0,54; 2,35),
- AEs prowadzące do redukcji dawki: OR = 0,84 (95% CI: 0,20; 2,91),
- AEs prowadzące do zakończenia leczenia: OR = 0,52 (95% CI: 0,01; 17,75),
- AEs prowadzące do zgonu: RR = 7,79 (95% CI: 0,10; 635,40).

## Skuteczność kliniczna - podsumowanie

Punkt końcowy	Wynik porównania pośredniego
<b>RUCA vs NIR – komparator główny (populacja docelowa ogólna) – metaanaliza sieciowa; HR (95% CrI)</b>	
PFS w ocenie niezależnej komisji	0,86 (0,15; 4,93)
PFS w ocenie badaczy	0,93 (0,18; 4,68)
PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji	0,85 (0,18; 4,03)
Przeżycie całkowite (OS)	1,53 (0,79; 2,94)
Przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji	1,51 (0,93; 2,43)
Czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej (TFST)	1,16 (0,79; 1,69)
<b>RUCA vs OLA – komparator dodatkowy (populacja docelowa BRCA1/2+) – metaanaliza sieciowa; HR (95% CrI)</b>	
PFS w ocenie niezależnej komisji, HR (95% CrI)	1,72 (0,76; 3,87)
PFS w ocenie badaczy, HR (95% CrI)	1,34 (0,67; 2,69)
Przeżycie całkowite (OS), HR (95% CrI)	2,36 (0,39; 14,39)
Przeżycie całkowite (OS) w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, HR (95% CrI)	2,75 (0,83; 9,21)

Legenda:

RUCA istotnie lepszy	RUCA liczbowo lepszy	RUCA liczbowo gorszy	RUCA istotnie gorszy
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

## Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Bezpieczeństwo - podsumowanie

Punkt końcowy	RUCA vs	
	NIR (komparator główny)	OLA
<b>OR lub RR* (95% CrI)</b>		
TEAEs ogółem	0,41 (0,10; 1,53)	0,40 (0,08; 1,67)
TEAEs ≥3 stopnia	0,92 (0,52; 1,68)	1,96 (0,98; 4,00)
TRAEs	0,76 (0,35; 1,66)	-
TRAEs ≥3 stopnia	1,70 (0,66; 5,72)	-
SAEs	1,56 (0,68; 4,09)	2,39 (0,93; 6,77)
SAEs związane z leczeniem	1,69 (0,26; 41,42)	1,41 (0,10; 41,82)
AEs prowadzące do czasowego przerwania leczenia	0,72 (0,40; 1,33)	1,14 (0,54; 2,35)
AEs prowadzące do redukcji dawki	0,81 (0,35; 2,06)	0,84 (0,20; 2,91)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	0,80 (0,04; 18,08)	0,52 (0,01; 17,75)
AEs prowadzące do zgonu	0,89 (0,03; 28,18)*	7,79 (0,10; 635,40)*

**Legenda:**

RUCA istotnie lepszy	RUCA liczbowo lepszy	RUCA liczbowo gorszy	RUCA istotnie gorszy
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



## 11 Dyskusja

Raki jajnika (najczęściej o pochodzeniu surowiczym lub endometroidalnym), jajowodu i pierwotny nowotwór otrzewnej to nowotwory złośliwe, które ze względu na podobną charakterystykę kliniczną, leczenie, a także wspólną etiopatogenezę traktowane są jako jedna jednostka chorobowa, określana zbiorczo jako rak jajnika. Z uwagi na niespecyficzne objawy choroby, jedynie 25%-30% przypadków jest diagnozowanych na wczesnym stopniu zaawansowania, natomiast w pozostałych przypadkach rozpoznanie stawiane jest na późniejszych etapach rozwoju choroby, co znacznie pogarsza rokowanie pacjentek (APD Rubraca 2024). Zgodnie z danymi raportowanymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN) nowotwór złośliwy jajnika był szóstym najczęściej stwierdzanym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce w 2021 roku – Rak jajnika jest też jednym z najczęstszych nowotworów wśród kobiet w średnim wieku i wśród kobiet po 65 r.ż., gdzie stanowi odpowiednio 9% i 3% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe (APD Rubraca 2024). Podstawowymi metodami leczenia raka jajnika pozostaje zabieg chirurgiczny tzw. cytoredukcja, w którym dąży się do maksymalnego zmniejszenia liczby komórek nowotworowych oraz chemioterapia oparta na związkach platyny. Mimo że istnieje wysokie prawdopodobieństwo reakcji na takie leczenie, znaczna liczba pacjentek (niemalże 80%) doświadcza nawrotu choroby, a duża część z nich umiera. Dodatkowo, pacjentki, które wcześniej reagowały na chemioterapię z platyną, często otrzymują podobne leczenie dożylnie podczas nawrotu (APD Rubraca 2024). Dlatego istotne z punktu widzenia chorych jest postępowanie mające na celu podtrzymanie odpowiedzi na leczenie po skutecznej chemioterapii pierwszej linii przez jak najdłuższy czas, a w tym celu wśród opcji terapeutycznych coraz częściej wykorzystuje się inhibitory PARP.

Inhibitory PARP są nowymi lekami, umożliwiającymi terapię podtrzymującą pacjentkom z rakiem jajnika, która nie wymaga wizyt na oddziale szpitalnym w celu administracji leku – podaje je się doustnie, w przeciwieństwie np. do bewacyzumabu, który jest administrowany dożylnie (ChPL Avastin 2020). Stosowanie inhibitorów PARP może się więc wiązać z poprawą jakości życia pacjentek cierpiących na raka jajnika, zapewniając jednocześnie wydłużenie okresu bez progresji po odpowiedzi na chemioterapię.

Obecnie w Polsce, w ramach programu lekowego terapii podtrzymującej po pierwszej linii leczenia stosuje się trzy leki: rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne bewacyzumab oraz inhibitory PARP: olaparyb i niraparyb. Olaparyb w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach programu stosuje się u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD), natomiast olaparyb w monoterapii stosowany jest u pacjentek z obecnością

### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

mutacji w genach *BRCA1/2*; niraparyb w monoterapii stosuje się z kolei u pacjentek z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub z brakiem obecności mutacji w genach *BRCA1/2* oraz u pacjentek z potwierdzonym niedoborem homologicznej rekombinacji (HRD) lub z brakiem potwierdzenia niedoboru homologicznej rekombinacji (HRP). Objęcie refundacją leku Rubraca umożliwi poszerzenie dostępnych opcji leczenia chorych i prowadzenie leczenia podtrzymującego niezależnie od statusu mutacji *BRCA*, gdyż lek ten jest wskazany w ogólnej populacji pacjentek z rakiem jajnika (*APD Rubraca 2024*).

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań klinicznych, zidentyfikowano jedno badanie kliniczne z randomizacją, oceniające rukaparyb stosowany w monoterapii, w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika po odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii – próbę *ATHENA-MONO*. Badanie to było wielośrodkową próbą kliniczną 3 fazy, w której rukaparyb porównano z placebo. Ocenę prowadzono w szerokiej populacji pacjentek, obejmującej zarówno chore z mutacjami genu *BRCA* i niedoborami rekombinacji homologicznej, jak również pacjentki bez tych cech, a także chore z obecnymi innymi czynnikami klinicznymi wysokiego ryzyka, takimi jak obecność choroby resztkowej (MRD). Odróżniało to badanie *ATHENA-MONO* od np. badania *SOLO1*, w którym oceniano olaparyb stosowany w monoterapii w populacji zawężonej do pacjentek z mutacjami genu *BRCA*. Co prawda populację nieograniczoną do podgrupy z mutacją *BRCA* oceniano również w badaniu *PRIMA*, oceniającym niraparyb, ale z kolei w badaniu tym wykluczono pacjentki ze stopniem zaawansowania nowotworu III według kryteriów FIGO, które nie miały widocznej choroby resztkowej po zabiegu cytoredukcji, co mogło przyczynić się do uwzględnienia w badaniu bardziej obciążonej populacji. W badaniu *ATHENA-MONO* nie wprowadzono tego rodzaju ograniczeń, uwzględniając najbardziej ogólną populację pacjentek z nowo diagnozowanym rakiem jajnika, które uzyskały odpowiedź na leczenie pierwszej linii. W ramach prowadzonych analiz odnotowano istotne wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby zarówno w całej analizowanej populacji, jak i w większości podgrup wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk (w tym również w podgrupach chorych z HRD oraz mutacjami *BRCA*) po zastosowaniu rukaparybu, co potwierdzano zarówno w ocenie niezależnej komisji, jak również w lokalnej ocenie badaczy. Z uwagi na charakter prowadzonego leczenia (podtrzymujące po terapii pierwszej linii), obserwowana śmiertelność pacjentek była niska, w związku z czym dane odnośnie analizy przeżycia całkowitego nie były „dojrzałe” – w większości analizowanych wariantów oceny OS nie uzyskano median przeżycia, z uwagi na zbyt małą liczbę zdarzeń zgonu, w związku z czym nie obserwowano również różnic pomiędzy analizowanymi grupami, odnotowując podobną liczbę zdarzeń w przypadku rukaparybu oraz placebo. Analiza przeżycia całkowitego wymaga więc dalszej obserwacji, by móc wiarygodnie wyznaczyć przeżycie całkowite pacjentek otrzymujących rukaparyb. Autorzy badania oceniali również odpowiedź

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

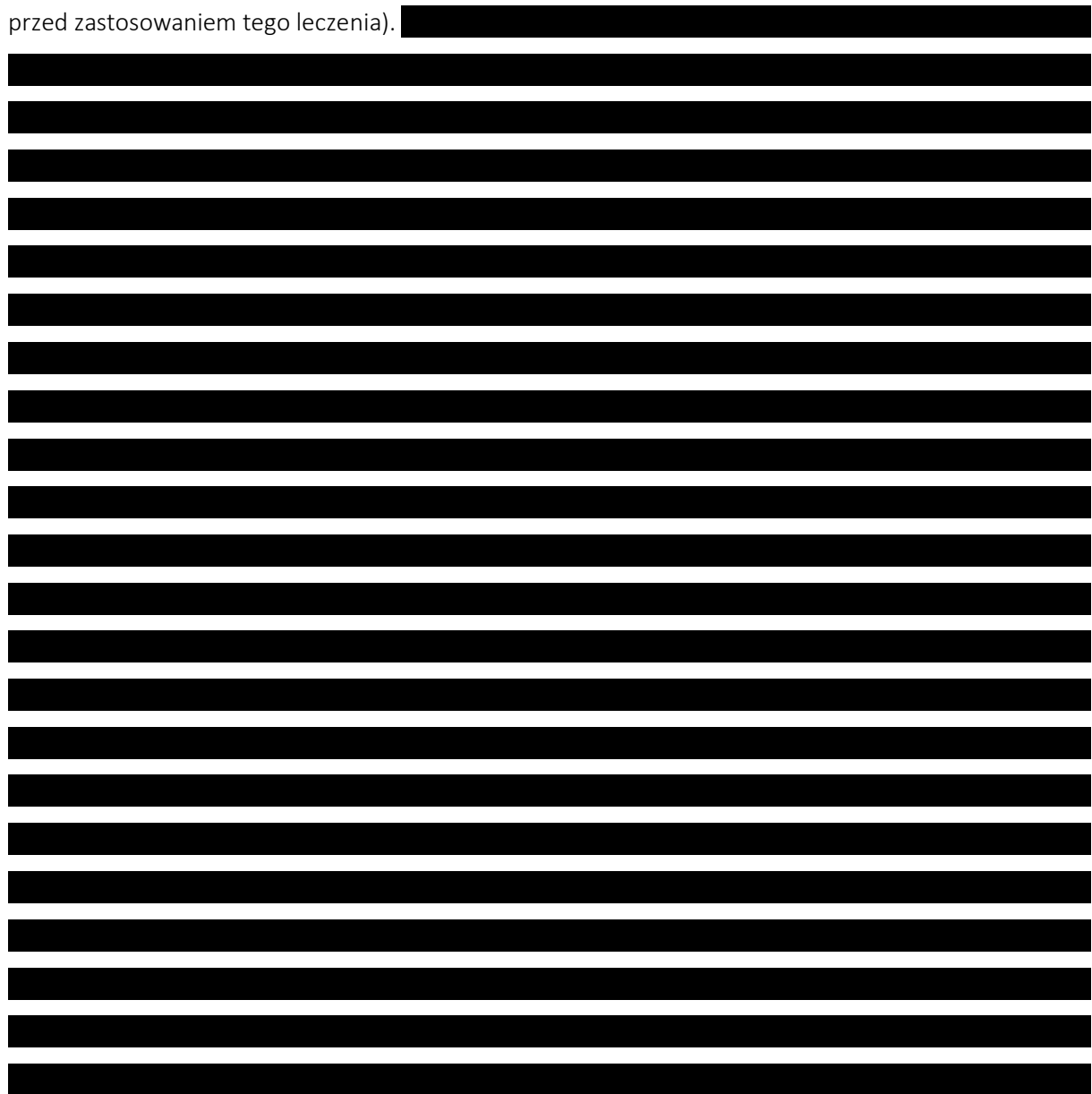
na leczenie, ale z uwagi na fakt, że ocena taka wymagała choroby mierzalnej, a większość pacjentek leczonych z sukcesem w ramach pierwszej linii leczenia nie miała takiej choroby (około 90% pacjentek badania *ATHENA-MONO*), ocenę prowadzono w bardzo mało licznej grupie pacjentek. Odnotowano liczbowo większe prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi (suma odpowiedzi całkowitej oraz częściowej) po zastosowaniu rukaparybu, ale z uwagi na małe liczebności analizowanych grup, nie obserwowano statystycznie istotnego efektu. Należy podkreślić, że stosowanie rukaparybu nie obniżało w istotny sposób jakości życia pacjentów – w badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wynikach stosowanych w analizie kwestionariuszy oceny jakości życia. W zakresie eksploracyjnych punktów końcowych odnotowano również istotne wydłużenie czasu do następnej terapii przeciwnowotworowej po zastosowaniu rukaparybu. W ramach oceny bezpieczeństwa obserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą placebo, nie otrzymującą żadnej aktywnej klinicznie substancji, co było spodziewaną obserwacją – niemniej jednak, autorzy badania stwierdzali, że profil bezpieczeństwa rukaparybu obserwowany w badaniu był typowy dla inhibitorów PARP, i podobny do tych obserwowanych dla innych leków z tej grupy stosowanych w leczeniu podtrzymującym pacjentek z rakiem jajnika. Pomimo obserwowanej ogólnie wyższej częstości zdarzeń niepożądanych po stronie rukaparybu, nie odnotowano różnic w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w stosunku do grupy placebo.

Ponieważ nie zidentyfikowano w ramach przeglądu badań klinicznych żadnych prób, które bezpośrednio porównywałyby rukaparyb z komparatorami wybranymi w niniejszej analizie, zdecydowano się na wykonanie porównania pośredniego. Z uwagi na stosunkowo dużą liczbę zidentyfikowanych badań RCT dla komparatorów, obecność więcej niż jednego badania oceniającego daną interwencję oraz na stosunkowo dużą liczbę ocenianych interwencji, zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego na drodze metaanalizy sieciowej (NMA). Odnalezione badania pozwalały na uwzględnienie w obliczeniach danych dla rukaparybu, olaparybu oraz niraparybu, a także wspólnej dla wszystkich tych interwencji grupy kontrolnej – placebo. W ramach utworzonej sieci porównań, obserwowano podobną skuteczność rukaparybu, co pozostałych inhibitorów PARP (olaparybu oraz niraparybu) – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego czy odpowiedzi na leczenie. Wyniki inhibitorów PARP były podobne zarówno w populacji ogólnej, jak również wśród chorych z HRD oraz w populacji chorych z mutacjami BRCA. Podobnie, obserwowano zbliżony profil bezpieczeństwa rukaparybu, niraparybu oraz olaparybu, nie obserwując znamiennych statystycznie różnic pomiędzy tymi interwencjami w zakresie ocenionych kategorii zdarzeń niepożądanych.

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Dostępne dane pozwoliły na porównanie pośrednie rukaparybu z olaparybem oraz niraparybem, ale nie udało się odnaleźć badań, które umożliwiłyby uwzględnienie w sieci porównania pośredniego schematów olaparybu skojarzonego z bewacyzumabem, oraz samego bewacyzumabu. Istnieją co prawda badania RCT porównujące bewacyzumab z placebo/BSC (*GOG-0218*, *ICON7*, *Wu 2024*) wśród pacjentek z nowo diagnozowanym rakiem jajnika, ale w badaniach tych randomizacja była prowadzona przed rozpoczęciem chemioterapii, w związku z czym porównanie bewacyzumabu z placebo/BSC jako terapii podtrzymującej nie odpowiadało porównaniu w badaniu *ATHENA-MONO*, gdzie uwzględniono pacjentki odpowiadające na wcześniejszą chemioterapię (w badaniach nad bewacyzumabem vs placebo, porównanie dotyczyło pacjentek niezależnie od odpowiedzi na chemioterapię, jako że randomizacja następowała przed zastosowaniem tego leczenia).



Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Niraparyb powinien być traktowany jako główny komparator niniejszej analizy, ponieważ, podobnie jak rukaparyb, nie wymaga oceny i potwierdzania markerów genetycznych – w przeciwieństwie do olaparybu, który stosowany jest wśród pacjentek z mutacjami genu BRCA. Należy się spodziewać, że po wprowadzeniu do leczenia rukaparybu, lekarze rozpatrując terapię możliwą do zastosowania, którzy do tej pory mając wybór pomiędzy olaparybem skojarzonym z bewacyzumabem, a niraparybem wybierali OLA+BEV, dalej będą preferować ten schemat – pojawi się jednak nowa opcja w przypadku pacjentek, dla których wcześniej wybierano niraparyb, gdyż obecnie lekarz będzie mógł zastosować u takich chorych również rukaparyb, w związku z czym niraparyb będzie stanowił główny komparator dla rukaparybu.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 12 Ograniczenia

### Ograniczenia analizy

- Odnaleziono jedno badanie z kliniczne, w którym ocenianą interwencją był rukaparyb w monoterapii stosowany w populacji docelowej – badanie *ATHENA-MONO*. Było to jednak badanie III fazy, z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, kontrolowane placebo, o odpowiedniej liczebności, które uzyskało bardzo dobrą jakość wg skali Jadad (5/5), a ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniane za pomocą RoB2 wskazało na niskie ryzyko błędu dla wszystkich analizowanych punktów końcowych. Interwencję kontrolną w badaniu stanowiło placebo i najlepsza opieka medyczna (komparator dodatkowy), co umożliwiało wykonanie porównania pośredniego i dostarczało szerszych danych na temat efektywności rukaparybu.
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (rukaparyb) z poszukiwanymi komparatorami aktywnymi, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, należy mieć zatem na uwadze ograniczenia metodologiczne takiego podejścia i ostrożnie podchodzić do uzyskanych wyników. W przypadku porównania z NIR i OLA w monoterapii możliwe było porównanie pośrednie w ramach metaanalizy sieciowej NMA z NIR i OLA przez wspólny komparator – najlepsza opieka medyczna (BSC) i placebo. Nie odnaleziono badań pozwalających na stworzenie sieci porównania pośredniego z olaparybem skojarzonym z bewacyzumabem oraz bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym. Zidentyfikowano badanie RCT *PAOLA-1* porównujące OLA+BEV vs BEV+PBO, wspólnym komparatorem byłby w tym przypadku bewacyzumab +/-PBO w leczeniu podtrzymującym, pod warunkiem dostępności badań RCT porównujących bewacyzumab vs PBO. Dostępne są 3 badania RCT (*GOG-0218*, *ICON7*, *Wu 2024*) w których ocenie poddano chemioterapię I linii opartą na platynach w skojarzeniu z bewacyzumabem i możliwością dalszej kontynuacji bewacyzumabu (czyli jako leczenie podtrzymujące do wystąpienia progresji) z zastosowaniem klasycznej chemioterapii I linii opartej na platynach i BSC w dalszym okresie (*GOG-0218*) lub placebo+BSC (*ICON7*, *Wu 2024*), ale nie są one prowadzone w populacji docelowej, czyli chorych z odpowiedzią na leczenie chemioterapią I linii opartą na związkach platyny, gdyż randomizacja następowała przed rozpoczęciem chemioterapii I linii i kontynuacja leczenia bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym nie wymagała potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub częściowej po zakończeniu chemioterapii opartej na platynach (trwała przez określoną liczbę cykli lub do stwierdzenia progresji), ponadto

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

prezentowane wyniki obejmowały także okres chemioterapii I linii (było to zatem porównanie chemioterapia + bewacyzumab + kontynuacja bewacyzumabem versus chemioterapia bez bewacyzumabu). Dostępne badania nie umożliwiają zatem poszerzenie sieci porównania pośredniego i stworzenie węzła BEV vs PBO/BSC w leczeniu podtrzymującym. [REDACTED]

- Komparatorem głównym dla rukaparybu jest niraparyb (lek o identycznych wskazaniach rejestracyjnych i kryteriach włączenia w programie lekowym), mogący być zastosowany także u chorych bez obecności HRD (lub BRCA1/2+) lub bez wykonanej oceny w tym kierunku. W obecnej sytuacji refundacyjnej stwierdzenie HRD pozwala lekarzowi zastosować również terapię skojarzoną OLA+BEV, a wykrycie BRCA1/2+ - OLA. W przypadku preferencji lekarza do leczenia OLA+BEV lub OLA (np. wynikających z przekonania o wyższej skuteczności albo dedykowanej rejestracji tych leków w tej populacji) zastosowanie NIR będzie dotyczyło tylko pacjentek z np. obecnością przeciwwskazań lub nieodpowiednim stanem klinicznym do leczenia skojarzonego. Rozpoczęcie refundacji RUCA (interwencji o identycznej charakterystyce, skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie jak NIR) nie wpłynie na te preferencje i nie spowoduje zmian udziałów OLA+BEV lub BEV. Dlatego obie te interwencje zostały uwzględnione jako komparatory dodatkowe w analizie klinicznej, gdyż w rzeczywistości RUCA nie będzie zastępował ich w praktyce

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

klinicznej. Podobnie, przy dostępności dowodów wysokiej jakości o wyższości PARPi nad bewacyzumabem w monoterapii, zastosowanie tego inhibitora angiogenezy będzie dotyczyło tylko pacjentek z przeciwwskazaniami do PARPi lub brakiem potwierdzonej odpowiedzi całkowitej lub częściowej na chemioterapię, w rzeczywistości zatem RUCA nie będzie zastępowała bewacyzumabu i jest to jedynie komparator dodatkowy w analizie klinicznej.

- Do większości badań uwzględnionych w metaanalizie sieciowej (*ATHENA-MONO*, *PRIMA*, *PRIME*) kwalifikowano pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, bez względu na obecność zaburzeń genetycznych. Jedynie do badania *SOLO1* włączano wyłącznie pacjentki z potwierdzeniem zarodkowej lub somatycznej mutacji BRCA1/2. Należy zauważyć, że wspomniane zawężenie populacji zastosowane w kryteriach selekcji do badania *SOLO1* prowadzi do wskazań rejestracyjnych olaparybu wyłącznie do pacjentek z obecnością mutacji w genach BRCA (rukaparyb oraz niraparyb stanowiące interwencje oceniane w pozostałych analizowanych badaniach są zarejestrowane w terapii podtrzymującej pacjentek z rakiem jajnika, bez względu na obecność zaburzeń genetycznych). Ponadto, należy zaznaczyć, że w badaniach *ATHENA-MONO*, *PRIMA* oraz *PRIME* dla części punktów końcowych (w tym dla pierwszorzędowych punktów końcowych) prowadzono analizy nie tylko dla populacji ogólnych (ITT), ale także dla podgrup wyróżnionych w ich obrębie – chorych z deficytem rekombinacji homologicznej (HRD) i/lub chorych z obecnością mutacji w genach BRCA1/2 (BRCA). W porównawczej analizie PARPi jako podstawowe traktowano wyniki w populacjach wspólnych (gdy były dostępne) – ogólnej w przypadku NIR, HRD w przypadku OLA+BEV oraz BRCA1/2+ w przypadku OLA. Nie wszystkie punkty końcowe możliwe były do oceny w nachodzących populacjach, w przypadku porównania z OLA nie były dostępne wyniki PFS2 i TFST w podgrupie BRCA1/2+ w badaniu *ATHENA-MONO*.
- Ocena odpowiedzi na leczenie była wykonywana w populacji z wyjściowo mierzalną chorobą, która stanowiła tylko niewielki odsetek włączonej populacji, przez co wyniki dotyczące ORR pomimo różnic liczbowych nie przekraczają progu znamienności statystycznej. Analogicznie ograniczoną moc statystyczną ma ocena DoR wykonywana tylko wśród osób z ORR.
- Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim charakteryzowały się odmiennymi okresami obserwacji. Ze strony badania *ATHENA-MONO* dostępne były dane dla dwóch dat odcięcia: 23.02.2022 (mediana obserwacji: 26,1 mies. dla RUCA vs 26,2 mies. dla PBO) oraz 09.03.2023. Dla kolejnych analiz przeprowadzonych dla badań dla komparatorów mediany okresu obserwacji wynosiły: w badaniu *PRIMA* 13,8 mies. oraz około 3,5 roku, dla badania *PRIME*: 27,5 mies.,

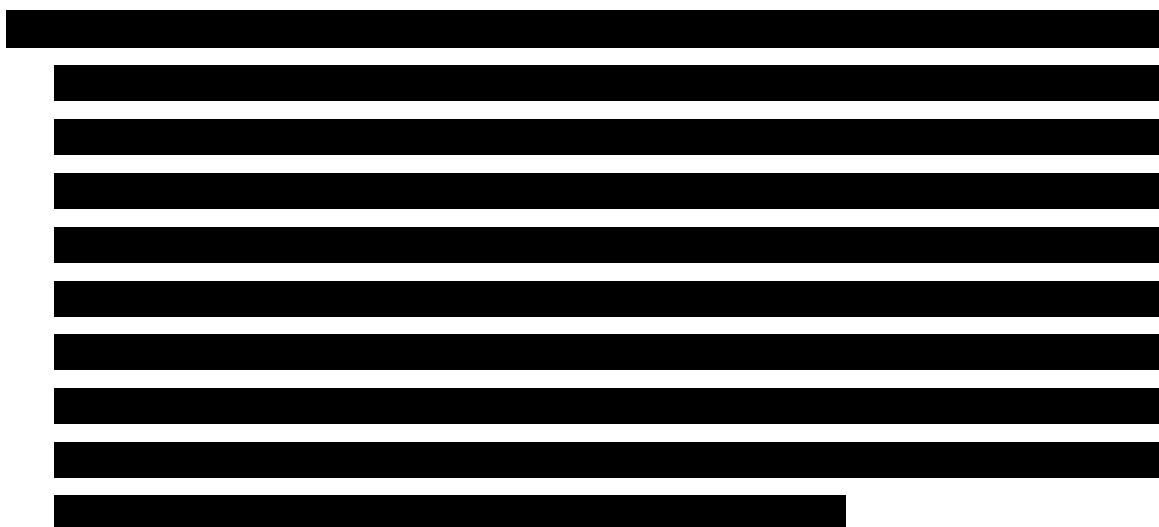
#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



a dla badania *SOLO1*: 41 mies., 4,8 lat oraz około 7 lat. W ramach oceny skuteczności prowadzono analizy z wykorzystaniem danych z głównych analiz raportowanych w odnalezionych badaniach oraz danych dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji (w ramach analizy wrażliwości), jeśli odpowiednie dane były dostępne

- W przypadku oceny OS, istniały spore różnice w okresie obserwacji pomiędzy badaniem *ATHENA-MONO* a próbą *SOLO1*, oceniającą olaparyb (26 miesięcy vs 41 miesięcy), co mogło zaburzać wzajemne porównanie tych leków (szczególnie w przypadku, gdy ocena OS nie była korygowana o leczenie stosowane po progresji), dlatego porównanie tych dwóch interwencji powinno być interpretowane ostrożnie, szczególnie że dane odnośnie OS nie były dojrzałe w momencie prowadzenia analizy w *ATHENA-MONO*, w szczególności w podgrupach chorych z HRD oraz BRCA (która to podgrupa była właściwa dla porównania z olaparybem, stosowanym u chorych z mutacjami BRCA).
- W poszczególnych badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej, w ocenie statusu HRD wykorzystano różne testy laboratoryjne, w zależności od lokalnej dostępności, co może wiązać się z występowaniem pewnych różnic w zakresie klasyfikowania zaburzeń rekombinacji homologicznej.
- Istniały różnice w sposobie oceny oraz przedstawienia danych dotyczących jakości życia chorych pomiędzy badaniem *ATHENA-MONO* oraz uwzględnionymi w porównaniu badaniami dla komparatorów. W związku z powyższym, ze względu na brak możliwych do porównania danych, w ramach metaanalizy sieciowej nie przeprowadzono oceny jakości życia chorych leczonych rukaparybem vs odpowiednimi komparatorami.



- Nie wszystkie punkty końcowe możliwe były do oceny w nachodzących populacjach, w przypadku porównania z OLA nie były dostępne wyniki PFS2 i TFST w podgrupie BRACA1/2+ w badaniu *ATHENA-MONO*.

## Ograniczenia odnalezionych badań

- W publikacji *Monk 2022* przedstawiono wyniki pierwszej analizy badania *ATHENA-MONO*, dla daty odcięcia danych: 23.02.2022. Uaktualnione wyniki badania *ATHENA-MONO* dla drugiej daty odcięcia danych (DCO: 09.03.2023) nie zostały opublikowane w publikacji pełnotekstowej, były dostępne w materiałach dostarczonych do EMA.
- Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla niraparybu, stosowanie leku należy rozpocząć od dawki indywidualnie dopasowanej, zależnej od masy ciała pacjenta i liczby płytek krwi – dawka początkowa NIR powinna być równa 200 mg raz dziennie dla chorych o masie ciała <77 kg lub wyjściowej liczbie płytek krwi <150 000/ $\mu$ l oraz 300 mg raz dziennie dla chorych z wyjściową masą ciała  $\geq$ 77 kg lub z wyjściową liczbą płytek krwi  $\geq$ 150 000/ $\mu$ l. Jednak, początkowo, wszystkie pacjentki kwalifikowane do badania *PRIMA* rozpoczynały leczenie NIR od dawki ustalonej (*fixed*), wynoszącej 300 mg raz dziennie. Następnie, po około 16 miesiącach od rozpoczęcia badania wprowadzono poprawkę do protokołu, zgodnie z którą zmieniono dawkowanie niraparybu – u pacjentek włączanych do badania po dacie wprowadzenia poprawki (27.11.2017 r.) początkowa dawka leku była dopasowywana indywidualnie, zgodnie z zasadami opisanymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Autorzy badania *PRIMA* zaprezentowali wyniki zarówno dla całej grupy pacjentek leczonych NIR, jak i odrębnie dla chorych rozpoczynających leczenie NIR od dawki stałej (FSD) oraz zindywidualizowanej (ISD). Pozwoliło to na ekstrakcję danych bezpieczeństwa dla grupy pacjentek, które stosowały NIR w początkowej dawce dopasowanej indywidualnie (grupa ISD), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.
- W większości analizowanych badań dane dotyczące oceny przeżycia całkowitego (OS) były niedojrzałe. Jednak należy zaznaczyć, że ocenianą populację stanowiły pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, a porównywano interwencje stosowane jako leczenie podtrzymujące po uzyskaniu odpowiedzi na chemioterapię pierwszej linii. W związku z faktem, że oceniano chore na wczesnym etapie leczenia choroby, a głównymi celami terapii jest kontrola choroby (odpowiedź na leczenie i wydłużenie czasu do

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

progresji), co prowadzi do wydłużenia przeżycia pacjenta wraz z poprawą jego jakości (*APD Rubraca 2024*), u tych pacjentek należy spodziewać się stosunkowo długiego przeżycia całkowitego, co utrudnia ocenę tego punktu końcowego w badaniach klinicznych. Dodatkowo, zakłócający wpływ na ocenę OS mogły mieć także kolejne linie leczenia przeciwnowotworowego stosowane przez pacjentki. Należy zaznaczyć, że w każdym z włączonych badań przeżycie całkowite (OS) należało do drugorzędowych punktów końcowych, a pierwszorzędowym punktem końcowym była ocena przeżycia bez progresji choroby (PFS) – punkt końcowy istotny klinicznie, o bezpośrednim związku z głównym celem leczenia.

- W badaniu *ATHENA-MONO* zaplanowano przeprowadzenie randomizacji w stosunku 4:1, a w pozostałych analizowanych próbach (*PRIMA, PRIME, PAOLA-1, SOLO1*) – w stosunku 2:1, co miało zachęcić pacjentki do udziału w wymienionych badaniach. Jednak, w związku z tym w części przypadków liczebność grupy placebo była stosunkowo niewielka; dotyczyło to szczególnie podgrup wyróżnionych pod względem obecności wybranych zaburzeń genetycznych. Pomimo to, w większości przypadków, różnice pomiędzy analizowanymi grupami interwencja vs kontrola (placebo) osiągnęły istotność statystyczną.

## 13 Wnioski końcowe

Nowo zdiagnozowany, niskozróżnicowany zaawansowany rak jajnika, rak jajowodu lub pierwotny rak otrzewnej jest nowotworem stosunkowo dobrze odpowiadającym na chemioterapię opartą na platynie, ale z dużym ryzykiem nawrotu po zakończeniu leczenia pierwszej linii. Dlatego z perspektywy pacjentek istotna jest możliwość wdrożenia leczenia podtrzymującego, które ma na celu maksymalne wydłużenie okresu bez progresji choroby po skutecznej chemioterapii I linii ze stwierdzeniem odpowiedzi całkowitej lub częściowej. Rukaparyb jest inhibitorem enzymów z grupy polimeraz poli(ADP-rybozy), w tym PARP-1, PARP-2 i PARP-3, który podobnie jak obecnie refundowany niraparyb może być stosowany bez konieczności potwierdzenia obecności mutacji w genach *BRCA1/2* lub niedoboru homologicznej rekombinacji (HRD). Jego refundacja poszerza zatem zakres możliwych opcji terapeutycznych dostępnych w programie lekowym i jest odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby zdrowotne.

We wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *ATHENA-MONO* wykazano, że zastosowanie rukaparybu w monoterapii zamiast placebo i BSC istotnie zmniejsza ryzyko progresji choroby bez względu na obecność markerów genetycznych, nie pogarszając jakości życia i przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Dane dotyczące przeżycia całkowitego w momencie odcięcia danych nie były wystarczająco dojrzałe do wyciągnięcia wiarygodnych wniosków. W porównaniu pośrednim z głównym komparatorem – niraparybem – nie wykazano różnic w skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie.

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14 Załączniki

### 14.1

W wyniku wyszukiwania systematycznego nie odnaleziono

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[Redacted text block]

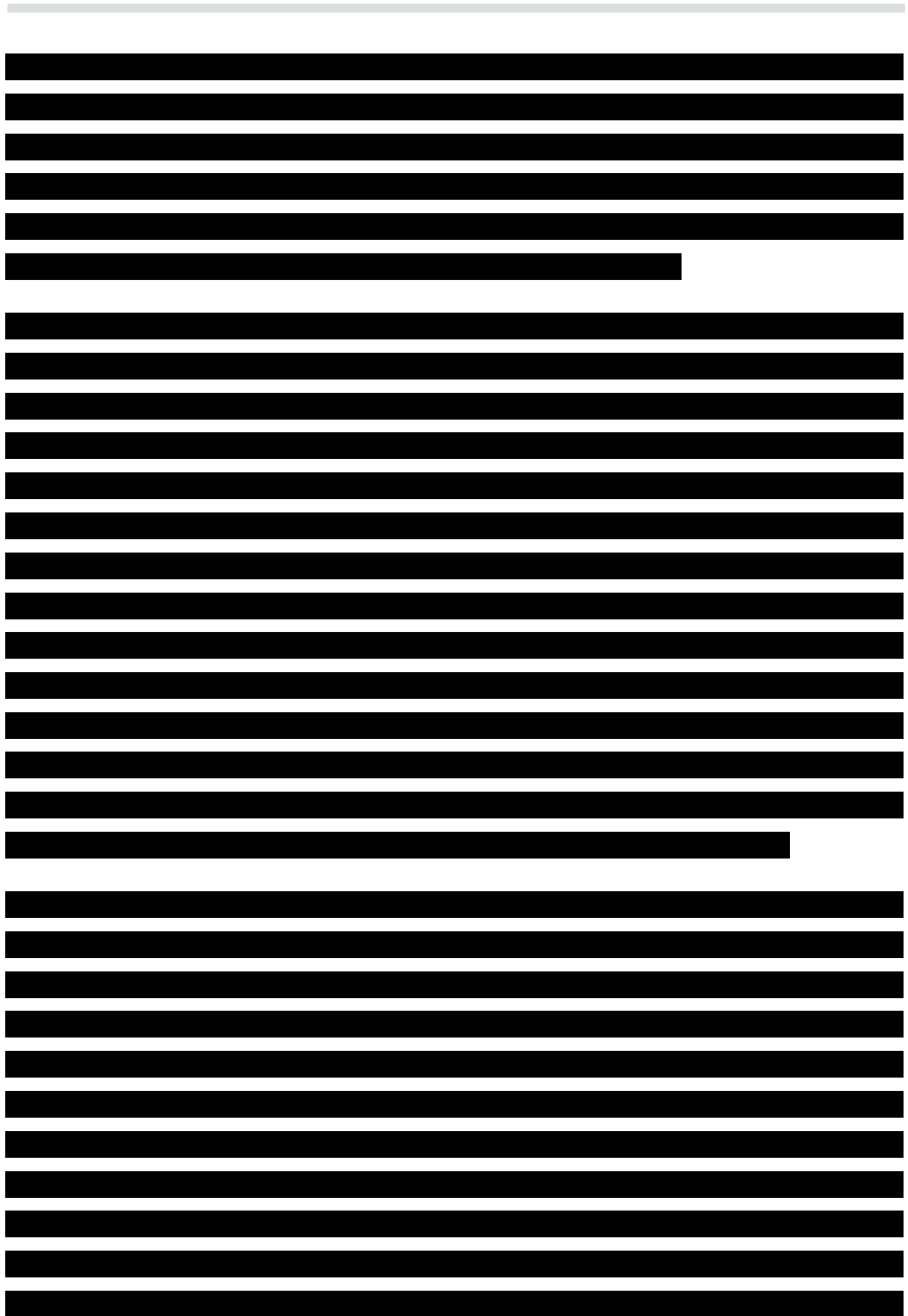
14.1.1 [Redacted text]

14.1.1.1 [Redacted text]

[Redacted text block]

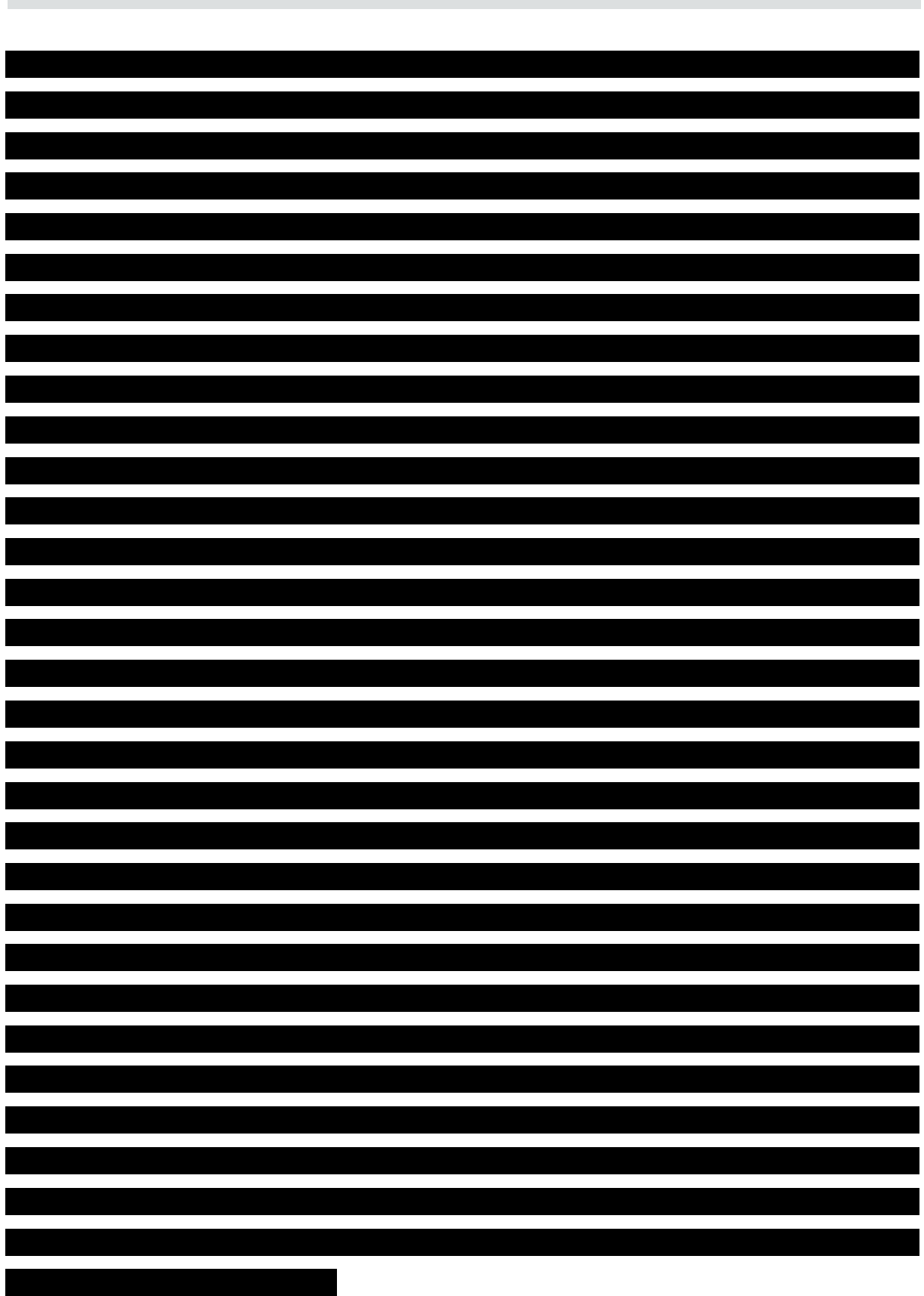
Rubraca (rukaparyb) | w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

---



Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Rubraca (rukaparyb)**

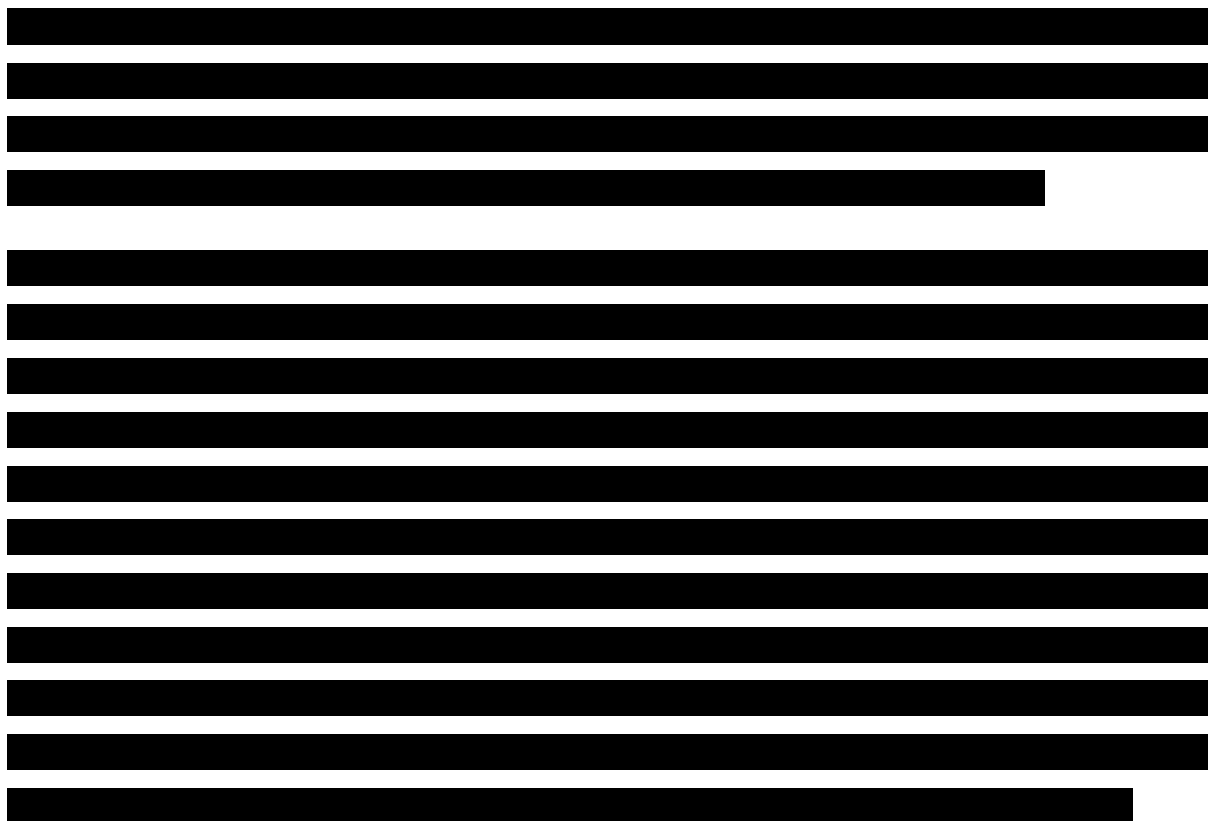
w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 170.



Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 171.



Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

14.1.1.2 [redacted]

[redacted]

14.1.1.2.1 [redacted]

[redacted]

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 172. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rubraca (rukaparyb) | w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

14.1.1.2.1.1 [Redacted]

[Redacted]

Tabela 173. [Redacted]

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

[Redacted]

14.1.1.2.1.1.1 [Redacted]

[Redacted]

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 174.

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

Tabela 175.

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

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

14.1.1.2.1.2 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 176.

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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

14.1.1.2.1.2.1 [redacted]

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

Tabela 177. [redacted]

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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[Redacted text block]

Tabela 178.

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

[Redacted text block]

### 14.1.1.3

[Redacted text block]

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[Redacted text block]

Tabela 179. [Redacted title]

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

[Redacted text block]

Tabela 180. [Redacted title]

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

Rubrica (rukaparyb) | w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

14.1.2 [Redacted]

[Redacted]

14.1.2.1 [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[Redacted text block]

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[Redacted text block]

14.1.2.2 [Redacted]

[Redacted text block]

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



[Redacted text block]

14.1.2.2.1 [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 181. [Redacted]

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

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[Redacted text block]

Tabela 182.

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

[Redacted text block]

### 14.1.2.3 [Redacted]

[Redacted text block]

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Tabela 184.

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

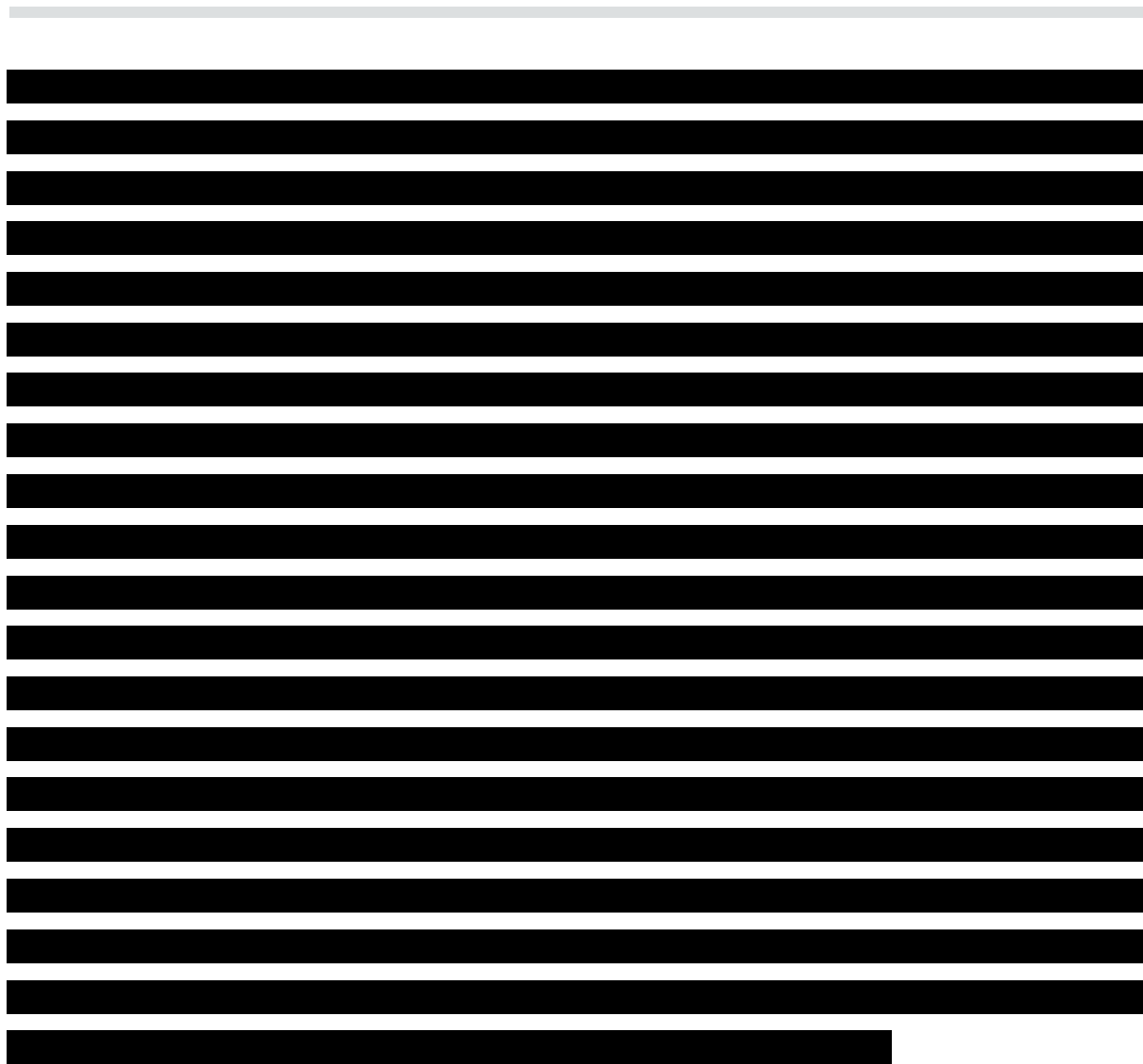
Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					
[REDACTED]					

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

14.1.3

[Redacted text block]

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

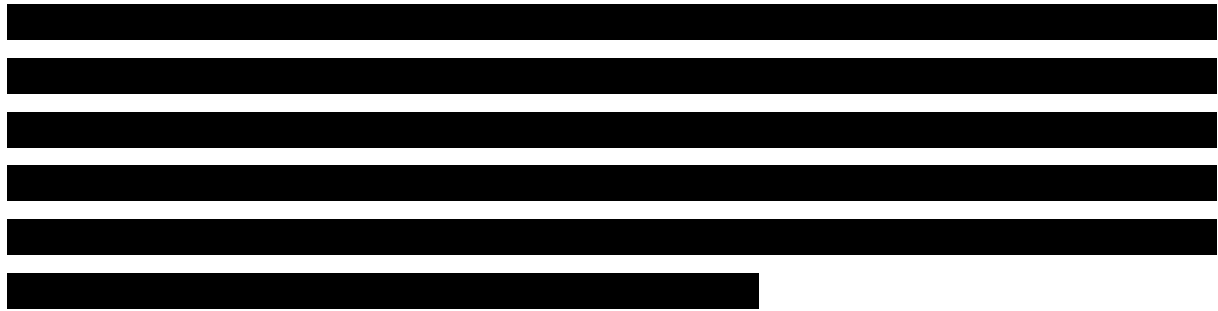
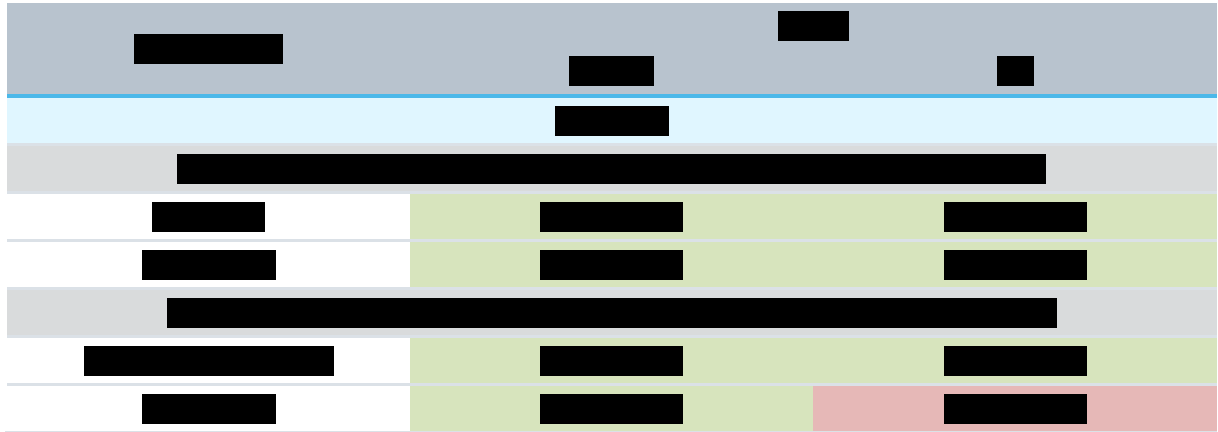
A table with multiple rows and columns, all of which are completely redacted with black bars.

Tabela 185. [Redacted]

A table with multiple rows and columns. The content is mostly redacted with black bars. There are several cells highlighted in green and red. A red box highlights a 2x2 grid of cells in the middle-right section. Another red box highlights a 2x1 grid of cells below it. There are also green highlights in the same area.

Tabela 186. [Redacted]

A table with multiple rows and columns. The content is mostly redacted with black bars. There are several cells highlighted in green.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróznicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

---

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.2 Ocena ROB2 badań z randomizacją uwzględnionych w analizie

### 14.2.1 Badanie ATHENA-MONO

Tabela 187. Ocena badania *ATHENA-MONO* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		ATHENA-MONO
Oceniane porównanie		RUCA vs PBO
Oceniany punkt końcowy		PFS (ocena badacza)
		PFS (ocena BIRC)
		OS
		ORR
		Bezpieczeństwo Jakość życia
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, blokowa, generowana komputerowo; czynniki stratyfikacji: status choroby po CTH, moment operacji, ocena deficytu rekombinacji homologicznej
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych (IRT)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Nie, w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie, w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak	
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>			
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT, w momencie odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z własnej decyzji lub badacza albo z innych przyczyn (nie związanych z progresją choroby ani AEs) - 28 (6,6%) w grupie RUCA i 5 (4,5%) w grupie PBO	
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak	
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
<b>Pomiar punktu końcowego</b>			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	PFS (ocena badacza)	Ocena PD wg RECIST v1.1
		PFS (ocena BIRC)	Ocena PD wg RECIST v1.1
		OS	Ocena przeżycia, nie ma możliwości różnych metod pomiaru
		ORR	Ocena wg kryteriów RECIST 1.1
		Bezpieczeństwo	Ocena częstości występowania poszczególnych AEs
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Jakość życia	Ocena wg zwalidowanych kwestionariuszy służących do oceny HRQoL
		Nie, w obu grupach ocena wykonywana w ten sposób	
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	PFS (ocena badacza)	Ocena przez zaślepionego badacza
		PFS (ocena BIRC)	Ocena przez niezależną, zaślepioną komisję BIRC
		OS	Ocena przez niezależną, zaślepioną komisję BIRC
		ORR	Ocena z utrzymaniem zaślepienia
		Bezpieczeństwo	Ocena z utrzymaniem zaślepienia
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	Jakość życia	Punkt końcowy oceniany przez pacjentki, które nie były świadome stosowanej interwencji
		brak	
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak	
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>			
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	Zgodne z planem analizy	

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
<b>Ogółem</b>		
Niskie		

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.2.2 Badanie PRIMA

Tabela 188. Ocena badania *PRIMA* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		PRIMA
Oceniane porównanie		NIR vs PBO
Oceniany punkt końcowy		PFS
		OS
		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, blokowa, generowana komputerowo; czynniki stratyfikacji: odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu CTH oparta na platynach, otrzymanie CTH adjuwantowej, status HRD nowotworu
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych (IWRT)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Nie, w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie, w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT, w momencie odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z własnej decyzji albo z innych przyczyn (nie związanych z progresją choroby ani AEs) - 31 (6,4%) w grupie NIR i 8 (3,3%) w grupie PBO	
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak	
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
<b>Pomiar punktu końcowego</b>			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	PFS	Ocena PD wg RECIST v1.1
		OS	Ocena przeżycia, nie ma możliwości różnych metod pomiaru
		Bezpieczeństwo	Ocena częstości występowania poszczególnych AEs
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Nie, w obu grupach ocena wykonywana w ten sposób	
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	PFS	ocena przez zaślepionego badacza lub niezależną komisję BIRC
		OS	ocena zaślepiona
		Bezpieczeństwo	ocena zaślepiona
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak	
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak	
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>			
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodne z planem analizy	
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak	
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak	
<b>Ogółem</b>			
Niskie			

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



### 14.2.3 Badanie PRIME

Tabela 189. Ocena badania *PRIME* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		PRIME
Oceniane porównanie		NIR vs PBO
Oceniany punkt końcowy		PFS
		OS
		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, blokowa, generowana komputerowo; czynniki stratyfikacji: status wariantu BRCA linii zarodkowej, status HRD nowotworu, otrzymanie CTH neoadjuwantowej, odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu CTH opartą na platynach
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych (IWRT)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane pomiędzy grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Nie, w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie, w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT, w momencie odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z własnej decyzji albo z innych przyczyn (nie związanych z progresją choroby ani AEs) - 33 (12,9%) w grupie NIR i 7 (5,4%) w grupie PBO	
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak	
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
<b>Pomiar punktu końcowego</b>			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	PFS	Ocena PD wg RECIST v1.1
		OS	Ocena przeżycia, nie ma możliwości różnych metod pomiaru
		Bezpieczeństwo	Ocena częstości występowania poszczególnych AEs
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Nie, w obu grupach ocena wykonywana w ten sposób	
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	PFS	ocena przez zaślepionego badacza lub niezależną komisję BIRC
		OS	ocena zaślepiona
		Bezpieczeństwo	ocena zaślepiona
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak	
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak	
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>			
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodne z planem analizy	
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak	
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak	
<b>Ogółem</b>			
Niskie			

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.2.4 Badanie SOLO1

Tabela 190. Ocena badania *SOLO1* przy użyciu narzędzia ROB2.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
<b>Ogólne</b>		
Nazwa badania		SOLO1
Oceniane porównanie		OLA vs PBO
Oceniany punkt końcowy		PFS
		OS
		ORR
		Bezpieczeństwo
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego		0
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, wpis w niekomercyjnym rejestrze badań klinicznych (np. clinicaltrials.gov), doniesienia konferencyjne, dokumenty regulacyjne (np. CSR)	
<b>Proces randomizacji</b>		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna, blokowa, generowana komputerowo; czynniki stratyfikacji: odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu CTH opartą na platinach
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Wykorzystano interaktywny system odpowiedzi sieciowych (IWRT)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	Wyjściowe charakterystyki włączonych pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami
<b>Odstępstwa od zaplanowanej interwencji</b>		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Nie, w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Nie, w badaniu utrzymywano podwójne zaślepienie
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	-	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza ITT
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
<b>Brakujące dane dla punktów końcowych</b>		

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza ITT, w momencie odcięcia danych mała część populacji wycofała się z badania z własnej decyzji lub badacza albo z innych przyczyn (nie związanych z progresją choroby ani AEs) - 43 (16,5%) w grupie OLA i 13 (9,9%) w grupie PBO	
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak	
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak	
<b>Pomiar punktu końcowego</b>			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	PFS	Ocena PD wg RECIST v1.1
		OS	Ocena przeżycia, nie ma możliwości różnych metod pomiaru
		ORR	Ocena wg kryteriów RECIST 1.1
		Bezpieczeństwo	Ocena częstości występowania poszczególnych AEs
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	Nie, w obu grupach ocena wykonywana w ten sposób	
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	PFS	ocena przez zaślepionego badacza lub niezależną komisję BIRC
		OS	ocena zaślepiona
		ORR	ocena zaślepiona
		Bezpieczeństwo	ocena zaślepiona
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak	
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak	
<b>Wybór prezentowanych wyników</b>			
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Zgodne z planem analizy	
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak	
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak	
<b>Ogółem</b>			
Niskie			

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.3 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 14.3.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (*Sterne 2019, Higgins 2023*).

Tabela 191. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

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

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

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

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

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

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

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

Tabela 192. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 193. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

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

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

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

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

Tabela 194. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

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

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

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Tabela 195. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 196. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

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

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

Tabela 197. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

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

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

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.3.2 Skala Jadad

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

Tabela 198. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

### 14.3.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. *quality assessment for case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 199. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Czy badanie było wieloośrodkowe?</li> <li>2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?</li> <li>3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?</li> <li>4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?</li> <li>5. Czy badanie było prospektywne?</li> <li>6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?</li> <li>7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?</li> <li>8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?</li> </ol>

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

#### 14.3.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

#### Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 200. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).**Dobór pacjentów**

## 1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji\*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji\*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

## 2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji\*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

## 3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad\*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

## 4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak\*
- nie

**Czynniki zakłócające**

## 1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ocena efektów zdrowotnych**

## 1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby\*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)\*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

## 2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)\*
- nie

## 3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak\*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania\*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 201. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

**Dobór pacjentów**

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)\*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków\*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej\*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie\*
- brak opisu

**Czynniki zakłócające**

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)\*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających\* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

**Ekspozycja**

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)\*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy\*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak\*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach\*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.3.5 Skala AMSTAR 2

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

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

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

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

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

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

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

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

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

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 202. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparator</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
			Komentarz: czasami, np. gdy efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach, zalecane jest podanie dodatkowo ram czasowych dla okresu obserwacji.
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i> ), który zawiera wszystkie poniższe:  pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć  strategia wyszukiwania  kryteria włączenia i wykluczenia  ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano $\geq 2$ bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie $\leq 24$ mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

## Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ( $\geq 80\% \ddagger$ ), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę  Spełniona jedna z poniższych: $\geq 2$ osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic  1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacja</li> <li>• interwencja</li> <li>• komparatory</li> <li>• punkty końcowe</li> </ul> metodykę badań ( <i>studies design</i> )	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych <sup>^</sup> : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzano badania ( <i>study's setting</i> ) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup ( <i>unconcealed allocation</i> ) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	<b>RCTs</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby ( <i>selection bias</i> )	<b>nie-RCT</b>  Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			<b>RCTs</b>
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			<b>nie-RCT</b>
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji ( <i>publication bias</i> ) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

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

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

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

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

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

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

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

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

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

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

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

### 14.3.6 Kryteria RECIST v1.1

Poniżej przedstawiono podsumowanie wytycznych RECIST (wersja 1.1) na podstawie *Eisenhauer 2009* i strony internetowej <http://www.eortc.be/Recist/Default.htm>.

#### **Choroba mierzalna:**

Zmiany nowotworowe: zmiany mierzalne definiuje się jako te, które można dokładnie zmierzyć w  $\geq 1$  wymiarze (oceniana średnica), przy czym:

- minimalny rozmiar 10 mm w TK (grubość warstwy w TK  $\leq 5$  mm)
- minimalna wielkość pomiaru suwmiarką 10 mm w trakcie oceny klinicznej (zmiany, których nie można dokładnie zmierzyć suwmiarką należy zapisać jako niemierzalne)
- minimalny rozmiar 20 mm w RTG klatki piersiowej

Wszystkie pomiary nowotworu należy zapisywać w milimetrach (lub dziesiętnych ułamkach centymetra).

Zajęte węzły chłonne: aby można je było uznać za patologicznie powiększone i mierzalne, węzeł chłonny musi mieć  $\geq 15$  mm w krótkiej osi w ocenie TK (zalecana grubość warstwy w TK  $\leq 5$  mm). Pomiar tylko krótkiej osi, na początku badania i w miarę upływu okresu obserwacji.

#### **Choroba niemierzalna:**

Wszystkie inne zmiany (lub miejsca chorobowe), w tym zmiany małe (najdłuższy wymiar  $< 10$  mm lub patologiczne węzły chłonne o krótkiej osi  $\geq 10$  do  $< 15$  mm), jak również zmiany rzeczywiście niemierzalne, uważa się za chorobę niemierzalną. Zmiany uważane za naprawdę niemierzalne obejmują chorobę leptomeningealną, wodobrzusze, wysięk w opłucnej/osierdziu, chorobę zapalną piersi, zajęcie naczyń chłonnych skóry i płuc oraz guzy brzucha/organomegalię brzucha zidentyfikowane w badaniu fizykalnym, których nie można zmierzyć powtarzalnymi technikami obrazowania.

#### **Zmiany kostne**

Zmiany kostne, zmiany torbielowate oraz zmiany leczone wcześniej leczeniem miejscowym. Skan kości, skan PET lub zwykłe klisze nie są uważane za odpowiednie techniki obrazowania do pomiaru zmian kostnych. Techniki te można jednak zastosować w celu potwierdzenia obecności lub zaniku zmian kostnych.

#### **Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Lityczne zmiany kostne lub mieszane zmiany lityczno-blastyczne z możliwymi do zidentyfikowania składnikami tkanek miękkich, które można ocenić za pomocą technik obrazowania przekrojowego, takich jak CT lub MRI, można uznać za zmiany mierzalne, jeśli składnik tkanki miękkiej spełnia opisaną powyżej definicję wymierności.

Zmiany blastyczne w kościach są niemierzalne.

### **Zmiany torbielowate**

Zmiany spełniające kryteria radiologiczne dla zdefiniowanych torbieli prostych nie powinny być uważane za zmiany złośliwe (ani mierzalne, ani niemierzalne), ponieważ z definicji są torbielami prostymi.

Zmiany torbielowate, uważane za przerzuty torbielowate, można uznać za zmiany mierzalne, jeśli spełniają opisaną powyżej definicję mierzalności. Jeśli jednak u tego samego pacjenta występują zmiany nietorbielowate, preferuje się je jako zmiany docelowe.

### **Zmiany leczone wcześniej miejscowo**

Zmiany nowotworowe zlokalizowane w obszarze uprzednio napromienianym lub w obszarze poddanym innej terapii miejscowej zwykle nie są uważane za mierzalne, chyba że wykazano progresję zmiany.

### **Zmiany docelowe**

Wszystkie mierzalne zmiany chorobowe, maksymalnie do 2 zmian na narząd i łącznie 5 zmian, reprezentatywnych dla wszystkich zajętych narządów, należy zidentyfikować jako zmiany docelowe oraz zarejestrować i zmierzyć na początku badania. Zmiany docelowe należy wybierać na podstawie ich wielkości (zmiany o największej średnicy) i ich przydatności do dokładnych, powtarzanych pomiarów (albo za pomocą techniki obrazowania, albo klinicznie). Suma średnic (LD) dla wszystkich zmian docelowych zostanie obliczona i podana jako suma wyjściowa LD. Suma wyjściowa LD będzie stosowana jako odniesienie do oszacowania obiektywnej odpowiedzi nowotworu.

### **Zmiany niedocelowe**

Kryteria RECIST wersja 1.1 wymagają jednoznacznej ilościowej oceny zmian w wielkości guza w celu odpowiedniej interpretacji sumy docelowych zmian chorobowych. W związku z tym, gdy granice pierwotne są trudne do wytyczenia, guza tego nie należy uważać za zmianę docelową.

#### **Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Wytyczne dotyczące oceny mierzalnej choroby

Do scharakteryzowania każdej zidentyfikowanej i raportowanej zmiany na początku badania i podczas obserwacji należy zastosować tę samą metodę oceny i tę samą technikę. Ocena oparta na obrazowaniu jest preferowana zamiast oceny na podstawie badania klinicznego, gdy obie metody zostały zastosowane do oceny przeciwnowotworowego działania leczenia.

## Ocena zmian docelowych

Tabela 203. Definicja odpowiedzi na leczenie w ocenie zmian docelowych.

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Odpowiedź całkowita (CR)	Zanik wszystkich zmian docelowych. Redukcja wszystkich zajętych węzłów chłonnych (docelowych i nie docelowych) <10 mm w osi krótkiej.
Odpowiedź częściowa (PR)	Przynajmniej 30% redukcja sumy średnic zmian docelowych w stosunku do początkowej wartości.
Choroba stabilna (StD)	Ani wystarczające zmniejszenie, aby zakwalifikować się do PR, ani wystarczający wzrost aby zakwalifikować jako PD, biorąc za punkt odniesienia najmniejszą sumę LD od momentu rozpoczęcia leczenia.
Progresja choroby (PD)	Przynajmniej 20% wzrost sumy średnic zmian docelowych, biorąc za punkt odniesienia najmniejszą sumę w badaniu (obejmuje to sumę wyjściową, jeśli jest ona najmniejsza w badaniu). Oprócz względnego wzrostu o 20% suma musi również wykazywać bezwzględny wzrost o $\geq 5$ mm. Za progresję uważa się także pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.

## Specjalne uwagi dotyczące oceny zmian docelowych

**Węzły chłonne:** W przypadku węzłów chłonnych zidentyfikowanych jako zmiany docelowe należy zawsze rejestrować rzeczywisty pomiar w osi krótkiej (mierzony w tej samej płaszczyźnie anatomicznej, co badanie początkowe), nawet jeśli w trakcie badania węzły zmniejszą się do wartości poniżej 10 mm. Oznacza to, że gdy węzły chłonne zostaną uwzględnione jako zmiany docelowe, „suma” zmian może nie wynosić zero, nawet jeśli spełnione zostaną kryteria całkowitej odpowiedzi, ponieważ prawidłowy węzeł chłonny definiuje się jako mający krótką oś <10 mm.

**Zmiany docelowe, które stają się zbyt małe, aby je zmierzyć:** Podczas badania wszystkie zmiany (węzłowe i poza-węzłowe) odnotowane na początku badania powinny mieć odnotowane rzeczywiste pomiary przy każdej kolejnej ocenie, nawet jeśli są bardzo małe (np. 2 mm). Jednak czasami zmiany lub węzły chłonne, które są rejestrowane jako zmiany docelowe na początku badania, stają się tak słabe w badaniu tomografii komputerowej, że radiolog może nie czuć się komfortowo, przypisując dokładny pomiar i może zgłosić je jako „zbyt małe do pomiaru”. W takim przypadku ważne jest, aby wartość została zapisana na eCRF. Jeśli zdaniem radiologa zmiana prawdopodobnie zniknęła, pomiar należy zapisać jako

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

0 mm. Jeśli uważa się, że zmiana jest obecna i jest słabo widoczna, ale zbyt mała do pomiaru, należy przypisać wartość domyślną 5 mm.

### Ocena zmian niedocelowych

Tabela 204. Definicja odpowiedzi na leczenie w ocenie zmian niedocelowych.

Rodzaj odpowiedzi	Definicja
Odpowiedź całkowita	Zanik wszystkich zmian niedocelowych i normalizacja stężenia markerów nowotworowych
Choroba stabilna/Niecałkowita odpowiedź	Utrzymywanie się 1 lub więcej zmian niedocelowych i/lub utrzymanie stężenia markerów nowotworowych powyżej normy
Progresja choroby	Jednoznaczna progresja istniejących zmian innych niż docelowe. Za progresję uważa się także pojawienie się jednej lub większej liczby nowych zmian.

### Specjalne uwagi dotyczące oceny zmian niedocelowych

Koncepcja progresji zmiany niedocelowej wymaga dodatkowego wyjaśnienia, jak następuje:

**Kiedy pacjent ma również chorobę mierzalną:** W tym przypadku, aby osiągnąć "jednoznaczną progresję" na podstawie zmiany niedocelowej, musi wystąpić ogółem znaczne pogorszenie choroby niemierzalnej, tak aby nawet przy stwierdzeniu StD lub PR w zmianie docelowej, całkowite obciążenie nowotworem wzrosło na tyle, że uzasadnia to przerwanie leczenia. Umiarkowany "wzrost" wielkości jednej lub więcej zmian niedocelowych zwykle nie wystarcza do uzyskania statusu jednoznacznej progresji. Określenie ogólnej progresji wyłącznie na podstawie zmiany w chorobie niedocelowej przy stwierdzonej StD lub PR w zmianie docelowej będzie zatem niezwykle rzadkie.

**Kiedy pacjent ma tylko chorobę niemierzalną:** Ta okoliczność występuje w niektórych badaniach fazy 3, w których obecność choroby mierzalnej nie stanowi kryterium włączenia do badania. W tej sytuacji obowiązują te same ogólne kryteria, jak opisane powyżej, jednak w tym przypadku nie ma oceny choroby mierzalnej, którą należy uwzględnić przy interpretacji wzrostu obciążenia chorobą niemierzalną. Ponieważ pogorszenie zmiany niedocelowej nie może być łatwo ocenione ilościowo (z definicji: jeśli wszystkie zmiany są naprawdę niemierzalne), użytecznym testem, który można zastosować przy ocenie pacjentów pod kątem jednoznacznej progresji, jest rozważenie, czy wzrost ogólnego obciążenia chorobą na podstawie zmiany choroby niemierzalnej jest porównywalny do wzrostu, który byłby wymagany do stwierdzenia PD dla choroby mierzalnej, tj. wzrost obciążenia guzem odpowiadający zwiększeniu "objętości" o 73% (co odpowiada 20% wzrostowi średnicy w mierzalnej zmianie). Chociaż idealnie byłoby mieć obiektywne kryteria do zastosowania do choroby niemierzalnej, sama natura tej choroby uniemożliwia to, dlatego wzrost musi być znaczący.

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



## Nowe zmiany

Wystąpienie nowych zmian zajętych nowotworem oznacza progresję choroby, dlatego ważne są pewne uwagi dotyczące wykrywania nowych zmian chorobowych. Nie ma specjalnych kryteriów do identyfikacji nowych zmian radiologicznych, jednakże stwierdzenie nowej zmiany musi być jednoznaczne, np. zmian tych nie można przypisać różnicom w technice skanowania, zmianie sposobu obrazowania lub ustaleniom, które uważa się za coś innego niż nowotwór (na przykład niektóre „nowe” zmiany kostne mogą po prostu goić się lub zaostrzać się wcześniej istniejące zmiany). Jest to szczególnie ważne, gdy wyjściowe zmiany zajęte nowotworem u pacjenta wykazują częściową lub całkowitą odpowiedź. Na przykład martwica zmian w wątrobie może zostać raportowana w TK jako „nowa” zmiana w wątrobie, co nie jest prawdą.

Nowa zmiana wykryta w badaniu kontrolnym w miejscu, które nie było skanowane w ocenie początkowej, jest uważana za nową zmianę i będzie wskazywać na progresję choroby. Przykładem może być pacjent, u którego w badaniu wyjściowym stwierdzono chorobę w obrębie narządów wewnętrznych, a podczas badania zlecono TK lub MRI, które ujawniają przerzuty. Przerzuty do mózgu u pacjenta są uważane za dowód PD, nawet jeśli nie wykonano obrazowania mózgu w badaniu wyjściowym.

Jeśli nowa zmiana jest niejednoznaczna, na przykład ze względu na jej mały rozmiar, kontynuacja terapii i dalsza ocena pozwolą wyjaśnić, czy rzeczywiście reprezentuje nową zmianę. Jeśli powtórne skany potwierdzą, że zdecydowanie wystąpiła nowa zmiana, należy uznać to za progresję, datując ją od dnia pierwszego badania.

## Ocena najlepszej odpowiedzi na leczenie

Najlepsza odpowiedź na leczenie oznacza najlepszą odpowiedź odnotowaną od momentu rozpoczęcia leczenia do momentu stwierdzenia progresji choroby/nawrotu (przyjmując jako punkt odniesienia dla PD najmniejsze pomiary zarejestrowane od rozpoczęcia leczenia).

Tabela 205. Ocena najlepszej odpowiedzi na leczenie; pacjenci ze zmianami docelowymi ( $\pm$  nie docelowymi).

Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź na leczenie
CR	CR	Nie	CR
CR	Nie-CR/Nie-PD	Nie	PR
CR	Nie oceniane	Nie	PR
PR	Nie-PD lub Nie oceniane	Nie	PR

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Zmiany docelowe	Zmiany niedocelowe	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź na leczenie
StD	Nie-PD lub Nie oceniane	Nie	StD
Nie oceniane	Nie-PD	Nie	Niemożliwe do oceny
PD	Jakakolwiek	Tak lub nie	PD
Jakakolwiek	PD	Tak lub Nie	PD
Jakakolwiek	Jakakolwiek	Tak	PD

Tabela 206. Ocena najlepszej odpowiedzi na leczenie; pacjenci tylko ze zmianami niedocelowymi.

Zmiany niedocelowe	Nowe zmiany	Ogólna odpowiedź na leczenie
CR	Nie	CR
Nie-CR/Nie-PR	Nie	Nie-CR/Nie-PR <sup>^</sup>
Nie wszystkie oceniane	Nie	Niemożliwe do oceny
Jednoznaczna PD	Tak lub Nie	Pd
Jakakolwiek	Tak	PD

<sup>^</sup> Nie-CR/Nie-PR jest preferowanym terminem zamiast „choroby stabilnej” dla nie docelowych zmian, ponieważ StD jest często używana jako punkt końcowy w ocenie skuteczności w niektórych badaniach klinicznych. Dlatego nie zaleca się przypisywania tej kategorii, gdy nie można zmierzyć żadnych zmian chorobowych.

Pacjenci z ogólnym pogorszeniem stanu zdrowia wymagający zakończenia leczenia bez obiektywnych dowodów na progresję choroby w tym czasie powinni zaklasyfikowani jako uzyskujący pogorszenie objawów. Należy dołożyć wszelkich starań, aby udokumentować obiektywną progresję, nawet po przerwaniu leczenia.

W niektórych okolicznościach odróżnienie choroby resztkowej od prawidłowej tkanki może być trudne. Jeżeli ocena CR zależy od tego ustalenia, zaleca się zbadanie zmiany resztkowej (aspiracja cienkoigłowa/biopsja) przed potwierdzeniem stanu całkowitej odpowiedzi.

### Czas trwania odpowiedzi (DoR)

W badaniu wymagano wykonania TK podczas skryningu i następnie co 12 tygodni kalendarzowych (dowolone wykonanie w ciągu 7 dni poprzedzających) po rozpoczęciu terapii skojarzonej (doustnie/IV).

### Czas trwania ogólnej odpowiedzi na leczenie

Czas trwania ogólnej odpowiedzi jest mierzony od momentu spełnienia kryteriów CR lub PR (w zależności od tego, które jest raportowane jako pierwsze) do pierwszej daty obiektywnego udokumentowania nawrotu lub PD (biorąc za punkt odniesienia dla PD najmniejsze pomiary zarejestrowane od rozpoczęcia leczenia).

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Czas trwania całkowitej CR mierzy się od chwili spełnienia kryteriów spełnienia CR do pierwszego dnia obiektywnego udokumentowania nawrotu choroby.

#### **Czas trwania choroby stabilnej**

Czas trwania StD jest mierzony od rozpoczęcia leczenia do momentu stwierdzenia progresji choroby, biorąc za punkt odniesienia najmniejsze pomiary zarejestrowane od rozpoczęcia leczenia.

#### **Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.3.7 Zmodyfikowane wytyczne *Gynecological Cancer Intergroup Guidelines* (GCIG) dotyczące odpowiedzi lub progresji przy użyciu CA-125

Wytyczne GCIG CA-125 dostępne są na stronie internetowej <https://gctictrials.org/content/ca-125-response-definition>.

#### ODPOWIEDŹ

**Wytyczne GCIG dla odpowiedzi przy użyciu CA-125 (dostosowane do użytku w badaniu).**

Aby uwzględnienie CA-125 w ocenie odpowiedzi była możliwa do oceny, wymagane jest, aby na początkowa wartość wynosząca  $\geq 2 \times$  GGN oraz dostępne były  $\geq 2$  dodatkowe próbki po rozpoczęciu leczenia.

Odpowiedź na CA-125 wystąpiła, jeśli w wyniku leczenia nastąpiło zmniejszenie wartości o  $\geq 50\%$ . Próbkę przed i po leczeniu muszą spełniać następujące kryteria:

1. Przed rozpoczęciem leczenia  $\geq 1$  próbka z wartością  $> 2 \times$  GGN;
2. Druga próbka (po rozpoczęciu leczenia) musi mieć zmniejszoną wartość o  $\leq 50\%$  w stosunku do próbki przed leczeniem;
3. Trzecia próbka potwierdzająca musi zostać pobrana  $> 21$  dni po drugiej próbce i mieć wartość wynoszącą  $\leq 110\%$  drugiej próbki;
4. Wszystkie pośrednie próbki między próbkami 2 i 3 muszą mieć wartość  $< 110\%$  poprzedniej próbki, chyba że uzna się je za rosnące z powodu lizy guza.

#### PROGRESJA

**Wytyczne GCIG dla progresji przy użyciu CA-125.**

Na potrzeby oceny kwalifikowalności pacjenta tylko w badaniu *ATHENA*, niniejsze wytyczne należy stosować w celu ustalenia, czy obserwowany wzrost stężenia CA-125 podczas leczenia pierwszego rzutu stanowi progresję według CA-125. Progresję choroby należy określać tylko na podstawie oceny RECIST v1.1 u pacjentów będących w trakcie leczenia w ramach badania.

Zgodnie z kryteriami GCIG, progresja choroby lub nawrót na podstawie stężenia CA-125 w surowicy będzie definiowany na podstawie progresywnego kolejnego wzrostu stężenia CA-125 w surowicy, zgodnie z następującymi kryteriami:

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- A. Pacjenci z podwyższonym stężeniem CA-125 przed leczeniem i następnie unormowaniem CA-125 muszą mieć dowody na stężenie CA-125 wynoszące  $\geq 2 \times$  GGN w 2 przypadkach w odstępie co najmniej jednego tygodnia, lub
- B. Pacjenci z podwyższonym stężeniem CA-125 przed leczeniem, który się nie unormalizował, muszą wykazać dowody na stężenie CA-125 wynoszące  $\geq 2 \times$  wartości nadir w 2 przypadkach w odstępie co najmniej jednego tygodnia lub
- C. Pacjenci z CA-125 w zakresie normy przed leczeniem muszą wykazać dowody na stężenie CA-125 wynoszące  $\geq 2 \times$  GGN w 2 przypadkach w odstępie co najmniej jednego tygodnia.

Pacjenci nie są kwalifikowani do oceny według CA-125, jeśli otrzymali przeciwciała myszy lub jeśli w ciągu ostatnich 28 dni nastąpiła ingerencja medyczna lub chirurgiczna w ich otrzewnej lub opłucnej.

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.3.8 Kryteria zaawansowania choroby FIGO

Rozpoznanie raka jajnika obejmuje również ocenę stopnia zaawansowania klinicznego (*staging*) nowotworu. Zalecana w tym celu jest klasyfikacja Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (FIGO) z 2014 r. Klasyfikacja ta została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 207. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według FIGO (FIGO 2018).

Stopień zaawansowania	Opis
<b>Stopień I: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów</b>	
IA	Guz ograniczony do 1 jajnika lub jajowodu (nienaruszona ciągłość torebki guza), brak zmian na powierzchni jajnika lub jajowodu, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IB	Guz ograniczony do 2 jajników lub jajowodów (nienaruszona ciągłość torebki guzów), brak zmian na powierzchni jajników lub jajowodów, brak komórek nowotworowych w płynie lub w popłuczynach z jamy otrzewnowej
IC	Guz ograniczony do 1 lub 2 jajników lub 2 jajowodów z:
IC1	śródooperacyjnym uszkodzeniem ciągłości torebki
IC2	naruszoną ciągłością torebki przed operacją lub obecnością guza na powierzchni jajowodu lub jajnika
IC3	komórkami nowotworowymi w płynie lub popłuczynach z jamy otrzewnowej
<b>Stopień II: nowotwór ograniczony do jajników lub jajowodów z zajęciem struktury miednicy mniejszej (poniżej płaszczyzny wchodu miednicy) lub pierwotny rak otrzewnej</b>	
IIA	Zajęcie i/lub wszczepy na powierzchni macicy i/lub jajowodu/jajowodów
IIB	Zajęcie innych struktur miednicy mniejszej
<b>Stopień III: nowotwór obejmujący 1 lub 2 jajniki lub jajowód/jajowody, lub pierwotny rak otrzewnej z przerzutami do otrzewnej poza miednicą mniejszą i/lub przerzuty do węzłów chłonnych zaotrzewnowych</b>	
IIIA1	Przerzuty nowotworowe obecne tylko w węzłach chłonnych zaotrzewnowych (potwierdzone cytologiczne lub histologicznie)
IIIA1(i)	Przerzuty w największym wymiarze $\leq 10$ mm
IIIA1(ii)	Przerzuty w największym wymiarze $> 10$ mm
IIIA2	Mikroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą (powyżej płaszczyzny wchodu miednicy) z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych
IIIB	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy $\leq 2$ cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich miąższu)
IIIC	Makroskopowe przerzuty do otrzewnej poza miednicą mniejszą o średnicy $> 2$ cm w największym wymiarze z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych zaotrzewnowych (włączając w to zajęcie przez nowotwór torebki wątroby i śledziony bez naciekania ich miąższu)
<b>Stopień IV: odległe przerzuty (wyłączając przerzuty do otrzewnej)</b>	
IVA	Wysięk w jamie opłucnowej z potwierdzonym cytologicznie nowotworem

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

---

Stopień zaawansowania	Opis
IVB	Śródmiąższowe przerzuty i przerzuty do narządów poza jamą brzuszną (włączając w to węzły chłonne pachwinowe i węzły chłonne poza jamą brzuszną)

---

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.3.9 Kwestionariusz FACT-O

Kwestionariusz FACT-O, zwalidowany kwestionariusz specyficzny dla raka jajnika, obejmuje podskale dobrostanu fizycznego (*Physical Well-Being*), społecznego i rodzinnego (*Social/Family Well-Being*), emocjonalnego (*Emotional Well-Being*) i funkcjonalnego (*Functional Well-Being*), a także skalę obaw oceniającą objawy specyficzne dla raka jajnika (*Ovarian Cancer Subscale*).

Pacjentka udziela odpowiedzi na pytania odnośnie objawów choroby występujących w czasie poprzednich 7 dni, używając 5-stopniowej skali typu Likert, gdzie 0 oznacza brak zgody z przedstawionym pytaniem (odpowiedź „wcale nie”), natomiast 4 oznacza największą zgodę z przedstawionym pytaniem (odpowiedź „bardzo”). W każdej linii zaznacza się odpowiednią odpowiedź, która najlepiej odzwierciedla stan w ciągu ostatnich 7 dni.

Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.

Na podstawie publikacji *Friedlander 2021* oraz informacji ze strony internetowej.

Poniżej przedstawiono formularz kwestionariusza FACT-O, który dostępne jest na stronie internetowej: [https://www.facit.org/\\_files/ugd/626819\\_a7ac597a69a04095a7b72e3fb3c681e6.pdf](https://www.facit.org/_files/ugd/626819_a7ac597a69a04095a7b72e3fb3c681e6.pdf).

Tabela 208. Kwestionariusz oceny jakości życia FACT-O.

Kod	Pytanie	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHĘ	SPORO	BARDZO
<b>Podskala dobrostanu fizycznego (<i>Physical Well-Being</i>) [PWB]</b>						
GP1	Brak mi energii	0	1	2	3	4
GP2	Mam nudności	0	1	2	3	4
GP3	Ze względu na stan fizyczny nie mogę zaspokoić potrzeb rodziny	0	1	2	3	4
GP4	Odczuwam ból	0	1	2	3	4
GP5	Niepokoją mnie skutki uboczne leczenia	0	1	2	3	4
GP6	Czuję się chory	0	1	2	3	4
GP7	Jestem zmuszony spędzać czas w łóżku	0	1	2	3	4
<b>Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego (<i>Social/Family Well-Being</i>) [SWB]</b>						
GS1	Czuję bliskość z przyjaciółmi	0	1	2	3	4
GS2	Otrzymuję wsparcie emocjonalne od rodziny	0	1	2	3	4
GS3	Otrzymuję wsparcie od przyjaciół	0	1	2	3	4
GS4	Moja rodzina akceptuje moją chorobę	0	1	2	3	4

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Kod	Pytanie	WCALE NIE	BARDZO MAŁO	TROCHE	SPORO	BARDZO
GS5	Jestem zadowolony z komunikacji w rodzinie na temat mojej choroby	0	1	2	3	4
GS6	Czuję bliskość z moim partnerem (lub osoby, która jest moim głównym wsparciem)	0	1	2	3	4
GS7	Jestem zadowolona z mojego życia seksualnego	0	1	2	3	4
<b>Podskala dobrostanu emocjonalnego (<i>Emotional Well-Being</i>) [EWB]</b>						
GE1	Czuję się smutna	0	1	2	3	4
GE2	Jestem zadowolona z tego, jak sobie radzę z chorobą	0	1	2	3	4
GE3	Tracę nadzieję w walce z chorobą	0	1	2	3	4
GE4	Czuję się zdenerwowany	0	1	2	3	4
GE5	Martwię się, że umrę	0	1	2	3	4
GE6	Martwię się, że mój stan się pogorszy	0	1	2	3	4
<b>Podskala dobrostanu funkcjonalnego (<i>Functional Well-Being</i>) [FWB]</b>						
GF1	Jestem zdolny do pracy (w tym pracy w domu)	0	1	2	3	4
GF2	Moja praca (w tym praca w domu) daje mi satysfakcję	0	1	2	3	4
GF3	Potrafię cieszyć się życiem	0	1	2	3	4
GF4	Zaakceptowałem swoją chorobę	0	1	2	3	4
GF5	Śpię dobrze	0	1	2	3	4
GF6	Czerpię przyjemność z rzeczy, które zwykle robię dla zabawy	0	1	2	3	4
GF7	Jestem obecnie zadowolony z jakości mojego życia	0	1	2	3	4
<b>Podskala raka jajnika (<i>Ovarian Cancer Subscale</i>) – Dodatkowe obawy (<i>additional concerns</i>) [OCS]</b>						
O1	Mam obrzęk w okolicy brzucha	0	1	2	3	4
C2	Tracę na wadze	0	1	2	3	4
C3	Kontroluję swoje wnętrzności	0	1	2	3	4
O2	Wymiotowałem	0	1	2	3	4
B5	Martwi mnie wypadanie włosów	0	1	2	3	4
C6	Mam dobry apetyt	0	1	2	3	4
C7	Podoba mi się wygląd mojego ciała	0	1	2	3	4
BMT5	Jestem w stanie poruszać się sam	0	1	2	3	4
B9	Potrafię czuć się w pełni kobietą	0	1	2	3	4
O3	Mam skurcze w okolicy brzucha	0	1	2	3	4
BL4	Interesuje mnie seks	0	1	2	3	4
BMT7	Mam obawy, czy mogę mieć dzieci	0	1	2	3	4

### Wytyczne dotyczące oceny FACT-O

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Zlicza się punktację wyników w kolumnach (w przypadku braku odpowiedzi wstawia się X). Następnie sumuje się poszczególne elementy (dla niektórych pozycji wykonuje się odwrócenia punktacji), aby uzyskać wynik dla podskali. Potem mnoży się sumę punktów przez liczbę pozycji w podskali, a następnie dzieli przez liczbę pozycji, dla których udzielono odpowiedzi. W ten sposób powstaje wynik. Wyniki poszczególnych podskali sumuje się, aby uzyskać całkowite wyniki (TOI, FACT-G i FACT-O).

Tabela 209. Punktacja kwestionariusza FACT-O.

Poskala	Kod pytania	Odwróć element?	Odpowiedź na pytanie	Wynik
<b>Podskala dobrostanu fizycznego [PWB]</b>	GP1	4	-	=
	GP2	4	-	=
	GP3	4	-	=
	GP4	4	-	=
	GP5	4	-	=
	GP6	4	-	=
	GP7	4	-	=
Zakres punktacji: 0-28	Suma ocen poszczególnych pozycji:			
	Pomnóż przez 7:			
	Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = wynik podskali PWB			
<b>Podskala dobrostanu społecznego i rodzinnego [SWB]</b>	GS1	0	+	=
	GS2	0	+	=
	GS3	0	+	=
	GS4	0	+	=
	GS5	0	+	=
	GS6	0	+	=
	GS7	0	+	=
Zakres punktacji: 0-28	Suma ocen poszczególnych pozycji:			
	Pomnóż przez 7:			
	Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = wynik podskali SWB			
<b>Podskala dobrostanu emocjonalnego [EWB]</b>	GE1	4	-	=
	GE2	0	+	=
	GE3	4	-	=
	GE4	4	-	=
	GE5	4	-	=
	GE6	4	-	=
Zakres punktacji: 0-24	Suma ocen poszczególnych pozycji:			
	Pomnóż przez 6:			
	Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = wynik podskali EWB			
<b>Podskala dobrostanu funkcjonalnego [FWB]</b>	GF1	0	+	=
	GF2	0	+	=
	GF3	0	+	=
	GF4	0	+	=
	GF5	0	+	=
	GF6	0	+	=
	GF7	0	+	=
Zakres punktacji: 0-28	Suma ocen poszczególnych pozycji:			
	Pomnóż przez 7:			
	Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = wynik podskali FWB			
<b>Podskala raka jajnika [OCS]</b>	O1	4	-	=
	C2	4	-	=

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Poskala	Kod pytania	Odwróć element?	Odpowiedź na pytanie	Wynik	
Zakres punktacji: 0-44	C3	0	+	=	
	O2	4	-	=	
	B5	4	-	=	
	C6	0	+	=	
	C7	0	+	=	
	BMT5	0	+	=	
	B9	0	+	=	
	O3	4	-	=	
	BL4	0	+	=	
	BMT7	obecnie nie-punktowany			
	Suma ocen poszczególnych pozycji:				
Pomnóż przez 11:					
Podziel przez liczbę odpowiedzi: _____ = wynik podskali OCS					

- **Wynik FACT-O TOI (*Trial Outcome Index*)**, Zakres punktacji: 0-100 [MCID  $\pm 10$  punktów]  
Wynik PWB + wynik FWB + wynik OCS = wynik FACT-O TOI
- **Wynik FACT-G**, Zakres punktacji: 0-108  
Wynik PWB + wynik SWB + wynik EWB + wynik FWB = całkowity wynik FACT-G
- **Całkowity wynik FACT-O (*Total score*)**, Zakres punktacji: 0-100  
Wynik PWB + wynik SWB + wynik EWB + wynik FWB + wynik OCS = wynik FACT-O TOI

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.3.10 Skala EQ-5D-5L

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

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

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

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

### 14.3.11 Kwestionariusz FOSI

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

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Klinicznie istotna zmiana wynosi  $\pm 2$  punkty (*Pothuri 2020*).

Jeżeli brakuje elementów, wyniki podskali będą proporcjonalne, o ile odpowiedzi udzielono na więcej niż 50% elementów (tj.  $\geq 5$  z 8 elementów). Proporcję oblicza się poprzez pomnożenie sumy podskali przez liczbę pozycji w podskali, a następnie podzielenie przez liczbę pozycji faktycznie objętych odpowiedzią.

Wynik FOSI = [Suma punktacji pozycji]  $\times$  8 / [N odpowiedzi na pytania]

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.3.12 Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 (Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka [EORTC]) to zatwierdzony, 30-elementowy instrument dotyczący jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL), opracowany w celu oceny wyników zdrowotnych dla szerokiej gamy interwencji na wspólnej skali. Kwestionariusz składa się z trzech domen oceniających różne dziedziny jakości życia pacjenta. Pierwsza domena ocenia potrzebę pomocy lub trudności w wykonywaniu określonych czynności (takich jak chodzenie lub podnoszenie) oraz codziennych czynności związanych z samoopieką w skali typu Likerta, gdzie 0 oznacza „w ogóle” (tj. brak trudności lub pomoc niepotrzebna), a 4 odpowiada „bardzo dużo” (tj. bardzo duża trudność lub wymagana pomoc). Druga domena, korzystając z tej samej skali Likerta, ocenia objawy raportowane w poprzednim tygodniu – ograniczenia w pracy/hobby, życiu rodzinnym, aktywności społecznej i problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków; zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, zdolność koncentracji/zapamiętywania; i emocje (drażliwość i depresja). Trzecia domena ocenia ogólny stan zdrowia i ogólną jakość życia (*Global health status/QoL*) w 7-punktowej skali Likerta, gdzie 1 oznacza „bardzo słabo”, a 7 oznacza „doskonałe”.

Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatecznie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wyniki skali oblicza się poprzez uśrednienie pozycji w ramach skal i liniowe przekształcenie średnich wyników. Wszystkie skale mają punktację od 0 do 100. Wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (*Global health status/QoL*) przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia. Wynik domeny oceniającej funkcjonalność przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie [wyższy wynik – poprawa jakości życia]. Wynik domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów [wyższy wynik – pogorszenie jakości życia].

Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 jest często używany jako dodatek do innych instrumentów specyficznych dla danej choroby, takich jak specyficzny dla jajników EORTC-QLQ-OV28 (*EORTC Quality of Life Competitionnaire Ovarian Cancer Model*), który ocenia objawy brzuszne i żołądkowo-jelitowe u

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

pacjentek z rakiem jajnika, inne skutki uboczne chemioterapii, objawy hormonalne/menopauzalne, obraz ciała, stosunek do choroby/leczenia i funkcjonowanie seksualne.

Jeżeli w skali brakuje wyniku, zostaje on obliczony na podstawie pozycji ukończonych, jeżeli zostało ukończonych  $\geq 50\%$  pozycji składowych; w przeciwnym razie wynik skali uznawany jest za brakujący.

Klinicznie istotna zmiana wynosi  $\pm 10$  punktów (*Pothuri 2020*).

Na podstawie suplementu do publikacji *González-Martín 2019*.

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.3.13 Kwestionariusz QLQ-OV28

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

Klinicznie istotna zmiana wynosi  $\pm 10$  punktów (*Pothuri 2020*).

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



### 14.3.14 Mutacje wyróżniane w populacji ocenianej w badaniach

Na podstawie suplementu do publikacji *González-Martín 2019*.

**Mutacja germinalna/zarodkowa** (ang. *Germline BRCA mutation*) [**gBRCAmut**] – to dziedziczna szkodliwa mutacja w genie supresorowym nowotworu BRCA1 lub BRCA2. Szkodliwe mutacje w którymkolwiek z tych genów mogą u osób dotkniętych chorobą powodować dziedziczny zespół raka piersi i jajnika. Komórki ze szkodliwymi lub podejrzanymi szkodliwymi mutacjami linii zarodkowej BRCA1 lub BRCA2 mają defekt w naprawie pęknięć DNA poprzez bezbłędny mechanizm (*error-free mechanism*) rekombinacji homologicznej. Wada ta powoduje naprawę takich uszkodzeń za pomocą podatnych na błędy szlaków mutagennych (*error-prone mutagenic pathways*), takich jak przyłączanie pojedynczej nici i niehomologiczne łączenie końców, co prowadzi do niestabilności genomu. U kobiet ze szkodliwymi mutacjami linii zarodkowej w genie BRCA1 lub BRCA2 ryzyko raka piersi jest około pięciokrotnie większe niż normalne ryzyko, a ryzyko raka jajnika jest około 10–30 razy większe niż ryzyko niezmiennione.

**Somatyczna mutacja BRCA** (ang. *Somatic BRCA mutation*) [**sBRCAmut**] – to szkodliwa lub podejrzana o szkodliwy efekt zmiana w genach BRCA1 lub BRCA2, którą nabywa się po poczęciu (nie jest dziedziczna). Mutacje somatyczne mogą wystąpić w dowolnej komórce organizmu z wyjątkiem komórek rozrodczych (plemnik i komórki jajowej); dlatego nie są przekazywane dzieciom. sBRCAmut może również powodować zwiększone ryzyko raka w dotkniętych komórkach. Mutacje te nie są obecne w linii zarodkowej.

**BRCA typu dzikiego** (ang. *BRCA wild type*) [**BRCAwt**] – guz, który nie zawiera mutacji szkodliwej lub podejrzanej o szkodliwy efekt gBRCAmut lub sBRCAmut.

**Niedobór rekombinacji homologicznej** (ang. *Homologous recombination deficiency*) [**HRD**] – w przeciwieństwie do testu w kierunku obecności mutacji BRCA1 i BRCA2, wynik niedoboru rekombinacji homologicznej nie opiera się na mutacjach poszczególnych genów, ale reprezentuje rozregulowanie szlaku rekombinacji homologicznej (z powodu mutacji lub zmian genetycznych) prowadzące do niemożności skutecznej naprawy uszkodzonych DNA. Komórki z niedoborem (*deficient*) rekombinacji homologicznej są bardziej podatne na działanie czynników uszkadzających DNA, takich jak środki platynowe lub inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy).

**Niedobór/zaburzona rekombinacja homologicznej** (ang. *Homologous recombination deficient*) – status niedoboru rekombinacji homologicznej określa się testami (np. w badaniu *PRIMA* określono za pomocą

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

testu myChoice HRD). Każdy guz, który uzyskał wynik  $\geq 42$  lub ma szkodliwą lub podejrzaną szkodliwą mutację BRCA1/2, uznawano za wykazujący niedobór/zaburzenie rekombinacji homologicznej.

**Brak zaburzenia rekombinacji homologicznej** (ang. *Homologous recombination proficient*) – status zaburzenia lub jego braku w zakresie rekombinacji homologicznej ocenia się testami (np. w badaniu *PRIMA* określono za pomocą testu myChoice HRD). Każdy guz, który uzyskał  $< 42$  punkty i nie posiadał szkodliwej lub podejrzananej o szkodliwy efekt mutacji BRCA1/2, uznawano za niezaburzony w rekombinacji homologicznej.

#### Rubraca (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.4 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2 dla przeglądów systematycznych

Tabela 210. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w raporcie według skali AMSTAR 2.

Luvero 2024	Mustafa 2024	O'Malley 2023	Peters 2023	Staropoli 2024	Zhou 2024
<b>Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]</b>					
<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Kryteria selekcji sformułowano mało precyzyjnie	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o protokole przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO	<b>SPEŁNIONO</b> Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO	<b>SPEŁNIONO</b> Protokół przeglądu zarejestrowano w bazie PROSPERO
<b>Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie uzasadniono rodzaju włączanych badań.	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączono wyłącznie badania RCT z N≥100, czego nie uzasadniono	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Do przeglądu włączano badania restrykcyjne oraz inne badania kliniczne określone jako „kluczowe”; nie podano uzasadnienia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Włączono wyłącznie badania RCT, czego nie uzasadniono	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Uzasadniono wybór badań prospektywnych, ale włączano tylko RCT (czego nie uzasadniono)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Do przeglądu włączano badania RCT lub bez randomizacji, w tym obserwacyjne; nie podano uzasadnienia dla takiego zakresu badań
<b>Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]</b>					
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano bazę bibliograficzną PubMed (od stycznia 2018 do grudnia 2023) oraz bazę clinicaltrials.gov. Podano słowa kluczowe, nie podano kwerend. Nie podano informacji o zastosowanych restrykcjach językowych.	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Web of Science, Cochrane, ScienceDirect (do 26 czerwca 2023). Nie zastosowano restrykcji czasowych ani językowych. Nie podano słów kluczowych ani kwerend.	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano bazę bibliograficzną PubMed (do 9 stycznia 2023) oraz bazy doniesień konferencyjnych American Society of Clinical Oncology, European Society of Gynaecological Oncology, European Society for Medical Oncology, International Gynecologic Cancer Society, Society of Gynaecological Oncology (2019–2022). Podano kwerendę zastosowaną w PubMed. Nie podano informacji	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano bazy bibliograficzne Medline/Pubmed, Embase i Cochrane (do 18 marca 2023) oraz doniesienia konferencyjne American Association of Clinical Oncology (ASCO), European Society of Medical Oncology (ESMO), European Society for Gynecologic Oncology (ESGO), Society of Gynecologic Oncology (SGO). Podano kwerendę zastosowaną w PubMed. Włączano tylko publikacje w języku	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed, Embase, Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library oraz najważniejsze bazy doniesień konferencyjnych (ASCO i ESMO, odpowiednio do czerwca 2022 i listopada 2022 r.). Podano słowa kluczowe, nie podano kwerend. Włączano publikacje w języku angielskim, opublikowane w latach 2011-2022.	<b>SPEŁNIONO</b> Przeszukiwano bazy bibliograficzne PubMed i Embase (do maja 2022) oraz listy referencyjne artykułów, komentarzy, artykułów wstępnych, włączonych badań i doniesień konferencyjnych adekwatnych towarzystw naukowych. Podano słowa kluczowe, nie podano kwerend. Włączano publikacje w języku angielskim, nie zastosowano ograniczeń czasowych.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Luvero 2024	Mustafa 2024	O'Malley 2023	Peters 2023	Staropoli 2024	Zhou 2024
		o ograniczeniach językowych; restrykcje czasowe zastosowano w wyszukiwaniu doniesień konferencyjnych.	angielskim, nie zastosowano restrykcji czasowych.		
<b>Wykonanie selekcji publikacji przez min. 2 analityków [pyt. 5]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji	<b>SPEŁNIONO</b> Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; niezgodności między analitykami były rozstrzygane z udziałem trzeciego analityka, do osiągnięcia konsensusu	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji	<b>SPEŁNIONO</b> Selekcja publikacji została wykonana przez 2 badaczy	<b>SPEŁNIONO</b> Selekcja publikacji badań wykonana przez 2 badaczy; niezgodności między analitykami były rozstrzygane z udziałem dwóch arbitrów, którzy oceniali i rozstrzygali niezgodności	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących selekcji
<b>Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących ekstrakcji danych	<b>SPEŁNIONO</b> Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 2 analityków	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji dotyczących liczby analityków dokonujących ekstrakcji danych	<b>SPEŁNIONO</b> Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy	<b>SPEŁNIONO</b> Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy	<b>SPEŁNIONO</b> Ekstrakcja danych została wykonana przez 2 badaczy
<b>Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia
<b>Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]</b>					
<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań, nie zawierającą wszystkich szczegółów.	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań, nie zawierającą wszystkich szczegółów (np. schematów dawkowania w grupach interwencji i komparatorów)	<b>SPEŁNIONO</b> Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań	<b>SPEŁNIONO</b> Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań, nie zawierającą wszystkich szczegółów (np. schematów dawkowania w grupach interwencji i komparatorów)	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Przedstawiono bardzo zwięzłą charakterystykę włączonych badań, nie zawierającą wszystkich szczegółów (np. charakterystyki populacji poszczególnych badań)
<b>Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:</b>					
<b><u>dla badań RCT</u></b>					
<b>zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,</b>					
<b><u>dla badań bez randomizacji</u></b>					
<b>czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b>

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

<i>Luvero 2024</i>	<i>Mustafa 2024</i>	<i>O'Malley 2023</i>	<i>Peters 2023</i>	<i>Staropoli 2024</i>	<i>Zhou 2024</i>
Nie przeprowadzono oceny RoB	Wg opisu metodyki wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań; niemniej, w publikacji nie przedstawiono jej wyników	Nie przeprowadzono oceny RoB	Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań	Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań	Wykonano ocenę RoB dla każdego z włączonych badań dla ograniczonego zakresu błędów (skala Jadada)
<b>Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych
<b>Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]</b>					
<b>NIE DOTYCZY</b> Nie przeprowadzono metaanalizy (metaanaliza nie była planowana)	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>NIE DOTYCZY</b> Nie przeprowadzono metaanalizy (metaanaliza nie była planowana)	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b>
<b>Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]</b>					
<b>NIE DOTYCZY</b> Nie przeprowadzono metaanalizy (metaanaliza nie była planowana)	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano wyników oceny RoB ani nie oceniono wpływu RoB na wyniki metaanalizy	<b>NIE DOTYCZY</b> Nie przeprowadzono metaanalizy (metaanaliza nie była planowana)	<b>SPEŁNIONO</b> Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB (wszystkie włączone do przeglądu)	<b>SPEŁNIONO</b> Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB (wszystkie włączone do przeglądu)	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Wg autorów do przeglądu i metaanalizy włączono badania o niskim RoB, ale w tabeli z wynikami brakuje wyników oceny RoB dla części badań.
<b>Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie podano wyników oceny RoB ani nie odniesiono się do RoB w dyskusji wyników	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie przeprowadzono oceny RoB	<b>SPEŁNIONO</b> Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB (wszystkie włączone do przeglądu)	<b>SPEŁNIONO</b> Do metaanaliz włączono badania o niskim RoB (wszystkie włączone do przeglądu)	<b>CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO</b> Wg autorów do przeglądu i metaanalizy włączono badania o niskim RoB, ale w tabeli z wynikami brakuje wyników oceny RoB dla części badań.
<b>Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]</b>					
<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie oceniano heterogeniczności	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy przeprowadzili analizy wrażliwości poprzez wykluczanie badania wprowadzającego heterogeniczność statystyczną do metaanaliz oraz omówili prawdopodobne źródła	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie oceniano heterogeniczności	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu; przeprowadzono analizę wrażliwości, która	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Nie oceniano heterogeniczności	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy ocenili heterogeniczność i omówili wpływ zróżnicowania pomiędzy badaniami na wyniki przeglądu (w dość ograniczonym zakresie)

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Luvero 2024	Mustafa 2024	O'Malley 2023	Peters 2023	Staropoli 2024	Zhou 2024
	heterogeniczności w dyskusji wyników		wykażała stabilność wyników		
<b>Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]</b>					
<b>NIE DOTYCZY</b> Nie przeprowadzono metaanalizy (metaanaliza nie była planowana)	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>NIE DOTYCZY</b> Nie przeprowadzono metaanalizy (metaanaliza nie była planowana)	<b>SPEŁNIONO</b> Przeprowadzenie oceny ryzyka błędu selektywnej publikacji nie było możliwe ze względu na zbyt małą liczbę włączonych badań (brak możliwości oceny asymetrii wykresu lejkowego); niemniej ocena taka była przez autorów zaplanowana	<b>NIE SPEŁNIONO</b>	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy w przeprowadzonej ocenie nie stwierdzili ryzyka występowania błędu selektywnej publikacji
<b>Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]</b>					
<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych	<b>NIE SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali potencjalne konflikty interesów oraz podali źródła finansowania	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów i podali źródło finansowania przeglądu	<b>SPEŁNIONO</b> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów oraz brak finansowania przeglądu ze źródeł zewnętrznych
<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>	<b>NISKA WIARYGODNOŚĆ</b>

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.5 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

### ATHENA-MONO [NCT03522246] – RUCA vs PBO

- Monk 2021** Monk BJ, Coleman RL, Fujiwara K, Wilson MK, Oza AM, Oaknin A, O'Malley DM, Lorusso D, Westin SN, Safra T, Herzog TJ, Marmé F, N Eskander R, Lin KK, Shih D, Goble S, Grechko N, Hume S, Maloney L, McNeish IA, Kristeleit RS. ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45): a randomized, phase III trial to evaluate rucaparib as monotherapy (ATHENA-MONO) and rucaparib in combination with nivolumab (ATHENA-COMBO) as maintenance treatment following frontline platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(12):1589-1594
- Monk 2022** Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, Coleman RL, Lorusso D, Bessette P, Ghamande S, Christopoulou A, Provencher D, Prendergast E, Demirkiran F, Mikheeva O, Yeku O, Chudecka-Glaz A, Schenker M, Littell RD, Safra T, Chou HH, Morgan MA, Drochýtek V, Barlin JN, Van Gorp T, Ueland F, Lindahl G, Anderson C, Collins DC, Moore K, Marme F, Westin SN, McNeish IA, Shih D, Lin KK, Goble S, Hume S, Fujiwara K, Kristeleit RS. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022; 40(34):3952-3964
- Fujiwara 2022** (abstrakt konferencyjny) Fujiwara K, Kristeleit R, Ghamande S, Lim M-C, Parkinson C, Morgan M, Wilson MK, Oaknin A, Buscema J, Bessette P, Lorusso D, Ueland F, Safra T, Barlin JN, Marmé F, Herzog TJ, McNeish IA, Goble S, Hume S, Monk BJ. Rucaparib maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC): Defining benefit according to disease risk subgroups within the phase III ATHENA-MONO study. *Ann Oncol* 2022; 33:S1505-S1506; 1780.
- Kristeleit 2024** (abstrakt konferencyjny) Kristeleit et. al. Interim Post-Progression Data and Updated Survival in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer in ATHENA-MONO. Society Of Gynecologic Oncology Annual Meeting 2024.  
Dostępne pod adresem: <https://sgo.planion.com/Web.User/AbstractDet?AC-COUNT=SGO&ABSID=462105&CONF=AM2024&CKEY=>  
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024
- Kristeleit 2024a** (abstrakt konferencyjny) Kristeleit et. al. Updated progression-free survival (PFS) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) treated with rucaparib (RUC) in ATHENA-MONO. *Annals of Oncology* (2024) 9 (suppl\_5): 1-19; Abstract 49MO. 10.1016/esmoop/esmoop103501  
Dostępne pod adresem: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-gynaecological-cancers-congress-2024/updated-progression-free-survival-pfs-in-patients-pts-with-newly-diagnosed-advanced-ovarian-cancer-oc-treated-with-rucaparib-ruc-in-athena>  
Data ostatniego dostępu: 27.07.2024
- Monk 2022a** (abstrakt konferencyjny) Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, Coleman RL, Lorusso D, Oza AM, Ghamande SA, Christopoulou A, Prendergast E, Demirkiran F, Littell RD, Chudecka-Glaz AM, Morgan MA, Goble SM, Hume S, Fujiwara K, Kristeleit R. ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): A randomized, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib monotherapy versus placebo as maintenance treatment following response to first-line platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(17); LBA5500.
- Oaknin 2022** (abstrakt konferencyjny) Oaknin A, Kristeleit RS, Mahdi HS, Lim MC, De Vivo R, Salinas EA, Wilson MK, Lontos M, Santin AD, Provencher DM, Demirkiran F, Willmott LJ, Chudecka-Glaz AM, Herzog TJ, Beiner ME, Copeland LJ, McNeish IA, Lin KK, Monk BJ. PATIENTS WITH NEWLY

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



- DIAGNOSED OVARIAN CANCER TREATED WITH MAINTENANCE RUCAPARIB: EXPLORATORY BIOMARKER ANALYSIS FROM THE PHASE 3 ATHENA-MONO STUDY (GOG-3020/ENGOT-OV45; NCT03522246). *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32:A472; 2022-LBA-325-ESGO.
- O'Malley 2024** (abstrakt konferencyjny) O'Malley DM, Monk BJ, Lim MC, Fuentes Pradera J, Buscema J, Wilson MK, De Vivo R, Herzog TJ, Zagouri F, Oza AM, Mikheeva ON, Diaz JP, Lisyanskaya AS, Morris R, Bruchim I, Craib M, Connor C, Shih D, Fujiwara K, Kristeleit R. Final safety results from ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45), a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *JCO*. 2024;42(16\_suppl):5554-5554. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.5554
- [REDACTED]** (nieopublikowane materiały) EVIDENCE FRAMEWORK, Rubraca® in first line advanced ovarian cancer. Confidence and Not for distribution. v.1.0 – Feb. 2024. Nieopublikowane materiały dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.
- EPAR 2023** European Medicine Agency, 12 October 2023. EMA/CHMP/503870/2023, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report. Rubraca; International non-proprietary name: rucaparib; Procedure No. EMEA/H/C/004272/II/0036. Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0036-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0036-assessment-report-variation_en.pdf)

#### PRIMA [NCT02655016] – NIR vs PBO

- González-Martín 2019** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2391-2402
- González-Martín 2023** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, Freyer G, Backes F, Heitz F, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Cearbhaill RE, Malinowska IA, Shtessel L, Compton N, Mirza MR, Monk BJ. Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023; 189:112908
- Herzog 2023** Herzog TJ, Wahab SA, Mirza MR, Pothuri B, Vergote I, Graybill WS, Malinowska IA, York W, Hurteau JA, Gupta D, González-Martín A, Monk BJ. Optimizing disease progression assessment using blinded central independent review and comparing it with investigator assessment in the PRIMA/ENGOT-ov26/GOG-3012 trial: challenges and solutions. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(11):1733-1742
- Mirza 2023** Mirza MR, González-Martín A, Graybill WS, O'Malley DM, Gaba L, Stephanie Yap OW, Guerra EM, Rose PG, Baurain JF, Ghamande SA, Denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Baumann K, Calvert PM, Korach J, Li Y, Malinowska IA, Gupta D, Monk BJ. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Cancer* 2023; 129(12):1846-1855
- O'Cearbhaill 2022** O'Cearbhaill RE, Pérez-Fidalgo JA, Monk BJ, Tusquets I, McCormick C, Fuentes J, Moore RG, Vulsteke C, Shahin MS, Forget F, et al. Efficacy of niraparib by time of surgery and postoperative residual disease status: a post hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Gynecologic oncology* 2022; 166(1):36-43
- Kamrava 2024** Kamrava MR, Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Freyer G, O'Malley DM, York W, Malinowska IA, Monk BJ. Patterns of initial ovarian cancer recurrence on niraparib maintenance monotherapy in patients

Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



- with no baseline evidence of disease after first-line chemotherapy: An ad hoc subgroup analysis of PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012. *Gynecol Oncol* 2024; 189:68-74
- Pothuri 2024** Pothuri B, Han S, Chase DM, Heitz F, Burger RA, Gaba L, Van Le L, Guerra E, Bender D, Korach J, Cloven N, Churruca C, Follana P, DiSilvestro P, Baurain JF, Jardon K, Pisano C, Peen U, Mäenpää J, Gupta D, Bacqué E, Li Y, Compton N, Antonova J, Monk BJ, González-Martín A. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer treated with niraparib vs placebo: Results from the phase 3 randomized PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Gynecol Oncol* 2024; 184:168-177
- Graybill 2024** Graybill WS, Pardo Búrdalo B, O'Malley DM, Vergote I, Monk BJ, Auranen A, Copeland LJ, Sabbatini R, Herzog TJ, Follana P, Pothuri B, Braicu EI, McCormick C, Yubero A, Moore RG, Vuylsteke P, Raaschou-Jensen N, York W, Hartman J, González-Martín A. Predictors of long-term progression-free survival in patients with ovarian cancer treated with niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(7):1041-1050
- Valabrega 2024** Valabrega G, Pothuri B, Oaknin A, Graybill WS, Sánchez AB, McCormick C, Baurain JF, Tinker AV, Denys H, O'Cearbhaill RE, Hietanen S, Moore RG, Knudsen AØ, de La Motte Rouge T, Heitz F, Levy T, York W, Gupta D, Monk BJ, González-Martín A. Efficacy and safety of niraparib in patients aged 65 years and older with advanced ovarian cancer: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Gynecol Oncol* 2024; 187:128-138
- Vulsteke 2024** Vulsteke C, Chambers SK, Pérez MJR, Chan JK, Raaschou-Jensen N, Zhuo Y, Lorusso D, Herzog TJ, de la Motte Rouge T, Thomes Pepin JA, Braicu EI, Chen LM, Levy T, Barter JF, Pilar Barretina-Ginesta M, Joosens E, York W, Malinowska IA, González-Martín A, Monk BJ. Tolerability of the niraparib individualized starting dose in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib first-line maintenance therapy. *Eur J Cancer* 2024; 208:114157
- PRIME [NCT03709316] – NIR vs PBO**
- Li 2023** Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, Zheng H, Liu J, Wu X, Wang L, Huang Y, Wang K, Zou D, Zhao H, Wang C, Lu W, Lin A, Lou G, Li G, Qu P, Yang H, Zhang Y, Cai H, Pan Y, Hao M, Liu Z, Cui H, Yang Y, Yao S, Zhen X, Hang W, Hou J, Wang J, Wu L. Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9(9):1230-1237
- SOLO1 [NCT01844986] – OLA vs PBO**
- Banerjee 2021** Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Holmes E, Lowe ES, DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(12):1721-1731
- Colombo 2021** Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Kim JW, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol* 2021; 163(1):41-49
- DiSilvestro 2023** DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, McNamara J, Lowe ES, Ah-See ML, Moore KN. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(3):609-617
- DiSilvestro 2020** DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian CA, Bradley WH, Mathews CA, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Moore KN. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer with a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings from the SOLO1 Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(30):3528-3537
- Friedlander 2021** Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Lisyanskaya A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Liu J, Mathews C, Selle F, Lortholary A, Lowe ES, Hettle R, Flood E, Parkhomenko E, DiSilvestro P. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5):632-642
- Moore 2018** Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26):2495-2505

#### PAOLA-1 [NCT02477644] – OLA+BEV vs BEV+PBO

- Harter 2022** Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Bogner G, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Nøttrup TJ, Floquet A, El-Balat A, Scambia G, Guerra Alia EM, Fabbro M, Schmalfeldt B, Hardy-Bessard AC, Runnebaum I, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I. 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. *Gynecol Oncol* 2022; 164(2):254-264
- Labidi-Galy 2023** Labidi-Galy SI, Rodrigues M, Sandoval JL, Kurtz JE, Heitz F, Mosconi AM, Romero I, Denison U, Nagao S, Vergote I, Parma G, Nøttrup TJ, Rouleau E, Garnier G, El-Balat A, Zamagni C, Martín-Lorente C, Pujade-Lauraine E, Fiévet A, Ray-Coquard IL. Association of location of BRCA1 and BRCA2 mutations with benefit from olaparib and bevacizumab maintenance in high-grade ovarian cancer: phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial subgroup exploratory analysis. *Ann Oncol* 2023; 34(2):152-162
- Lorusso 2024** Lorusso D, Mouret-Reynier MA, Harter P, Cropet C, Caballero C, Wolfrum-Ristau P, Satoh T, Vergote I, Parma G, Nøttrup TJ, Lebreton C, Fasching PA, Pisano C, Manso L, Bourgeois H, Runnebaum I, Zamagni C, Hardy-Bessard AC, Schnelzer A, Fabbro M, Schmalfeldt B, Berton D, Belau A, Lotz JP, Gropp-Meier M, Gladieff L, Lück HJ, Abadie-Lacourtoisie S, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I. Updated progression-free survival and final overall survival with 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. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(4):550-558
- Pujade-Lauraine 2023** Pujade-Lauraine E, Brown J, Barnicle A, Wessen J, Lao-Sirieix P, Criscione SW, du Bois A, Lorusso D, Romero I, Petru E, Yoshida H, Vergote I, Colombo N, Hietanen S, Provansal M, Schmalfeldt B, Pignata S, Martín Lorente C, Berton D, Runnebaum IB, Ray-Coquard I. Homologous Recombination Repair Gene Mutations to Predict Olaparib Plus Bevacizumab Efficacy in the First-Line Ovarian Cancer PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial. *JCO Precis Oncol* 2023; 7:e2200258
- Ray-Coquard 2023** Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, Nagao S, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehoul J, Lorusso D, Guerra Alia EM, Bogner G, Yoshida H, Lefeuvre-Plesse C, Buderath P, Mosconi AM, Lortholary A, Burges A, Medioni J, El-Balat A, Rodrigues M, Park-Simon TW, Dubot C, Denschlag D, You B, Pujade-

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Lauraine E, Harter P. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023; 34(8):681-692
- Ray-Coquard 2019** Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefevre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2416-2428
- Schouten 2024** Schouten PC, Schmidt S, Becker K, Thiele H, Nürnberg P, Richters L, Ernst C, Treilleux I, Medioni J, Heitz F, Pisano C, Garcia Y, Petru E, Hietanen S, Colombo N, Vergote I, Nagao S, Linn SC, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Harter P, Hahnen E, Schmutzler RK. Olaparib Addition to Maintenance Bevacizumab Therapy in Ovarian Carcinoma With BRCA-Like Genomic Aberrations. *JAMA Netw Open* 2024; 7(4):e245552
- Hettle 2021** (analiza MAIC) Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab versus bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13:17588359211049639
- Vergote 2021** (analiza MAIC) Vergote I, Ray-Coquard I, Anderson DM, Cantuaria G, Colombo N, Garnier-Tixidre C, Gilbert L, Harter P, Hettle R, Lorusso D, Mäenpää J, Marth C, Matsumoto K, Ouwens M, Poveda A, Raspagliesi F, Rhodes K, Rubio Pérez MJ, Shapira-Frommer R, Shikama A, Sikorska M, Moore K, DiSilvestro P. 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. *Eur J Cancer* 2021; 157:415-423

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

Barretina-Ginesta MP, Monk BJ, Han S, Pothuri B, Auranen A, Chase DM, Lorusso D, Anderson C, Abadie-Lacourtoisie S, Cloven N, Braicu EI, Amit A, Redondo A, Shah R, Kebede N, Hawkes C, Gupta D, Woodward T, O'Malley DM, González-Martín A. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity and quality-adjusted progression-free survival with niraparib maintenance in first-line ovarian cancer in the PRIMA trial. *Ther Adv Med Oncol* 2022; 14:17588359221126149

Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(26):2473-2483

Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Monk BJ, Walker JL, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Fleming GF, Lim PC, Rubin SC, Katsumata N, Liang SX. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2014; 32(12):1210-1217

Burger RA, Brady MF, Rhee J, Sovak MA, Kong G, Nguyen HP, Bookman MA. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 131(1):21-26

Chase DM, Annaravaru S, Tseng WY, Shi J, Szamreta E, Monberg M. Health care services utilization in patients with ovarian cancer receiving PARP inhibitor maintenance treatment in a US community oncology setting. *Gynecol Oncol* 2024; 180:79-85

Chase DM, Marín MR, Backes F, Han S, Graybill W, Mirza MR, Pothuri B, Mangili G, O'Malley DM, Berton D, Willmott L, Baumann K, Coleman RL, Safra T, Heinzelmann-Schwarz V, Lorusso D, Karl FM, Woodward T, Monk BJ, Gonzalez-Martin A. Impact of disease progression on health-related quality of life of advanced ovarian cancer patients - Pooled analysis from the PRIMA trial. *Gynecol Oncol* 2022; 166(3):494-502

Conic I, Nedovic B, Stojnev S, Todorovska I, Dimitrijevic A, Krstic M, Djordjevic I, Djordjevic B. Bevacizumab with Chemotherapy as a First-Line Treatment for Advanced Ovarian Cancer in a Serbian Cohort. *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 2022; 58(5)

Drew Y, Ledermann J, Hall G, Rea D, Glasspool R, Highley M, Jayson G, Sludden J, Murray J, Jamieson D, Halford S, Acton G, Backholer Z, Mangano R, Boddy A, Curtin N, Plummer R. Phase 2 multicentre trial investigating intermittent and continuous dosing schedules of the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor rucaparib in germline BRCA mutation

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PRIMA (NCT02655016), analiza PFS i oceny bezpieczeństwa skorygowanych o jakość życia

Nieprawidłowa populacja - w badaniu GOG-0218 [NCT00262847] obecne były nowozdiagnozowane chore na OC, zarówno odpowiadające na chemioterapię platynami jak i nieodpowiadające na taką terapię, leczenie podtrzymujące bewacyzumabem otrzymywały (lub nie otrzymywały) pacjentki bez względu na wystąpienie odpowiedzi na chemioterapię - w badaniu randomizacja do grup terapii przeprowadzana była na początku badania - chore włączane były do jednej z 3 grup: kontrolnej (chemioterapia w cyklach 1-6, a następnie placebo w cyklach 7-22), rozpoczynającej leczenie bewacyzumabem (chemioterapia i bewacyzumab w cyklach 1-6, a następnie placebo w cyklach 7-22) i otrzymującej bewacyzumab przez cały okres leczenia (chemioterapia i bewacyzumab w cyklach 1-6, a następnie bewacyzumab w cyklach 7-22), więc w badaniu tym leczenie podtrzymujące bewacyzumabem otrzymywały chore z odpowiedzią na chemioterapię platynami jak i pacjentki bez takiej odpowiedzi; populacja ta różniła się od populacji badania ATHENA-MONO, w którym włączano tylko chore wykazujące odpowiedź na chemioterapię platynami i leczenie podtrzymujące rucaparybem rozpoczynało tylko u pacjentek z odpowiedzią

Nieprawidłowa populacja - dodatkowa publikacja do badania GOG-0218 [NCT00262847]

Nieprawidłowa populacja - dodatkowa publikacja do badania GOG-0218 [NCT00262847]

Nieprawidłowa populacja - retrospektywne badanie w populacji chorych na OC rozpoczynających monoterapię inhibitorami PARP (niraparybem, rucaparybem, olaparybem) w ramach terapii podtrzymującej w którejkolwiek linii leczenia w okresie od 01.01.2017 do 30.06.2019; w badaniu przedstawiono wyniki dla poszczególnych leków ogółem dla całej populacji leczonej, nie wyróżniono wyników w podziale na linie leczenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PRIMA (NCT02655016), ocena wpływu progresji choroby na HRQoL - wyniki połączone dla obu grup interwencji (*pooled analysis*)

Nieprawidłowy rodzaj badania - jednoramienne badanie bez randomizacji oceniające bewacyzumab w populacji chorych na zaawansowanego OC w stadium IIIc, IVa i IVb wg FIGO, którzy mieli wykonaną całkowitą histerektomię brzuszna z obustronnym wycięciem jajowodu i omenektomią

Nieprawidłowa interwencja - nieprawidłowe dawkowanie rucaparybu - w badaniu najpierw stosowano rucaparyb podawany dożylnie, a po wprowadzeniu dostępności leku w formie doustnej zawieszono rekrutację do postaci IV i zmieniono plan badania. Kontynuowano badanie z doustnym rucaparybem w dawce 92 mg raz dziennie,

### Rubrica (rucaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- carriers with advanced ovarian and breast cancer. *Br J Cancer* 2016; 114(7):723-730
- Fujiwara K, Fujiwara H, Yoshida H, Satoh T, Yonemori K, Nagao S, Matsu-moto T, Kobayashi H, Bourgeois H, Harter P, Mosconi AM, Vazquez IP, Reinthaller A, Fujita T, Rowe P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I. Olaparib plus bevacizumab as maintenance therapy in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Japan subset from the PAOLA-1/EN-GOT-ov25 trial. *J Gynecol Oncol* 2021; 32(5):e82
- González Martín A, Oza AM, Embleton AC, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Bertrand MA, Beale P, Cervantes A, Kent E, Kaplan RS, Parmar MKB, Scotto N, Perren TJ. Exploratory outcome analyses according to stage and/or residual disease in the ICON7 trial of carboplatin and paclitaxel with or without bevacizumab for newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 152(1):53-60
- González-Martín A, Desauw C, Heitz F, Cropet C, Gargiulo P, Berger R, Ochi H, Vergote I, Colombo N, Mirza MR, Tazi Y, Canzler U, Zamagni C, Guerra-Alia EM, Levaché CB, Marmé F, Bazan F, de Gregorio N, Dohollou N, Fasching PA, Scambia G, Rubio-Pérez MJ, Milenkova T, Costan C, Pautier P, Ray-Coquard I. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/EN-GOT-ov25 trial. *Eur J Cancer* 2022; 174:221-231
- Monk BJ, Huang HQ, Burger RA, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Liang SX, Wenzel L. Patient reported outcomes of a randomized, placebo-controlled trial of bevacizumab in the front-line treatment of ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2013; 128(3):573-578
- Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, Lis-yanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Disilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Surv* 2019; 74(2):86-87
- Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Carey MS, Beale P, Cervantes A, Park-Simon TW, Rustin G, Joly F, Mirza MR, Plante M, Quinn M, Poveda A, Jayson GC, Stark D, Swart AM, Farrelly L, Kaplan R, Parmar MK, Perren TJ. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(8):928-936
- Paulino E, de Melo AC. Olaparib and bevacizumab in front-line maintenance of ovarian cancer: An over reliance in unpowered subgroup analysis of the PAOLA-1 trial?. *J Gynecol Oncol* 2020; 31(6):1-5
- Sabatier R, Rousseau F, Joly F, Cropet C, Montégut C, Frindt J, Cinieri S, Guerra Alía EM, Polterauer S, Yoshida H, Vergote I, Colombo N, Hietanen S, Largillier R, Canzler U, Gratet A, Marmé F, Favier L, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I. Efficacy and safety of maintenance olaparib and bevacizumab in ovarian cancer patients aged ≥65 years from the PAOLA-1/EN-GOT-ov25 trial. *Eur J Cancer* 2023; 181:42-52
- Stark D, Nankivell M, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, Elit L, Stockler M, Hilpert F, Cervantes A, Brown J, Lanceley A, Velikova G, Sabate E, Pfisterer J, Carey MS, Beale P, Qian W, Swart AM, Oza A, Perren T. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(3):236-243
- które jest dawkowaniem niezalecanym. Zalecana w ChPL dawka produktu leczniczego Rubraca: 600 mg 2x na dobę doustnie (całkowita dawka dobową 1200 mg).
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PAOLA-1 (NCT02477644) w podgrupie japońskich pacjentów
- Nieprawidłowa populacja - dodatkowa publikacja do badania ICON7 [ISRCTN91273375]
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PAOLA-1 (NCT02477644), ocena PFS2
- Nieprawidłowa populacja - dodatkowa publikacja do badania GOG-0218 [NCT00262847], ocena HRQoL
- Opracowanie wtórne - komentarz do wyników badania SOLO1
- Nieprawidłowa populacja - dodatkowa publikacja do badania ICON7 [ISRCTN91273375]
- Opracowanie wtórne - dyskusja na temat przecenienia wartości wyników uzyskiwanych w małych liczebnie podgrupach chorych o niewystarczającej mocy statystycznej (*unpowered*)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PAOLA-1 (NCT02477644), analiza w podgrupie chorych w wieku ≥65 lat
- Nieprawidłowa populacja - badanie ICON7 [ISRCTN91273375], w którym włączano nowozdiagnozowane chore na OC we wczesnym stadium i wysokim ryzyku lub z chorobą zaawansowaną; pacjentki w wyniku randomizacji włączono do jednej z dwóch grup: standardowej chemioterapii (6 cykli) lub tego samego schematu chemioterapii plus bewacyzumabu podawanego jednocześnie z chemioterapią oraz do 12 kolejnych cykli terapii podtrzymującej - w badaniu tym bewacyzumab rozpoczynano już na etapie rozpoczynania chemioterapii a dodatkowo terapię podtrzymującą otrzymywały wszystkie chore, bez względu na obecność lub brak odpowiedzi na chemioterapię, co odróżnia populację badania ICON7 od populacji włączonej do badania ATHENA-MONO, w którym leczenie podtrzymujące rękawiczką otrzymywały wyłącznie chore z odpowiedzią na chemioterapię platynami

## Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Tewari KS, Burger RA, Enserro D, Norquist BM, Swisher EM, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Huang H, Homesley HD, Fowler JM, Greer BE, Boente M, Liang SX, Ye C, Bais C, Randall LM, Chan JK, Ferriss JS, Coleman RL, Aghajanian C, Herzog TJ, DiSaia PJ, Copeland LJ, Mannel RS, Birrer MJ, Monk BJ. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(26):2317-2328
- Tian X, Chen L, Gai D, He S, Jiang X, Zhang N. Adverse Event Profiles of PARP Inhibitors: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to FAERS. *Front Pharmacol* 2022; 13
- Wu L, Zhu J, Yin R, Wu X, Lou G, Wang J, Gao Y, Kong B, Lu X, Zhou Q, Wang Y, Chen Y, Lu W, Li W, Cheng Y, Liu J, Ma X, Zhang J. Olaparib maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA1 and/or BRCA2 mutation: SOLO1 China cohort. *Gynecol Oncol* 2021; 160(1):175-181
- Wu X, Liu J, An R, Yin R, Zhang Y, Zhou H, He A, Wang L, Zhang J, Liu Z, Duan W, Zhu J, Lou G, Chen G, Cheng Y, Xue F, Nick S, Wang H, Li D. First-line bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer or primary peritoneal cancer: a phase III randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol* 2024
- Zhang Q, Ding Y, Shu Y, Chen J. A real-world disproportionality analysis of Rucaparib: Post-marketing Pharmacovigilance Data. *BMC Cancer* 2023; 23(1):745
- Zhao Q, Ma P, Fu P, Wang J, Wang K, Chen L, Yang Y. Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia Following the Use of Poly-ADP Ribose Polymerase (PARP) Inhibitors: A Real-World Analysis of Postmarketing Surveillance Data. *Front Pharmacol* 2022; 13
- Nieprawidłowa populacja - dodatkowa publikacja do badania GOG-0218 [NCT00262847], końcowa analiza OS
- Nieprawidłowa populacja - ocena zdarzeń niepożądanych raportowanych dla inhibitorów PARP (OLA, RUCA, NIR, TALA) u chorych z różnymi nowotworami (w tym OC) na podstawie rejestru FAERS
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania PAOLA-1 (NCT02477644) w podgrupie chińskich pacjentów
- Nieprawidłowa populacja - badanie YO40268 [NCT03635489], w którym włączano nowozdiagnozowane chińskie pacjentki chore na OC we wczesnym stadium i wysokim ryzyku lub z chorobą zaawansowaną; pacjentki w wyniku randomizacji włączono do jednej z dwóch grup: standardowej chemioterapii (6 cykli) plus placebo lub tego samego schematu chemioterapii plus bevacyzumabu podawanego jednocześnie z chemioterapią oraz do 16 kolejnych cykli terapii podtrzymującej (cykle 7-22, podawanie placebo lub bevacyzumab q3w bez crossover) - w badaniu tym bevacyzumab rozpoczynano już na etapie rozpoczynania chemioterapii a dodatkowo terapię podtrzymującą otrzymywały wszystkie chore, bez względu na obecność lub brak odpowiedzi na chemioterapię, co odróżnia populację badania YO40268 od populacji włączonej do badania ATHENA-MONO, w którym leczenie podtrzymujące rukaparybem otrzymywały wyłącznie chore z odpowiedzią na chemioterapię platynami
- Nieprawidłowa populacja - ocena zdarzeń niepożądanych raportowanych dla RUCA u chorych z różnymi nowotworami (w tym OC) na podstawie rejestru FAERS
- Nieprawidłowa populacja - ocena zdarzeń niepożądanych raportowanych dla inhibitorów PARP (OLA, RUCA, NIR, TALA) u chorych z różnymi nowotworami (w tym OC) na podstawie rejestru FAERS

## Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.7 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Luvero 2024** Luvero D, Angioli R, Celoro F, Plotti F, Terranova C, Guzzo F, Cundari GB, Liparulo F, Verdone C, Montera R. Tailored Treatment Strategies in First Line Therapy for Ovarian Cancer Patients: A Critical Review of the Literature. *Pharmaceuticals* 2024; 17(6)
- Mustafa 2024** Mustafa MT, Abushanab AK, Mousa MT, Qawaqzeh RA, Alakhras HM, Othman AS, Sa'ed A. Safety and efficacy of Rucaparib in the treatment of ovarian cancer and patients with BRCA mutation: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024:1-9
- O'Malley 2023** O'Malley DM, Krivak TC, Kabil N, Munley J, Moore KN. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: A Review. *Target Oncol* 2023; 18(4):471-503
- Peters 2023** Peters ITA, Marchetti C, De Palma A, Giannarelli D, Carcagnì A, Scambia G, Fagotti A. Cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer in the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors era—Is it time for a new paradigm shift? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2023; 187:77-86
- Staropoli 2024** Staropoli N, Ciliberto D, Luciano F, Napoli C, Costa M, Rossini G, Arbitrio M, Labanca C, Riillo C, Del Giudice T, Crispino A, Salvino A, Galvano A, Russo A, Tassone P, Tagliaferri P. The impact of PARP inhibitors in the whole scenario of ovarian cancer management: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 193:104229
- Zhou 2024** Zhou S, Jiang Y, Luo C, Yuan L. Comparison of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) as maintenance therapy for newly-diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with BRCA mutational status: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024:1-11

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



## 14.8 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Baradács I, Teutsch B, Váradi A, Bilá A, Vincze Á, Hegyi P, Fazekas T, Komoróczy B, Nyirády P, Ács N, Bánhidly F, Lintner B. PARP inhibitor era in ovarian cancer treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ovarian Res* 2024; 17(1):53

Borrelli EP, McGladrigan CG. Real-world evidence of poly ADP-ribose polymerase inhibitors in the treatment of ovarian cancer: A systematic literature review. *J Oncol Pharm Pract* 2020; 26(8):1977-1986

Cancanelli L, Mengato D, Di Spazio L, Rivano M, Chiumento M, Messori A. Evaluation of maintenance treatment with PARP inhibitors in ovarian carcinoma patients responding to platinum therapy: Use of restricted mean survival time as an index of efficacy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2022; 60(1):32-35

Chen J, Wu X, Wang H, Lian X, Li B, Zhan X. Efficacy and Safety of PARP Inhibitor Therapy in Advanced Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Comput Aided Drug Des* 2023

Cheng H, Yang J, Liu H, Xiang Y. Poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors as maintenance therapy in women with newly diagnosed ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304(2):285-296

Dai M-F, Wang X, Xin W-X, Kong S-S, Xu W-B, Ding H-Y, Fang L. Safety and hematological toxicities of PARP inhibitors in patients with cancer: a systematic review of randomized controlled trials and a pharmacovigilance analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024; 24(7):613-622.

Giannini A, Di Dio C, Di Donato V, D'Orta O, Salerno MG, Capalbo G, Cuccu I, Perniola G, Muzii L, Bogani G. PARP Inhibitors in Newly Diagnosed and Recurrent Ovarian Cancer. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials* 2023; 46(9):414-419

Gong H, Nie D, Huang Y, Li Z. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor regimens for ovarian cancer in phase III randomized controlled trials: a network meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30(10):1576-1582

Gulia S, Kannan S, Ghosh J, Rath S, Maheshwari A, Gupta S. Maintenance therapy with a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: individual patient data and trial-level meta-analysis. *ESMO Open* 2022; 7(5)

Gulia S, Kannan S, Gupta S. Maintenance therapy with a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor in patients with newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: updated individual patient data and trial-level meta-analysis. *ESMO Open* 2022; 7(6)

Hao J, Liu Y, Zhang T, He J, Zhao H, An R, Xue Y. Efficacy and safety of PARP inhibitors in the treatment of advanced

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny badań prowadzonych RCT, oceniających stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika - autorzy nie zidentyfikowali w swoim wyszukiwaniu badań oceniających rękoparyb, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, oceniających stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika - autorzy nie zidentyfikowali w swoim wyszukiwaniu badań oceniających rękoparyb, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu identyfikację badań oceniających inhibitory PARP w leczeniu raka jajnika, ale niezależnie od linii leczenia - jedyne badanie, które dotyczyło rękoparybu, oceniało pacjentów z nawrotowym rakiem

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową prezentujący porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w leczeniu kobiet z zaawansowanym rakiem jajnika; nie włączono żadnego badania dla rękoparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika rękoparybem)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu identyfikację badań oceniających inhibitory PARP w leczeniu nowo diagnozowanego raka jajnika; autorzy nie zidentyfikowali badań oceniających rękoparyb

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny badań prowadzonych RCT, oceniających bezpieczeństwo oraz hematologiczne zdarzenia niepożądane w trakcie stosowania inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika - wyniki dla rękoparybu przedstawiono łącznie dla dwóch badań - metaanaliza ATHENA-MONO oraz ARIEL3 (badania prowadzonego w populacji nie spełniającej kryteriów włączenia do raportu); nie przedstawiono porównania z rękoparybem w poszukiwanej populacji chorych

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne w ramach którego omówiono zastosowanie inhibitorów PARP w leczeniu nowo diagnozowanego raka jajnika, jak również choroby nawrotowej; w omówieniu przytoczono badanie ATHENA-MONO, ale nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakiegokolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, mającą na celu porównaniu inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika zarówno w pierwszej linii, jak i w chorobie nawrotowej - w ramach oceny pacjentek nowo diagnozowanych, nie odnaleziono żadnych badań oceniających rękoparyb i nie uwzględniono tej interwencji w sieci porównania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą inhibitorów PARP stosowanych jako terapia podtrzymująca w leczeniu nowo diagnozowanego raka jajnika - nie odnaleziono i nie uwzględniono badań oceniających rękoparyb, ponadto oceniano całą klasę leków i metaanalizowane dane dla różnych inhibitorów PARP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą inhibitorów PARP stosowanych jako terapia podtrzymująca w leczeniu nowo diagnozowanego raka jajnika - uwzględniono badanie ATHENA-MONO, ale celem opracowania była analiza ogólnie klasy leków PARP i nie analizowano osobno skuteczności rękoparybu i nie porównywano go z innymi inhibitorami PARP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, mającą na celu porównaniu inhibitorów PARP

### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



ovarian cancer: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 157

Ibrahim EM, Refae AA, Bayer AM, Sagr ER. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Future Oncol* 2020; 16(10):585-596

Jiang Y, Zhao J, Zhang L, Tian S, Yang T, Wang L, Zhao M, Yang Q, Wang Y, Yang X. Evaluation of the Efficacy and Safety of PARP Inhibitors in Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol* 2020; 10:954

Kim JH, Kim SI, Park EY, Ha HI, Kim J-W, Coleman RL, Bristow RE, Park S-Y, Fotopoulou C, Lim MC. Impact of postoperative residual disease on survival in epithelial ovarian cancer with consideration of recent frontline treatment advances: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2023; 179:24-32

Lau CH, Seow KM, Chen KH. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23(15)

Lee B, Chang S-J, Kwon BS, Son J-H, Lim MC, Kim YH, Lee S-W, Choi CH, Eoh KJ, Lee J-Y, Suh DH, Kim YB. Impact of PARP inhibitor maintenance therapy in newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *PLoS ONE* 2023; 18(11 November)

Lee EK, Matulonis UA. Emerging drugs for the treatment of ovarian cancer: a focused review of PARP inhibitors. *Expert Opin Emerg Drugs* 2020; 25(2):165-188

Li J, Zhang Z. Risk of fatigue with PARP inhibitors in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of 29 phase II/III randomized controlled trials. *J Chemother* 2021; 33(7):452-461

Li Y. Efficacy and safety of PARP inhibitors for maintenance treatment of ovarian cancer, regardless of BRCA or HRD status: a comprehensive updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* 2023; 43(1)

Lin Q, Liu W, Xu S, Shang H, Li J, Guo Y, Tong J. PARP inhibitors as maintenance therapy in newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* 2021; 128(3):485-493

Liu Y, Meng J, Wang G. Risk of selected gastrointestinal toxicities associated with poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis of published trials. *Drug Des Devel Ther* 2018; 12:3013-3019

Luo J, Ou S, Wei H, Qin X, Jiang Q. Comparative Efficacy and Safety of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in Patients With Ovarian Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Oncol* 2022; 12:815265

Ma Z, Sun X, Zhao Z, Lu W, Guo Q, Wang S, You J, Zhang Y, Liu L. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with PARP inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials and a pharmacovigilance study of the FAERS database. *Gynecol Oncol* 2021; 162(2):496-505

stosowanych w leczeniu raka jajnika zarówno w pierwszej linii, jak i w chorobie nawrotowej - w ramach oceny pacjentek nowo diagnozowanych, nie odnaleziono żadnych badań oceniających rękoparyb i nie uwzględniono tej interwencji w sieci porównania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą inhibitorów PARP stosowanych jako terapia podtrzymująca w leczeniu nowo diagnozowanego raka jajnika - nie odnaleziono i nie uwzględniono badań oceniających rękoparyb, ponadto oceniano całą klasę leków i metaanalizowane dane dla różnych inhibitorów PARP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą inhibitorów PARP stosowanych jako terapia podtrzymująca w leczeniu raka jajnika (niezależnie od linii leczenia) - nie odnaleziono i nie uwzględniono badań oceniających rękoparyb stosowany w populacji nowo diagnozowanych pacjentek, ponadto oceniano całą klasę leków i metaanalizowane dane dla różnych inhibitorów PARP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający wpływ kooperacyjnej choroby resztkowej na przeżycie w EOC z uwzględnieniem najnowszych terapii stosowanych w leczeniu pierwszego rzutu - autorzy nie zidentyfikowali w swoim wyszukiwaniu badań oceniających rękoparyb, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w ramach którego omawiano zastosowanie poszczególnych inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika - opisano rękoparyb, ale przytoczono jedynie badania prowadzone w chorobie nawrotowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą inhibitorów PARP stosowanych jako terapia podtrzymująca w leczeniu nowo diagnozowanego raka jajnika - nie odnaleziono i nie uwzględniono badań oceniających rękoparyb, ponadto oceniano całą klasę leków i metaanalizowane dane dla różnych inhibitorów PARP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w ramach którego omawiano zastosowanie poszczególnych inhibitorów PARP w leczeniu raka jajnika - opisano rękoparyb, ale przytoczono jedynie badania prowadzone w chorobie nawrotowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym oceniano ryzyko zmęczenia związane z poszczególnymi inhibitorami PARP, w ramach analizy podgrup oceniano rękoparyb, ale uwzględniono jedynie dane z badania dotyczącego choroby nawrotowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą podsumowujący efektywność inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, niezależnie od statusu BRCA oraz HRD; w przypadku rękoparybu uwzględniono tylko jedno badanie, które prowadzono w populacji chorych z nawrotowym rakiem jajnika

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą inhibitorów PARP stosowanych jako terapia podtrzymująca w leczeniu nowo diagnozowanego raka jajnika - nie odnaleziono i nie uwzględniono badań oceniających rękoparyb, ponadto oceniano całą klasę leków i metaanalizowane dane dla różnych inhibitorów PARP

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowych podczas leczenia inhibitorami PARP, w ramach analizy uwzględniono rękoparyb, ale uwzględniono jedynie dane z badań dotyczących choroby nawrotowej

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, mającą na celu porównaniu inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu raka jajnika - nie uwzględniono żadnego badania oceniającego rękoparyb wśród nowo diagnozowanych pacjentek z rakiem jajnika (uwzględniono jedynie próbę prowadzoną wśród pacjentek z chorobą nawrotową)

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny, w którym oceniano ryzyko wystąpienia zapalenia płuc podczas leczenia inhibitorami PARP, w ramach analizy uwzględniono rękoparyb, ale uwzględniono jedynie dane z badań dotyczących choroby nawrotowej

## Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Maiorano BA, Maiorano MFP, Lorusso D, Di Maio M, Maiello E. Efficacy and safety of PARP inhibitors in elderly patients with advanced ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2022; 32(11):1410-1418
- Mariappan L, Jiang XY, Jackson J, Drew Y. Emerging treatment options for ovarian cancer: focus on rucaparib. *Int J Womens Health* 2017; 9:913-924
- Mengato D, Cancanelli L, Di Spazio L, Rivano M, Chiumente M, Messori A. Indirect comparison of three PARP inhibitors (olaparib, niraparib, and rucaparib) as maintenance treatment in ovarian carcinoma patients responding to platinum therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2022; 60(8):370-372
- Naumann RW, Coleman RL, Brown J, Moore KN. Phase III trials in ovarian cancer: The evolving landscape of front line therapy. *Gynecol Oncol* 2019; 153(2):436-444
- Quynh PNN, Lan Nguyen PT, Nguyen HT, Phung TL, Nguyen DT, Duong KNC. PARP inhibitors in newly diagnosed or recurrent ovarian cancer maintenance therapy: evidence of efficacy and safety from randomized controlled trials. *Biomed Res Ther* 2023; 10(12):6090-6102
- Ruscito I, Bellati F, Ray-Coquard I, Mirza MR, du Bois A, Gasparri ML, Costanzi F, De Marco MP, Nuti M, Caserta D, Pignata S, Dorigo O, Sehouli J, Braicu EI. Incorporating Parp-inhibitors in Primary and Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-analysis of 12 phase II/III randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2020; 87:102040
- Shao F, Liu J, Duan Y, Li L, Liu L, Zhang C, He S. Efficacy and safety of PARP inhibitors as the maintenance therapy in ovarian cancer: A meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Biosci Rep* 2020; 40(3)
- Staropoli N, Ciliberto D, Del Giudice T, Iuliano E, Cucè M, Grilione F, Salvino A, Barbieri V, Russo A, Tassone P, Tagliaferri P. The Era of PARP inhibitors in ovarian cancer: "Class Action" or not? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 131:83-89
- Stemmer A, Shafran I, Stemmer SM, Tsoref D. Comparison of Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors (PARPis) as Maintenance Therapy for Platinum-Sensitive Ovarian Cancer: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2020; 12(10)
- Suh YJ, Lee B, Kim K, Jeong Y, Choi HY, Hwang SO, Kim YB. Bevacizumab versus PARP-inhibitors in women with newly diagnosed ovarian cancer: a network meta-analysis. *BMC Cancer* 2022; 22(1)
- Sun W, Li J, Zhang Z, Su X. Gastrointestinal events with PARP inhibitors in cancer patients: A meta-analysis of phase II/III randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther* 2021; 46(2):241-255
- Tattersall A, Ryan N, Wiggins AJ, Rogozińska E, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 2022(2)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów PARP u starszych pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika - uwzględniono badania dotyczące rukaparybu, ale tylko w chorobie nawrotowej
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - opracowanie wtórne poświęcone ocenie nowych terapii w raku jajnika, ze szczególnym uwzględnieniem rukaparybu - autorzy jednak opisali i przytoczyli jedynie wyniki badań prowadzonych u pacjentek z chorobą nawrotową
- Brak znamion przeglądu systematycznego - list redakcyjny przedstawiający skrótowo wyniki pośredniego porównania inhibitorów PARP (olaparibu, niraparibu oraz rukaparybu), z wykorzystaniem nowej metody (Shine) odzwierciedlenia indywidualnych danych pacjentów z krzywych Kaplan-Meiera; w analizie nie uwzględniono badań oceniających rukaparyb u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie przeglądowe opisujące stan aktualnie prowadzonych badań klinicznych w raku jajnika, wykonano jedynie przegląd listy prowadzonych badań klinicznych na stronie cancer.gov; w opisie nie uwzględniono żadnego badania oceniającego rukaparyb
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący inhibitory PARP stosowane w leczeniu podtrzymującym pierwotnego i nawrotowego raka jajnika; nie włączono żadnego badania dla rukaparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący inhibitory PARP stosowane w leczeniu pierwotnego i nawrotowego raka jajnika; nie włączono żadnego badania dla rukaparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą podsumowujący efektywność inhibitorów PARP stosowanych w leczeniu podtrzymującym raka jajnika; nie włączono żadnego badania dla rukaparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący inhibitory PARP stosowane w leczeniu raka jajnika wrażliwego na leczenie platynami; nie włączono żadnego badania dla rukaparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący inhibitory PARP stosowane w leczeniu raka jajnika wrażliwego na leczenie platynami; nie włączono żadnego badania dla rukaparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową prezentujący porównanie bevacyzumabu vs inhibitory PARP w leczeniu kobiet z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika; nie włączono żadnego badania dla rukaparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący częstość zdarzeń żołądkowo-jelitowych występujących w czasie stosowania inhibitorów PARP w leczeniu chorych na raka; autorzy prezentują dane dla leków stosowanych na różnych etapach leczenia OC, nie prezentują jednak danych dla rukaparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą opisujący stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu podtrzymującym nowo zdiagnozowanych pacjentów z nabłonkowym rakiem jajnika; nie włączono badania dla rukaparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (jest badanie z późniejszego etapu leczenia raka jajnika)

## Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Taylor KN, Eskande RN. PARP inhibitors in epithelial ovarian cancer. *Recent Pat Anti-Cancer Drug Discov* 2018; 13(2):145-158
- Tew WP, Lacchetti C, Ellis A, Maxian K, Banerjee S, Bookman M, Jones MB, Lee JM, Lheureux S, Liu JF, Moore KN, Muller C, Rodriguez P, Walsh C, Westin SN, Kohn EC. PARP Inhibitors in the Management of Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38(30):3468-3493
- Wang Y, Zhang S, Song Z, Ouyang L, Li Y. Anti-Angiogenesis Maintenance Therapy in Newly Diagnosed and Relapsed Ovarian Cancer: A Meta-analysis of Phase III Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2021; 12
- Wei Y, He L, Liu T, Guo T, Xie C, Jia J, Lin Y, Liu J, Fan J. Efficacy and safety of PARP inhibitors combined with antiangiogenic agents in the maintenance treatment of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2024; 15:1372077
- Wiggans AJ, Cass GK, Bryant A, Lawrie TA, Morrison J. Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors for the treatment of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(5):CD007929
- Xu Q, Li Z. Update on Poly ADP-Ribose Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer With Non-BRCA Mutations. *Front Pharmacol* 2021; 12:743073
- Xu X, Yin S, Guo H, Li M, Qian Z, Tian X, Li T. Comparative efficacy of targeted maintenance therapy for newly diagnosed epithelial ovarian cancer: a network meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019; 11:4119-4128
- Zhou JX, Feng LJ, Zhang X. Risk of severe hematologic toxicities in cancer patients treated with PARP inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Dev Ther* 2017; 11:3009-3017
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny opisujący stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu nabłonkowego raka jajnika; autorzy prezentują dane dla leków stosowanych na różnych etapach leczenia OC, nie prezentują jednak danych dla rukuparybu stosowanego w pierwszej linii leczenia podtrzymującego (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny mający na celu przedstawienie rekomendacji stosowania inhibitorów PARP w leczeniu nabłonkowego raka jajnika, jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej; autorzy przytaczają wyniki badań dla leków stosowanych w terapii pierwszej linii w leczeniu podtrzymującym, m.in. dla olaparybu w monoterapii (SOLO1), niraparybu w monoterapii (PRIMA), olaparybu w skojarzeniu z be-wacyzumabem (PAOLA-1), nie prezentują jednak danych dla rukuparybu stosowanego na tym etapie leczenia (są dane dla późniejszych etapów leczenia raka jajnika)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający terapię podtrzymującą lekami przeciw angiogenezie stosowaną w nowo zdiagnozowanym i nawrotowym raku jajnika - w słowach kluczowych dotyczących poszukiwanej interwencji nie było rukuparybu, nie włączono więc żadnych badań dla tego leku
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny badań RCT, oceniających stosowanie inhibitorów PARP w skojarzeniu z lekami przeciw angiogenezie stosowanymi w leczeniu raka jajnika - autorzy nie zidentyfikowali w swoim wyszukiwaniu badań oceniających rukuparyb
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny Cochrane oceniający inhibitory PARP w leczeniu raka jajnika; w PS nie włączono żadnych badań dotyczących rukuparybu, a jedyne odnalezione badania dotyczące tego leku były badaniami w toku
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne prezentujące uaktualnione informacje o inhibitorach PARP stosowanych u chorych na raka jajnika z mutacjami non-BRCA; w opisie nie przedstawiono badań oceniających rukuparyb, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia (opisano badania dotyczące leczenia innego nowotworu lub innego etapu leczenia OC); ponadto nie przedstawiono żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (w szczególności, brak strategii wyszukiwania oraz jakichkolwiek informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny oceniający terapię podtrzymującą stosowaną w leczeniu nowozdiagnozowanego EOC - autorzy nie zidentyfikowali w swoim wyszukiwaniu badań oceniających rukuparyb, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający częstość ciężkich hematologicznych zdarzeń niepożądanych u chorych na raka leczonych inhibitorami PARP; w PS nie odnaleziono opublikowanych badań RCT dla rukuparybu

## Rubrica (rukuparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 24 lipca 2024 roku.

Tabela 211. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	ovarian cancer[all] OR ovarian carcinoma[all] OR ovary cancer[all] OR ovary carcinoma[all] OR "ovarian neoplasms"[mh]	154083
2	rucaparib[all] OR rucaparib[nm]	634
3	#1 AND #2	306
4	olaparib[all] OR olaparib[nm]	3199
5	niraparib[all] OR niraparib[nm]	690
6	bevacizumab[all] OR bevacizumab[mh]	24260
7	„Newly Diagnosed”[all] OR frontline[all] OR "first-line"[all] OR "Primary Treatment"[all]	223173
8	#6 AND #7	4324
9	#4 OR #5 OR #8	7750
10	#1 AND #9	1709
11	randomized controlled trial[pt]	618809
12	random allocation[mh]	107420
13	random*[tiab]	1539624
14	controlled[tiab]	1030910
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2272931
16	#10 AND #15	308
17	#3 OR #16	584

Tabela 212. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('ovarian cancer'/exp OR 'ovarian carcinoma'/exp OR 'ovary cancer'/exp OR 'ovary carcinoma'/exp) AND [embase]/lim	156581
2	'rucaparib'/exp AND [embase]/lim	3000
3	#1 AND #2	1374
4	'olaparib'/exp AND [embase]/lim	11187
5	'niraparib'/exp AND [embase]/lim	3280
6	'bevacizumab'/exp AND [embase]/lim	76701

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
7	('newly diagnosed' OR frontline OR 'first-line' OR 'primary treatment') AND [em-base]/lim	356992
8	#6 AND #7	12170
9	#4 OR #5 OR #8	23972
10	#1 AND #9	5146
11	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	686283
12	randomization:de AND [embase]/lim	76926
13	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1749662
14	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1087342
15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2376670
16	#10 AND #15	919
17	#3 OR #16	2151

Tabela 213. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	ovarian cancer OR ovarian carcinoma OR ovary cancer OR ovary carcinoma OR [mh "ovarian neoplasms"]	10339
2	rucaparib	179
3	#1 AND #2	133
4	olaparib	1011
5	niraparib	329
6	bevacizumab OR [mh "bevacizumab"]	7993
7	"Newly Diagnosed" OR frontline OR "first-line" OR "Primary Treatment"	49509
8	#6 AND #7	2659
9	#4 OR #5 OR #8	3837
10	#1 AND #9	889
11	#10 in Trials	865
12	#3 OR #11	962

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

### 14.10.1 Badanie ATHENA-MONO

Tabela 214. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ATHENA-MONO.

ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 (CO-338-087; NCT03522246; publikacje Monk 2021, Monk 2022, doniesienia konferencyjne Fujiwara 2022, Kristeleit 2024, Kristeleit 2024a, Monk 2022a, Oaknin 2022, O'Malley 2024; dokument EPAR 2023)						
Metodyka						
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym					
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne					
<b>Skala Jadad</b>	5/5 (R2;B2;W1)	<b>Klasyfikacja AOT-MiT</b>		IIA		
<b>Liczba ośrodków</b>	200 ośrodków w 24 krajach w Azji, Australii/Nowej Zelandii, Europie i Am. Płn.		<b>Sponsor</b>	Clovis Oncology Inc		
<b>Okres obserwacji</b>	DCO 23.03.2022: mediana okresu obserwacji wyniosła 26,1 mies. (95% CI: 25,8; 26,9) dla RUCA vs 26,2 mies. (95% CI: 24,0; 27,7) dla PBO. Na tym etapie odcięcia danych badanie jest w toku, 53 pacjentek (12,4%) w grupie RUCA i 11 (99%) w grupie PBO dalej otrzymywało leczenie.					
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Poniżej przedstawiono wielkość próby i założenie mocy statystycznej na potrzeby porównania leczenia podtrzymującego rukaparybem z placebo w badaniu ATHENA-MONO, w tym liczbę pacjentów i liczbę zdarzeń niezbędnych do uzyskania $\geq 90\%$ mocy w przypadku chorych z HRD i populacji ITT z zakładaną medianą PFS w oparciu o analizę González-Martín 2019.					
	Grupa	N ogółem (4:1)	Liczba zdarzeń	HR Mediana PFS (RUCA vs PBO)	Moc statystyczna	Jednostronny poziom istotności alfa
	HRD	205 (164:41)	123	HR = 0,45 26,7 vs 12,0 mies.	90%	0,0125
	ITT	500 (400:100)	300	HR = 0,60 20,0 vs 12,0 mies.	90%	0,0125
<b>Analiza statystyczna</b>	Czas trwania obserwacji podsumowano dla wszystkich pacjentów jako czas od randomizacji do daty śmierci lub w daty cenzorowania +1 dzień. Do oszacowania mediany czasu obserwacji wykorzystano metodę Kaplana-Meiera. Pacjenci, którzy zmarli, zostali ocenieni w analizie Kaplana-Meiera i uwzględniono wszystkich pacjentów w populacji ITT.					
	W przypadku PFS, pacjentów bez udokumentowanej progresji lub zgonu oceniano na podstawie daty ich ostatniej oceny nowotworu w badaniu (tj. oceny radiologicznej) lub daty randomizacji, jeśli nie przeprowadzono oceny guza. Do analizy PFS wykorzystano wyłącznie badania obrazowe lub zgony przed lub na początku jakiegokolwiek kolejnego leczenia przeciwnowotworowego. Każdy pacjent, u którego wystąpiła progresja choroby lub zgon bezpośrednio po dwóch lub większej liczbie brakujących oczekiwanych kolejnych badaniach obrazowych, był cenzorowany w dniu ostatniej oceny nowotworu w badaniu, przed wystąpieniem przerwy w zbieraniu skanów.					
<b>Rubrica (rukaparyb)</b>	Punkty końcowe typu czas do zdarzenia (TTE, z ang. <i>time-to-event</i> ) oceniano za pomocą metody Kaplan-Meier. Oszacowanie prawdopodobieństwa braku progresji w kolejnych miesiącach wykonywano za pomocą metody Kaplana-Meiera, z uwzględnieniem stratyfikacji i bez.					
	Zastosowano hierarchiczną analizę porównań wielokrotnych, testując główny punkt końcowy skuteczności, czyli PFS oceniony przez badacza, najpierw w populacji HRD, a następnie, jeśli wynik był istotny statystycznie przy dwustronnym poziomie istotności 0,025, w populacji ITT. Analiza kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, końcowego OS i ORR, miała nastąpić w ramach podobnej uporządkowanej procedury typu „step-down”. Jeżeli w jednym teście nie uzyskano istotności, nie deklarowano istotności dla wszystkich kolejnych analiz. Punkty końcowe PFS i DoR w ocenie BICR oceniano jako samodzielne, drugorzędowe punkty końcowe.					
<b>Rubrica (rukaparyb)</b>	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny					

**ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 (CO-338-087; NCT03522246; publikacje Monk 2021, Monk 2022, doniesienia konferencyjne Fujiwara 2022, Kristeleit 2024, Kristeleit 2024a, Monk 2022a, Oaknin 2022, O'Malley 2024; dokument EPAR 2023)**

PFS oceniany przez badacza i BICR analizowano przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank pomiędzy randomizowanymi grupami leczenia; zastosowaliśmy do oszacowania HR przy 95% CI pomiędzy grupami zastosowany stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Coxa. Założenie o proporcjonalnym hazardzie (tj. stałym ryzyku względnym) zweryfikowano graficznie za pomocą wykresów log-log plots. Potwierdzony ORR w ocenie badacza oceniano w podgrupie pacjentów z chorobą mierzalną w oparciu o kryteria RECIST na początku badania i porównywano pomiędzy grupami leczenia za pomocą testu chi-kwadrat.

DoR oceniany przez badacza analizowano w podgrupie pacjentów z potwierdzoną CR lub PR. DoR analizowano przy użyciu modelu proporcjonalnych hazardów Coxa i testu log-rank pomiędzy randomizowanymi grupami leczenia.

Założono, że OS zostanie uznany za dojrzały (*mature*) po wystąpieniu 70% przypadków zgonów.

Analiza bezpieczeństwa wykonywana w populacji chorych, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku doustnie. Zgłaszano TEAE prowadzące do przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania doustnego badanego leku.

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu SAS w wersji 9.4 (Instytut SAS, Cary, Karolina Północna). Niezależny komitet monitorujący dane monitorował włączenie do badania i dokonywał oceny bezpieczeństwa i skuteczności badania co około 6 miesięcy, łącznie z oceną dojrzałości PFS (na podstawie liczby odnotowanych zdarzeń progresji).

#### Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza (PFS, z ang. *investigator-assessed progression-free survival*) wg RECIST v1.1

#### Drugorzędowe punkty końcowe:

- PFS oceniane przez zaślepioną niezależną komisję centralną (BIRC, z ang. *Blinded Independent Central Review*)
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
- Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana przez badacza (ORR, z ang. *investigator-assessed objective response rate*) wg RECIST v1.1, u pacjentów z chorobą mierzalną na początku badania (*baseline*)
- Czas trwania odpowiedzi (DoR, z ang. *duration of response*)
- Bezpieczeństwo – oceniano od pierwszego podania leku do 28 dni po podaniu ostatniej dawki doustnej interwencji; po tym czasie tylko AESI (MDS, AML) i SAEs rozważane jako potencjalnie związane z leczeniem były raportowane

#### Eksploracyjne punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby w leczeniu następnego rzutu (PFS2, z ang. *progression-free survival on the subsequent line of treatment*)
- Jakość życia zależna od zdrowia (HRQoL, z ang. *health-related quality of life*) i punkty końcowe oceniane przez pacjenta (PROs, z ang. *patient-reported outcomes*)

Punkty  
końcowe

#### Interwencja i komparatory

- **RUCA** – rukaparyb, w dawce 600 mg, doustnie
- **PBO** – placebo doustnie

Obie interwencje podawane 2x na dobę, rozpoczynając 1 dnia 1 cyklu i placebo IV co 4 tygodnie rozpoczynając od 2 cyklu 1 dnia w 28-dniowym cyklu.

Leczenie rukaparybem kontynuowano do 24 miesięcy po rozpoczęciu podawania placebo IV, do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub nieakceptowalnej toksyczności.

Pacjenci, którzy zakończyli leczenie byli obserwowani pod kątem kolejnych linii leczenia, wystąpienia wtórnych nowotworów i przeżycia co 12 tygodni po 28-dniowym okresie obserwacji pod kątem bezpieczeństwa (*safety follow-up*) do momentu zgonu, utraty z obserwacji (*loss to follow-up*), wycofania zgody lub zamknięcia badania.

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



**ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 (CO-338-087; NCT03522246; publikacje Monk 2021, Monk 2022, doniesienia konferencyjne Fujiwara 2022, Kristeleit 2024, Kristeleit 2024a, Monk 2022a, Oaknin 2022, O'Malley 2024; dokument EPAR 2023)**

- **Opóźnienie i/lub przerwanie leczenia**

Lek podawany doustnie i/lub dożylnie (IV): można czasowo przerwać (*interrupt*) lub opóźnić ze względu na AEs lub inne kryteria określone w protokole. Leczenie doustnym lekiem należało wstrzymać, jeśli zaobserwowano którykolwiek z poniższych objawów: toksyczność hematologiczna związana z lekiem 3-4 stopnia; toksyczność niehematologiczna związana z lekiem 3-4 stopnia (z wyjątkiem łysienia, nudności, wymiotów lub biegunki odpowiednio kontrolowanej ogólnoustrojowymi lekami przeciwwymiotnymi/przeciwbiegunkowymi podawanymi w standardowych dawkach zgodnie z procedurami ośrodka). Zwiększenie aktywności ALT/AST 3-4 stopnia kontrolowano zgodnie ze wskazówkami protokołu. Według uznania badacza podawanie leku doustnego można przerwać lub kontynuować, jeśli pojawią się nowe lub nasilające się niewyjaśnione objawy płucne sugerujące zapalenie płuc (w tym między innymi duszność) oraz na czas oceny w celu wykluczenia zapalenia płuc lub potwierdzenia takiej diagnozy oraz oceny etiologii; w przypadku ich wystąpienia postępowano zgodnie ze wskazówkami protokołu. Dodatkowo, według uznania badacza, dawka doustnego leku może zostać wstrzymana i/lub zmniejszona w przypadku toksyczności 2 stopnia, która nie jest odpowiednio kontrolowana za pomocą dodatkowych leków (*concominant medications*) i/lub leczenia wspomagającego (*supportive care*).

- **Modyfikacja dawki**

Lek podawany doustnie: dozwolone przerwanie dawkowania i/lub zmniejszenie dawki o 100 mg 2× na dobę (BID) w przypadku AEs 3-4 stopnia lub AEs 2 stopnia, które nie były odpowiednio kontrolowane za pomocą dodatkowych leków (*concominant medications*) i/lub leczenia wspomagającego (*supportive care*).

#### Etapy redukcji dawki leku doustnego

Dawka startowa	600 mg BID
Poziom dawki: -1	500 mg BID
Poziom dawki: -2	400 mg BID
Poziom dawki: -3 <sup>^</sup>	300 mg BID

<sup>^</sup> Przed zmniejszeniem dawki do poziomu -3 wymagana była konsultacja z monitorem medycznym sponsora. Zmniejszenie dawki poniżej 300 mg BID było możliwe po konsultacji z monitorem medycznym sponsora.

Jeżeli u pacjenta toksyczność nadal występowała pomimo stopniowego zmniejszania dawki do dawki 200 mg BID lub jeśli przerwano podawanie doustnego leku na dłużej niż 14 kolejnych dni z powodu toksyczności, leczenie należało przerwać, chyba że badacz i sponsor uzgodnili inaczej.

- **Zakończenie stosowania leku**

Podawanie leku doustnego należało trwale przerwać, jeśli u uczestnika nadal występowały AEs związane z lekiem pomimo stopniowego zmniejszania dawki do 200 mg BID lub jeśli podawanie doustnego leku zostało przerwane na >14 kolejnych dni z powodu toksyczności (dopuszczalne były opóźnienia >14 dni za zgodą monitora medycznego; ocena guza miała być kontynuowana zgodnie z protokołem; przed ponownym rozpoczęciem leczenia należało skonsultować się z monitorem medycznym). Lek doustny należało również przerwać w przypadku potwierdzonego zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML) lub jakiegokolwiek AEs, nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub współistniejącej choroby, która w ocenie badacza stwarzała znaczne ryzyko kliniczne dla uczestnika w przypadku kontynuacji doustnego leku.

#### Populacja

#### Kryteria włączenia

- Wiek  $\geq 18$  lat ( $\geq 20$  lat w Pd. Korei, Tajwanie, Japonii)
- Nowo zdiagnozowany, potwierdzony histologicznie, zaawansowany (stadium zaawansowania III-IV wg klasyfikacji FIGO), nowotwór jajnika pochodzenia nabłonkowego o wysokim stopniu złośliwości (hgEOC), nowotwór złośliwy jajowodu (FTC) lub pierwotny nowotwór złośliwy otrzewnej (PPC)
- Przebyty zabieg cytoredukcyjny, obejmujący co najmniej obustronną salpingo-oforektomię (chirurgiczne usunięcie jajników i jajowodów) i częściową omentektomię (częściowe wycięcie omentum), przed chemioterapią (cytoredukcja pierwotna) lub po chemioterapii neoadjuwantowej (cytoredukcja odroczonej)
- Przebycie dwulekowej terapii pierwszego rzutu związkami platyny (4-8 cykli) leczenia zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, w tym  $\geq 4$  cykle leczenia skojarzonego platyną i taksanem
  - Pacjenci z najlepszą odpowiedzią PR musieli otrzymać  $\geq 6$  cykli

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



**ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 (CO-338-087; NCT03522246; publikacje Monk 2021, Monk 2022, doniesienia konferencyjne Fujiwara 2022, Kristeleit 2024, Kristeleit 2024a, Monk 2022a, Oaknin 2022, O'Malley 2024; dokument EPAR 2023)**

- Bewacyzumab był dopuszczony na etapie chemioterapii, ale nie w trakcie leczenia podtrzymującego (tj. podczas terapii wskazanej w tym protokole)
- Ukończenie chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny i przebycie operacji, uzyskując w opinii badacza odpowiedź zdefiniowaną jako brak dowodów na radiologiczną progresję choroby lub wzrost stężenia CA-125 [marker nowotworowy] (zgodnie z wytycznymi GCIg) w dowolnym momencie leczenia pierwszego rzutu;
  - oraz brak dowodów na mierzalną chorobę wg RECIST v1.1 (w przypadku całkowitej resekcji/RO podczas pierwotnej lub odroczonej cytoredukcji);
  - lub PR lub CR wg RECIST v1.1 (jeżeli po operacji i przed chemioterapią występowała mierzalna choroba; **szczegóły w Załączniku**);
  - lub odpowiedź CA-125 wg GCIg (jeśli po operacji i przed chemioterapią występowała tylko choroba niemierzalna; **szczegóły w Załączniku**)
- Pomiary CA-125 wykonane przed rozpoczęciem leczenia, zgodnie z następującymi kryteriami:
  - jeżeli pierwsza wartość mieściła się w granicach GGN, pacjent kwalifikował się do randomizacji i nie wymagano pobierania drugiej próbki
  - jeżeli pierwsza wartość była > GGN, drugą ocenę należy przeprowadzić  $\geq 7$  dni po pierwszej; jeśli druga ocena wyniosła  $\geq 15\%$  od pierwszej wartości, pacjent nie kwalifikował się do udziału w badaniu
- Randomizacja pacjenta w ciągu 8 tygodni od 1. dnia ostatniego cyklu chemioterapii
- Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE ( $1 \times 4 \mu\text{m}$  skrawki do barwienia HE i około 8-12 skrawków  $\times 10 \mu\text{m}$ , lub równoważne) do planowanych analiz
  - preferowano dostarczenie próbki tkanki nowotworowej w bloku; jeśli dostarczono skrawki, wszystkie musiały pochodzić z tej samej próbki nowotworu
  - wymagana była tkanka nowotworowa z operacji cytoredukcyjnej
  - próbka musi zostać dostarczona do laboratorium centralnego  $\geq 3$  tygodnie przed planowanym rozpoczęciem leczenia, aby umożliwić stratyfikację do losowego przydziału
- Adekwatna czynność narządów wewnętrznych, potwierdzona w badaniach laboratoryjnych w ciągu 14 dni od randomizacji
  - Czynność szpiku kostnego
    - ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$
    - Płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
    - Hemoglobina  $\geq 9 \text{ g/dl}$
  - Czynność wątroby
    - AST i ALT  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
    - Bilirubina  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ;  $< 2 \times \text{GGN}$  w przypadku hiperbilirubinemii wynikającej z zespołu Gilberta
    - Albumina w surowicy  $\geq 30 \text{ g/l}$  ( $\geq 3,0 \text{ g/dl}$ )
  - Czynność nerek
    - Kreatynina w surowicy  $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ , chyba że GFR  $\geq 30 \text{ ml/min}$  przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta
- Stan sprawności ECOG 0-1
- Podpisana zgoda przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem

#### Kryteria wykluczenia

- Guzy nienabłonkowe (mięsaki heterologiczne [*pure sarcomas*]) lub nowotwory jajnika o niskim potencjale złośliwości (tj. guzy o granicznej złośliwości) lub guzy śluzowe; dopuszczano mieszane nowotwory Mullera/rako-mięsaki
- Aktywny drugi nowotwór złośliwy, tj. pacjentka, u której stwierdzono potencjalnie śmiertelny nowotwór, z powodu którego mogła (ale niekoniecznie) być obecnie leczona
  - do badania mogły zostać włączeni pacjentki z nowotworem złośliwym w wywiadzie, którzy zostali całkowicie wyleczeni, bez cech aktywnego nowotworu w okresie 3 lata przed włączeniem lub pacjentki z wyleczonymi chirurgicznie nowotworami o niskim stopniu złośliwości, takimi jak rak szyjki macicy lub endometrium we wczesnym stadium
- Przerzuty do mózgu w OUN
- Jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie raka jajnika, inne niż leczenie pochodnymi platyny pierwszego rzutu, w tym leczenie podtrzymujące pomiędzy zakończeniem schematu leczenia związkami platyny a rozpoczęciem stosowania interwencji ocenianej w tym badaniu

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 (CO-338-087; NCT03522246; publikacje Monk 2021, Monk 2022, doniesienia konferencyjne Fujiwara 2022, Kristeleit 2024, Kristeleit 2024a, Monk 2022a, Oaknin 2022, O'Malley 2024; dokument EPAR 2023)**

- dozwolona kontynuacja leczenia hormonalnego z powodu wcześniej leczonego raka piersi; hormonalne leczenie podtrzymujące raka jajnika było niedozwolone
- Objawy śródmiąższowej choroby płuc (ISLD, z ang. *interstitial lung disease*), aktywnego zapalenia płuc, zapalenia mięśnia sercowego aktywnego lub w wywiadzie
- Czynna, stwierdzona lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna (np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby)
  - dopuszczano pacjentów z cukrzycą typu I, niedoczynnością tarczycy wymagającą jedynie hormonalnej terapii zastępczej, chorobami skóry (takimi jak bielactwo nabyte, łuszczyca lub łysienie) niewymagającymi leczenia ogólnoustrojowego lub schorzeniami, w przypadku których nie spodziewa się nawrotu przy braku czynnika zewnętrznego
- Schorzenia wymagające leczenia ogólnoustrojowego kortykosteroidami (odpowiednik prednizonu w dawce >10 mg na dobę) lub innymi lekami immunosupresyjnymi w ciągu 14 dni od randomizacji
  - dozwolone wziewne lub miejscowe sterydy oraz sterydy zastępcze nadnerczy w dawce >10 mg prednizonu na dobę w przypadku braku aktywnej choroby autoimmunologicznej
- Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w trakcie ostatnich dwóch cykli leczenia przy użyciu schematu zawierającego platynę
- Obecny stent dwunastnicy i/lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub wada układu pokarmowego, które w opinii badacza mogłyby zakłócać wchłanianie badanego leku
- Dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV lub AIDS.
  - test na obecność wirusa HIV należy wykonywać lokalnie we wszystkich placówkach, w których jest to wymagane
- Dodatni wynik testu na WZW B i/lub zakażenie HBV w wywiadzie, w tym pacjenci z niewykrywalnym DNA HBV i nieaktywni nosiciele
- Dodatni wynik testu na obecność przeciwciał przeciw WZW C (anty-HCV; z wyjątkiem przypadków niewykrywalnego HCV-RNA)
- Ciąża lub karmienie piersią
  - należy unikać ciąży uzyskanej dzięki technologii wspomaganego rozrodu przez cały czas trwania leczenia objętego badaniem i przez ≥6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku (doustnie lub dożylnie, w zależności od tego, co nastąpi później)
- Chemioterapia w ciągu 14 dni przed pierwszą dawką badanego leku i/lub utrzymujące się AEs wynikające z takiego leczenia o nasileniu >1 stopnia wg NCI-CTCAE v5.0, z wyjątkiem AEs niehematologicznych stopnia 2, takich jak łysienie, neuropatia obwodowa, niedokrwistość stopnia 2 ze stężeniem hemoglobiny ≥9 g/dl i AEs związanymi ze stosowaną wcześniej chemioterapią, o niewielkim prawdopodobieństwie zaostrzenia przez leczenie badanym lekiem
- Drobny zabieg chirurgiczny niezwiązany z badaniem (np. założenie centralnego portu dostępu żylnego) ≤5 dni lub duży zabieg chirurgiczny ≤21 dni przed pierwszą dawką badanego leku; we wszystkich przypadkach przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wystarczająco wyleczony i stabilny
- Jakikolwiek inny stan pacjenta, który mógł zwiększyć ryzyko związane z udziałem w badaniu lub mógł zakłócić interpretację wyników badania i w opinii badacza spowodowałby, że pacjent nie kwalifikowałby się do udziału w badaniu
- Hospitalizacja z powodu niedrożności jelit w ciągu 12 tygodni przed włączeniem do badania

Charakterystyka populacji <sup>^</sup>	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status ECOG, n (%)	Stadium FIGO, n (%)	Typ raka, n (%)	Odpowiedź radiologiczna na CTH platynami	
HRD	RUCA, N=185	57,0 (30-81)	0: 132 (71,4%) 1: 53 (28,6%)	III: 136 (73,5%) IV: 49 (26,5%)	EOC: 153 (82,7%) FTC: 21 (11,4%) PPC: 11 (5,9%)	Brak choroby po operacji: 88 (47,6%) CR: 38 (20,5%) PR: 33 (17,8%) Nieocenione/inne: 26 (14,1%)
	PBO, N=49	59,0 (38-78)	0: 39 (79,6%) 1: 10 (20,4%)	III: 31 (63,3%) IV: 18 (36,7%)	EOC: 39 (79,6%) FTC: 5 (10,2%) PPC: 5 (10,2%)	Brak choroby po operacji: 30 (61,2%) CR: 4 (8,2%)

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 (CO-338-087; NCT03522246; publikacje Monk 2021, Monk 2022, doniesienia konferencyjne Fujiwara 2022, Kristeleit 2024, Kristeleit 2024a, Monk 2022a, Oaknin 2022, O'Malley 2024; dokument EPAR 2023)**

						PR: 9 (18,4%) Nieocenione/inne: 6 (12,2%)
RUCA, N=427	61,0 (30-83)	0: 295 (69,1%) 1: 131 (30,7%)	III: 323 (75,6%) IV: 104 (24,4%)	EOC: 336 (78,7%) FTC: 50 (11,7%) PPC: 41 (9,6%)	Brak choroby po operacji: 224 (52,5%) CR: 73 (17,1%) PR: 76 (17,8%) Nieocenione/inne: 54 (12,6%)	
ITT						
PBO, N=111	61,0 (31-80)	0: 76 (68,5%) 1: 35 (31,5%)	III: 78 (70,3%) IV: 33 (29,7%)	EOC: 85 (76,6%) FTC: 18 (16,2%) PPC: 8 (7,2%)	Brak choroby po operacji: 64 (57,7%) CR: 11 (9,9%) PR: 22 (19,8%) Nieocenione/inne: 14 (12,6%)	

#### Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Zak. lecze- nia przed 2 latami	Ukończenie 2 lat leczenia zgodnie z protokołem	Włączenie do pop. ITT	Wyklucze- nie z pop. HRD	Włączenie do pop. HRD
RUCA		427 (100%)	425 (99,5%)	271 (63,5%)	101 (23,7%)	427 (100,0%)	242 (56,7%)	185 (43,3%)
PBO	538	111 (100%)	110 (99,1%)	89 (80,2%)	10 (9,0%)	111 (100,0%)	62 (55,9%)	49 (44,1%)
Ogółem		538 (100%)	535 (99,4%)	360 (66,9%)	111 (20,6%)	538 (100,0%)	304 (56,5%)	234 (43,5%)

#### Wyniki

##### Analiza skuteczności, RUCA vs PBO

	HRD			ITT		
	RUCA, N=185	PBO, N=49	Ocena istotności (95% CI)	RUCA, N=427	PBO, N=111	Ocena istotności (95% CI)
PFS, ocena badacza, mediana (95% CI)	28,7 (23,0; NO)	11,3 (9,1; 22,1)	HR=0,47 (0,31; 0,72), p=0,0004	20,2 (15,2; 24,7)	9,2 (8,3; 12,2)	HR=0,52 (0,40; 0,68), p<0,0001
PFS, ocena BIRC, mediana (95% CI)	NO (28,7; NO)	9,9 (6,5; NO)	HR=0,44 (0,28; 0,70), p=0,0004	25,9 (16,8; NO)	9,1 (6,4; 9,7)	HR=0,47 (0,36; 0,63), p<0,0001
Populacja z wyjściowo mierzalną chorobą, N	17	5		41	11	
Potwierdzona ORR wg RECIST	n % (95% CI)	10 58,8% (32,9; 81,6)	1 20,0% (0,5; 71,6)	20 48,8% (32,9; 64,9)	1 9,1% (0,2; 41,3)	
CR, n (%)		0	0	1 (2,4%)	0	
PR, n (%)		10 (58,8%)	1 (20,0%)	19 (46,3%)	1 (9,1%)	
StD, n (%)		6 (35,3%)	2 (40,0%)	10 (24,4%)	4 (36,4%)	
PD, n (%)		1 (5,9%)	2 (40,0%)	10 (24,4%)	6 (54,5%)	
Nieemożliwe do oceny, n (%)		0	0	1 (2,4%)	0	

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 (CO-338-087; NCT03522246; publikacje Monk 2021, Monk 2022, doniesienia konferencyjne Fujiwara 2022, Kristeleit 2024, Kristeleit 2024a, Monk 2022a, Oaknin 2022, O'Malley 2024; dokument EPAR 2023)**

DoR, wg RECIST, mediana (95% CI)	16,7 (5,7; NO)	5,5 (NO; NO)	22,1 (8,4; NO)	5,5 (NO; NO)
----------------------------------	----------------	--------------	----------------	--------------

OS Dane niedojrzałe, odnotowano 27% zgonów

#### **Analiza bezpieczeństwa, RUCA (N = 425) vs PBO (N = 110)**

	RUCA, N = 425		PBO, N = 110	
	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia
≥1 TEAE, n (%)	411 (96,7%)	257 (60,5%)	102 (92,7%)	25 (22,7%)
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i/lub redukcji dawki	271 (63,8%)		24 (21,8%)	
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	258 (60,7%)		22 (20,0%)	
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	210 (49,4%)		9 (8,2%)	
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	50 (11,8%)		6 (5,5%)	
TEAEs prowadzące do zgonu	2 (0,5%)		0	
Nudności	239 (56,2%)	8 (1,9%)	33 (30,0%)	0
Astenia/zmęczenie	237 (55,8%)	21 (4,9%)	41 (37,3%)	1 (0,9%)
Niedokrwistość/obniżone stężenie hemoglobiny	198 (46,6%)	122 (28,7%)	10 (9,1%)	0
Zwiększona aktywność ALT/AST	181 (42,6%)	45 (10,6%)	9 (8,2%)	1 (0,9%)
Neutropenia/zmniejszona liczba neutrofilów	118 (27,8%)	62 (14,6%)	8 (7,3%)	1 (0,9%)
Ból brzucha	106 (24,9%)	2 (0,5%)	31 (28,2%)	2 (1,8%)
Biegunka	102 (24,0%)	6 (1,4%)	23 (20,9%)	1 (0,9%)
Małopłytkowość/zmniejszenie liczby płytek krwi	101 (23,8%)	30 (7,1%)	1 (0,9%)	0
Wymioty	100 (23,5%)	6 (1,4%)	13 (11,8%)	0
Zaburzenia smaku	90 (21,2%)	1 (0,2%)	6 (5,5%)	0
Ból stawów	86 (20,2%)	1 (0,2%)	25 (22,7%)	0
Ból głowy	85 (20,0%)	2 (0,5%)	16 (14,5%)	0
Zaparcia	82 (19,3%)	0	17 (15,5%)	0
Zmniejszony apetyt	76 (17,9%)	2 (0,5%)	16 (14,5%)	0
Świąd	69 (16,2%)	1 (0,2%)	11 (10,0%)	0
Wysypka	61 (14,4%)	1 (0,2%)	8 (7,3%)	0
Bezsenna	59 (13,9%)	1 (0,2%)	8 (7,3%)	0
Zawroty głowy	57 (13,4%)	0	9 (8,2%)	0
Bóle mięśni	53 (12,5%)	1 (0,2%)	10 (9,1%)	0
Kaszel	52 (12,2%)	0	11 (10,0%)	0
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	47 (11,1%)	1 (0,2%)	6 (5,5%)	0

#### **Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45 (CO-338-087; NCT03522246; publikacje Monk 2021, Monk 2022, doniesienia konferencyjne Fujiwara 2022, Kristeleit 2024, Kristeleit 2024a, Monk 2022a, Oaknin 2022, O'Malley 2024; dokument EPAR 2023)**

Duszność	45 (10,6%)	6 (1,4%)	12 (10,9%)	0
Gorączka	43 (10,1%)	0	6 (5,5%)	0
Wzdęcie brzucha	42 (9,9%)	0	14 (12,7%)	0
Ból pleców	42 (9,9%)	1 (0,2%)	13 (11,8%)	0
Obrzęk obwodowy	33 (7,8%)	0	12 (10,9%)	0

#### Uwagi

- ATHENA-MONO jest częścią dużego randomizowanego badania ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45), mającego na celu ocenę rukaparybu w monoterapii (w ramach ATHENA-MONO) i w skojarzeniu z niwolumabem (ATHENA-COMBO) jako leczenie podtrzymujące (*maintenance*) po chemioterapii zawierającej platynę stosowanej w ramach terapii pierwszej linii (*frontline*) leczenia raka jajnika; badanie ATHENA ocenia dwa oddzielne i w pełni niezależnie porównania o wystarczającej mocy statystycznej; leczenie skojarzone rukaparybem nie jest przedmiotem niniejszego raportu, więc wyniki badania ATHENA-COMBO nie zostały tutaj uwzględnione
- Badanie jest prowadzone przez Fundację GOG (protokół GOG 3020) we współpracy z NRG Oncology–Japan oraz Europejską Siecią Grup Badań Ginekologicznych Onkologicznych (protokół ENGOT ov45)
- Randomizacja – centralna, w stosunku 4:1, generowana komputerowo (wielkość bloku po 10), za pomocą IRT (z ang. *interactive response technology*); czynniki stratyfikacji:
  - status choroby po CTH (choroba resztkowa vs brak choroby resztkowej);
  - moment operacji (cytoredukcja pierwotna vs cytoredukcja odroczone);
  - ocena deficytu rekombinacji homologicznej [HRD] (mutacja BRCA [tBRCA], BRCA typu dzikiego/wysoka utrata heterozygotyczności [non-tBRCA LOH<sup>high</sup>] [utrata heterozygotyczności ≥16%], BRCA typu dzikiego/niska utrata heterozygotyczności [non-tBRCA LOH<sup>low</sup>] [utrata heterozygotyczności <16%], BRCA typu dzikiego/utrata heterozygotyczności nieokreślona [non-tBRCA LOH<sup>unknown</sup>]) w centralnym laboratorium, testem opartym na sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS)
- Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo (roztwór do infuzji oraz substancje doustne) o identycznym wyglądzie, dostarczane w identycznych pojemnikach
- Progres/postęp badania klinicznych, częstość występowania zdarzeń związanych z bezpieczeństwem i skutecznością były monitorowane przez niezależny komitet monitorujący dane (IDMC)
- Status HRD nowotworu (mutacje BRCA i genomowy LOH) określono w centralnym laboratorium przy użyciu testu sekwencjonowania nowej generacji FoundationOne CDx (Foundation Medicine Inc, Cambridge, MA).
- Doniesienie konferencyjne *Fujiwara 2022* – dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie stadium FIGO (II, IV), momentu operacji (cytoredukcja pierwotna, cytoredukcja odroczone), obecności choroby resztkowej po CTH (nie, tak) – takie dane przedstawione były również w publikacji głównej, jednak tutaj podano również mediany w podgrupach, których nie podano w publikacji
- Doniesienie konferencyjne *Monk 2022a* – dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie mutacji BRCA – takie dane przedstawione były również w publikacji głównej, jednak tutaj podano również wartości p dla oszacowanych HR, których nie podano w publikacji
- Doniesienie konferencyjne *Oaknin 2022* – dodatkowa analiza PFS w podgrupach BRCA1 i BRCA2, oraz ze względu na rodzaj mutacji (zarodkowe, somatyczne, patogene)
- Doniesienie konferencyjne *O'Malley 2024* – DCO: 09.06.2023, końcowe wyniki oceny bezpieczeństwa
- Doniesienie konferencyjne *Kristeleit 2024* – DCO: 23.03.2022 i 09.03.2023, dodatkowe wyniki oraz wyniki z dłuższego okresu obserwacji (druga data odcięcia danych)
- Doniesienie konferencyjne *Kristeleit 2024a* – DCO: 01.03.2024, mediana 4,0 lata dla RUCA vs 3,5 lat dla PBO; wyniki z dłuższego okresu obserwacji (uaktualnione wyniki PFS, ocena badaczy)

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.10.2 Badanie PAOLA-1

Tabela 215. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PAOLA-1.

Metodyka						
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym					
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne					
<b>Skala Jadad</b>	5/5 (R2;B2;W1)		<b>Klasyfikacja AOTMIT</b>	IIA		
<b>Liczba ośrodków</b>	163 (wg <i>clinicaltrials.gov</i> ) w 11 krajach		<b>Sponsor</b>	badanie sponsorowane przez środowisko akademickie: ARCAGY Research, AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme (organ poboczny Merck), F. Hoffmann–La Roche.		
<b>Okres obserwacji</b>	DCO 22.03.2019: ogółem mediana okresu obserwacji wyniosła 22,9 mies. – 22,7 mies. (zakres: 18,0-27,7) w OLA+BEV vs 24,0 mies. (zakres: 18,7-27,7) w BEV+PBO+BEV [publikacja <i>Ray-Coquard 2019</i> ]. DCO 22.03.2022: mediana okresu obserwacji 61,7 mies. (IQR: 57,6; 66,8) – 61,7 mies. (IQR: 57,5; 67,0) w BEV+PBO vs 61,9 mies. (IQR: 58,1; 66,8) w BEV+PBO+BEV [publikacje <i>Lorusso 2024, Ray-Coquard 2023</i> ].					
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Poniżej przedstawiono wielkość próby i założenie mocy statystycznej na potrzeby porównania leczenia podtrzymującego OLA+BEV z BEV+PBO w badaniu PAOLA-1, w tym liczbę pacjentów i liczbę zdarzeń niezbędnych do uzyskania >80% mocy w populacji ITT z zakładaną medianą PFS.					
	Grupa	N ogółem (2:1)	Liczba zdarzeń	HR Mediana PFS (OLA+BEV vs BEV+PBO)	Moc statystyczna	Dwustronny poziom istotności alfa
	ITT	762	458	HR = 0,75 21,1 vs 15,8 mies.	>80%	0,05
	Oszacowano, że 762 pacjentek umożliwi uzyskanie dojrzałości danych na poziomie 60%.					
<b>Analiza statystyczna</b>	Zastosowano metodę hierarchicznego testowania do oceny PFS, a następnie PFS2 i OS. Analiza interim PFS2 była zaplanowana w momencie analizy PFS, a końcową analizę PFS2 zaplanowano przy uzyskaniu dojrzałości danych 53% (ok. 411 zdarzeń) lub po max 1 roku okresu obserwacji do analizy PFS, którekolwiek wystąpi wcześniej. TFST i TSST nie było dopasowane do wielokrotnych porównań. Oszacowanie PFS za pomocą metody Kaplana-Meiera. Różnice między grupami oszacowano stratyfikowanym testem log-rank. Do oszacowania HR i 95% przedziału ufności wykorzystano stratyfikowany model proporcjonalnych hazardów Coxa. Analizę <i>interim</i> bezpieczeństwa wykonano 26.04.2016 po randomizacji 42 pacjentek i okresie obserwacji wynoszącym dwa 3-tygodniowe cykle leczenia. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku.					
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza (PFS, z ang. <i>investigator-assessed progression-free survival</i>) wg RECIST v1.1</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS oceniane przez zaślepioną niezależną komisję centralną (BIRC, z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>) w populacji ITT</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> </ul>					
<b>Rubrica (rukoparyb)</b>	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny					

PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)

- Czas do drugiej następczej terapii nowotworowej (TSST, z ang. *time to second subsequent anticancer therapy*)
- Jakość życia – PROs: kwestionariusz EORTC QLQ-C30
- Bezpieczeństwo

#### Interwencja i komparatory

- **OLA+BEV** – OLA 300 mg BID (2 razy dziennie) + BEV
- **BEV+PBO** – placebo doustnie, dopasowane do OLA +BEV

Leczenie OLA/PBO musiało być rozpoczęte  $\geq 3$  tyg. i  $\leq 9$  tyg. po ostatnim wlewie CTH. Przed rozpoczęciem leczenia musiały ustąpić całkowicie wszystkie toksyczne efekty związane z CTH lub zmniejszyć się do nasilenia 1 stopnia wg CTCAE.

Bewacyzumab (BEV) dożylnie (IV) – leczenie rozpoczynano w skojarzeniu z CTH i kontynuowano po randomizacji jako terapia podtrzymująca w dawce 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie (Q3W) przez 15 miesięcy łącznie (22 cykle) – ogółem wraz z terapią CTH. Leczenie (olaparyb lub placebo) kontynuowano przez okres do 24 miesięcy od randomizacji lub do wystąpienia obiektywnej radiologicznej progresji choroby (PD) w ocenie badacza (wg RECIST v1.1) lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze, o ile pacjent odniósł korzyści i nie spełnił innych kryteriów przerwania leczenia. Pacjent powinien kontynuować leczenie do czasu wystąpienia progresji wg kryteriów RECIST, pomimo wzrostu wartości CA-125. W przypadku odśledzenia interwencji pacjentka musi zakończyć leczenie, ale kontynuuje udział w badaniu.

Zamiana interwencji pomiędzy grupami (*crossover*) nie była planowana.

Po zakończeniu leczenia pacjentka może kontynuować leczenie innym lekiem wg decyzji badacza.

#### Modyfikacja dawki

Jeżeli toksyczność pojawi się ponownie po ponownym podaniu badanego leku i jeśli dalsze przerwy w dawkowaniu zostaną uznane za niewystarczające w celu opanowania toksyczności, wówczas u pacjentki należy rozważyć zmniejszenie dawki lub trwałe zakończenie leczenia.

#### Etapy redukcji dawki OLA

Dawka startowa OLA	300 mg BID
Poziom dawki:-1	250 mg BID
Poziom dawki:-2	200 mg BID

Jeżeli podawanie olaparybu zostanie czasowo wstrzymane z powodu toksyczności związanej z olaparybem, podawanie bewacyzumabu będzie kontynuowane, chyba że toksyczność olaparybu uniemożliwia przyjmowanie bewacyzumabu lub zwiększa ryzyko toksyczności bewacyzumabu. W takim przypadku obie interwencje zostaną wstrzymane do czasu ustąpienia toksyczności (lub stopnia 1 według NCI-CTCAE).

W przypadku trwałego zakończenia olaparybu przed wystąpieniem PD, w tym z powodu toksyczności, bewacyzumab będzie kontynuowany jako leczenie podtrzymujące w dawce 15 mg/kg co 3 tygodnie do 15 miesięcy (22 cykle bewacyzumabu), PD lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności związanej z bewacyzumabem.

Jeżeli bewacyzumab zostanie trwale zakończone przed wystąpieniem PD, w tym wystąpienia toksyczności, badane leczenie (olaparyb/placebo) będzie kontynuowane jako leczenie podtrzymujące w tej samej dawce do czasu PD lub nieakceptowalnej toksyczności lub przez okres do 2 lat.

#### Zabronione leczenie

Jednoczesne stos. leków, suplementów ziołowych i (lub) spożywania pokarmów, o których wiadomo, że modulują aktywność enzymu CYP3A4 od momentu skryningu aż do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku

#### Kryteria zakończenia badania

- Brak dowodów obecności choroby po 2 latach leczenia
- Decyzja pacjenta
- AEs
- Wyniki badań szpiku kostnego zgodne z MDS lub AML
- Poważne nieprzestrzeganie protokołu w ocenie badacza lub sponsora
- Obiektywna PD wg kryteriów RECIST v1.1 (chyba że w opinii badacza pacjenta uzyskuje korzyści z leczenia i nie spełnia innych kryteriów zakończenia badania)

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)

### Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>▪ Nowozdiagnozowany, histologicznie potwierdzony, zaawansowany surowiczy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości rak jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC)           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium zaawansowania nowotworu IIIB, IIIC, IV wg klasyfikacji FIGO 1988</li> </ul> </li> <li>▪ Kryteria dotyczące wcześniejszej chemioterapii (CTH):           <ul style="list-style-type: none"> <li>• chemioterapia dożylna, dootrzewnowa (<i>intraperitoneal</i>) lub neoadjuwantowa dozwolona (</li> <li>• ukończenie <math>\geq 6</math> i <math>\leq 9</math> cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny</li> <li>• w przypadku przedwczesnego zakończenia CTH z powodu hematologicznej toksyczności związanej ze stosowaniem platyn (np. neurotoksyczności, nadwrażliwości) ukończenie <math>\geq 4</math> cykli CTH opartej na pochodnych platyny</li> <li>• cytoredukcja odroczonej dozwolona</li> </ul> </li> <li>• Brak oznak choroby (NED, z ang. <i>No Evidence of Disease</i>) lub odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR) na pierwszą linię leczenia. Brak klinicznych dowodów progresji choroby (PD) (badanie fizykalne, obrazowanie, ocena Ca-125) w trakcie leczenia pierwszego rzutu i przed randomizacją</li> <li>• Randomizacja <math>\geq 3</math> i <math>\leq 9</math> tygodni po przyjęciu ostatniej dawki CTH (dzień ostatniego wlewu)</li> <li>• <math>\geq 3</math> cykle terapii bewacyzumabem w skojarzeniu z 3 ostatnimi cyklami CTH platynami (przed randomizacją). Dawkowanie bewacyzumabu: 15 mg/kg Q3W łącznie do 15 mies.</li> <li>• Ustąpienie niekorzystnych efektów wcześniejszej CTH do <math>\leq 1</math> stopnia nasilenia wg CTCAE, z wyjątkiem łysienia i neuropatii obwodowej</li> <li>▪ Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE do oceny statusu BRCA a wynik dostępny do stratyfikacji (ocena centralna testem myChoice® HRD Plus assay, Myriad Genetic Laboratories, Inc)</li> <li>▪ Adekwatna czynność narządów wewnętrznych           <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czynność szpiku kostnego               <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math></li> <li>• Płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Hemoglobina <math>\geq 10</math> g/dl</li> <li>• INR i aPTT <math>\leq 1,5 \times</math> GGN u pacj. nie stosujących antykoagulantów. Stosowanie pełnych dawek antykoagulantów doustnych lub pozajelitowych jest dozwolone pod warunkiem, że INR lub aPTT mieści się w granicach terapeutycznych (zgodnie ze standardami medycznymi ośrodka) i jeśli pacjent przyjmuje stałą dawkę leków przeciwzakrzepowych przez <math>\geq 2</math> tygodnie w momencie randomizacji</li> </ul> </li> <li>• Czynność wątroby               <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST i ALT <math>\leq 2,5 \times</math> GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas <math>\leq 5 \times</math> GGN</li> <li>• Całkowita bilirubina <math>\leq 1,5 \times</math> GGN</li> </ul> </li> <li>• Czynność nerek               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatynina w surowicy <math>\leq 1,25 \times</math> GGN, lub CrCl <math>\geq 50</math> ml/min</li> <li>• Wynik oceny proteinurii <math>&lt; 2+</math> na paskowym wskaźniku poziomu moczu w przypadku białkomoczu. W przypadku wyniku <math>\geq 2+</math>, w dobowej zbiorce moczu obecność białka musi wynosić <math>&lt; 1</math> g.</li> </ul> </li> <li>• Prawidłowe ciśnienie tętnicze krwi lub odpowiednio leczone i kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie krwi <math>\leq 140</math> mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi <math>\leq 90</math> mmHg).</li> </ul> </li> <li>▪ Stan sprawności ECOG 0-1</li> <li>▪ Pacjentki po menopauzie lub udowodniony brak możliwości zajścia w ciążę u kobiet w wieku rozrodczym przed podaniem pierwszej dawki leku</li> <li>▪ Zdolność do przyjmowania doustnych leków i przestrzegania protokołu</li> <li>▪ Podpisana zgoda przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem</li> <li>▪ We Francji do badania kwalifikowane tylko pacjentki posiadające określone ubezpieczenie społeczne</li> </ul>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nienabłonkowe pochodzenie raka jajnika, jajowodu lub otrzewnej (tj. nowotwory zarodkowe)</li> <li>▪ Guzy jajnika o niskim potencjale złośliwości (np. guzy graniczne) oraz rak jasnokomórkowy lub rak śluzowy</li> </ul>

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja *Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024*)

- Pacjentki z synchronicznym pierwotnym rakiem endometrium, chyba że spełnione są oba poniższe kryteria:
  - Stadium <II
  - Wiek <60 lat w chwili rozpoznania raka endometrium w stadium IA lub IB w stopniu 1 lub 2 lub gruczolakorak endometrioidalny w stadium III stopnia  
LUB ≥ 60 lat w momencie rozpoznania raka endometrium w stadium IA lub 2 gruczolakorak endometrioidalny
  - Do badania nie kwalifikują się pacjentki z surowiczym lub jasnokomórkowym gruczolakorakiem lub rakiem endometrium
- Inny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat z wyjątkiem: odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, leczonego leczniezo raka szyjki macicy *in situ*, raka przewodowego *in situ* (DCIS).
  - Do badania kwalifikują się pacjentki, u których zlokalizowany nowotwór złośliwy zdiagnozowano >5 lat temu, pod warunkiem, że przed randomizacją zakończyli uzupełniające leczenie ogólnoustrojowe i że u pacjentki nie występują nawroty ani przerzuty
  - Pacjentki z pierwotnym potrójnie ujemnym rakiem piersi w wywiadzie mogą się kwalifikować, pod warunkiem, że zakończyły definitywne leczenie przeciwnowotworowe >3 lata temu i przed rozpoczęciem leczenia w badaniu nie chorują na raka piersi
- Opóźnienie leczenia ≥1 cyklu o >2 tyg. z powodu przedłużającej się poprawy stanu hematologicznego podczas CTH pierwszego rzutu
- Radioterapia (RTH) w ciągu 6 tyg. przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
- Znana nadwrażliwość na olaparyb lub jego substancje pomocnicze
- Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP (w tym OLA)
- Jednoczesne podawanie leków stosowanych w chemioterapii, jakiegokolwiek innej terapii przeciwnowotworowej lub hormonalnej terapii przeciwnowotworowej lub jednoczesnej radioterapii w okresie próbnego leczenia (hormonalna terapia dozwolona jest terapia zastępcza, podobnie jak steroidowe leki przeciwwymiotne)
- Aktualne lub niedawne (w ciągu 10 dni przed randomizacją) przewlekłe stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce >325 mg/dzień
- Jednoczesne stosowanie znanych, silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna, klarytromycyna i nelfinawir
- Kryzys nadciśnieniowy (4. Stopnia wg CTCAE) lub encefalopatia nadciśnieniowa w wywiadzie
- Duży zabieg chirurgiczny ≤4 tyg. przed pierwszą dawką badanego leku; przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wyleczony i stabilny
- Rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) aktualnie lub w wywiadzie
- Klinicznie istotna (np. aktywna) choroba układu krążenia, w tym:
  - Zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ≤6 mies. przed randomizacją
  - Zastoinowa niewydolność serca (CHF) ≥2 stopnia wg NYHA
  - Źle kontrolowana arytmia serca pomimo leczenia (kwalifikują się pacjenci z migotaniem przedsionków kontrolowanym częstością rytmu) lub jakiegokolwiek klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki w spoczynkowym EKG
  - Choroba naczyń obwodowych ≥3 stopnia (np. objawowa i zakłócająca codzienne czynności [ADL] wymagająca poprawy lub rewizji)
- Przebyty wypadek mózgowo-naczyniowy (CVA), przejściowy atak niedokrwienny (TIA) lub krwotok podpajęczynówkowy (SAH) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją
- Zaburzenia krwotoczne w ciągu 6 mies. przed randomizacją
- Skaza krwotoczna lub znaczna koagulopatia (przy braku krzepnięcia)
- Przerzuty do mózgu lub ucisk na rdzeń kręgowy w wywiadzie lub podejrzenie kliniczne.  
W przypadku podejrzenia przerzutów do mózgu obowiązkowe TK/MRI w ciągu 4 tyg. przed randomizacją. W przypadku podejrzenia ucisku rdzenia kręgowego obowiązkowe wykonanie MRI kręgosłupa.
- Choroba OUN nieodpowiednio leczona standardową terapią medyczną (np. niekontrolowane dawki) aktualnie lub w wywiadzie
- Istotne urazy w ciągu 4 tygodni przed randomizacją

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)

- Niegojąca się rana, aktywny wrzód lub złamanie kości. Do badania kwalifikują się pacjentki, u których nacięcia ziarninujące goją się w sposób wtórny, bez cech rozejścia się twarzy lub infekcji, lecz wymagają badania ran 3 razy w tygodniu
- Przetoka brzuszna lub perforacja przewodu pokarmowego lub czynne krwawienie z przewodu pokarmowego związanego z terapią VEGF w ciągu 6 miesięcy przed pierwszym podaniem leku w badaniu
- Aktualna, klinicznie istotna niedrożność jelit, w tym choroba subokluzyjna, związana z chorobą podstawową
- Obecność wolnego powietrza w jamie brzusznej, którego nie można wytłumaczyć paracentezą ani niedawnym zabiegiem chirurgicznym
- Jakakolwiek inna choroba, zaburzenie metaboliczne, wyniki badania fizykalnego lub wyniki badań laboratoryjnych dające uzasadnione podejrzenie choroby lub stanu, który jest przeciwwskazaniem do stosowania badanego leku lub naraża pacjenta na wysokie ryzyko powikłań związanych z leczeniem
- Obniżona odporność, np. związana ze stwierdzonym aktywnym zapaleniem wątroby (WZW typu B lub C) e względu na ryzyko przeniesienia zakażenia przez krew lub inne płyny ustrojowe, lub dodatni wynik w kierunku zakażenia HIV
- Niezdolność do połykania leków podawanych doustnie oraz pacjentki z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku
- Udział w innym badaniu klinicznym z lekiem będącym w fazie badań w trakcie chemioterapii bezpośrednio przed randomizacją
- Ciąża lub karmienie piersią

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status ECOG, n (%)	Stadium FIGO, n (%)	Typ raka, n (%)	Odpowiedź na 1L CTH platynami (wg randomizacji)
ITT	OLA+BEV, N=537	0: 378 (70)	III: 378 (70)	EOC: 456 (85)	A: 170 (32)
		1: 153 (28)	IV: 159 (30)	FTC: 39 (7)	B: 166 (31)
		Brakujące dane: 6 (1)		PPC: 42 (8)	C: 82 (15)
					D: 119 (22)
	BEV+PBO, N=269	0: 189 (70)	III: 186 (69)	EOC: 238 (88)	A: 86 (32)
		1: 76 (28)	IV: 83 (31)	FTC: 11 (4)	B: 84 (31)
		Brakujące dane: 4 (1)		PPC: 20 (7)	C: 40 (15)
					D: 59 (22)

A. brak obecności choroby (NED) po całkowitej resekcji makroskopowej przed operacją cytoredukcyjną;  
 B. NED/CR po całkowitej resekcji makroskopowej podczas cytoredukcji odroczonej;  
 C. NED/CR u pacjentek z niepełną resekcją przed zabiegiem cytoredukcyjnym pierwotnym lub odroczonej u pacjentek bez wykonanego zabiegu cytoredukcyjnego;  
 D. PR.

#### Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Ukończenie 2 lat leczenia	Zakończenie leczenia	Kontynuacja leczenia w momencie DCO	Włączenie do pop. ITT	Włączenie do pop. bezp.
OLA+BEV		537 (100%)	535 (99,6%)	148 (27,6%)	331 (61,6%)	56 (10,4%)	537 (100%)	535 (99,6%)
BEV+PBO	1222	269 (100%)	267 (99,3%)	53 (19,7%)	194 (72,1%)	20 (7,4%)	269 (100%)	267 (99,3%)
Ogółem		806 (100%)	802 (99,5%)	201 (24,9%)	525 (65,1%)	76 (9,4%)	806 (100%)	802 (99,5%)

#### Wyniki

#### Analiza skuteczności, OLA+BEV vs BEV+PBO

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)

Dane z publikacji Ray-Coquard 2019, DCO 22.03.2019

Punkt końcowy	Podgrupa	Ocena	OLA+BEV		BEV+PBO		HR (95% CI)
			n/N (%)	Mediana (9% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (9% CI) [mies.]	
PFS	ITT	ocena badacza		22,1		16,6	<b>0,59 (0,49; 0,72), p &lt; 0,001</b>
Dojrzałość danych 59%.							
PFS				26,1		18,3	
12-mies. PFS	ITT	BIRC		79%		72%	<b>0,63 (0,51; 0,77)</b>
18-mies. PFS				65%		51%	
24-mies. PFS				51%		37%	
PFS	BRCA mutacja			37,2		21,7	<b>0,31 (0,20; 0,47)</b>
24-mies. PFS				76%		39%	
PFS	Brak mutacji BRCA			18,9		16,0	<b>0,71 (0,58; 0,88)</b>
24-mies. PFS				33%		23%	
PFS	HRD-dodatni lub mutacja BRCA			37,2		17,7	<b>0,33 (0,25; 0,45)</b>
24-mies. PFS				66%		29%	
PFS	HRD-dodatni, brak mutacji BRCA			28,1		16,6	<b>0,43 (0,28; 0,66)</b>
24-mies. PFS				52%		26%	
PFS	HRD-ujemny/nieznany			16,9		16,0	0,92 (0,72; 1,17)
24-mies. PFS				27%		26%	
PFS	HRD-nieznany						0,71 (0,46; 1,10)
24-mies. PFS				45%		37%	
PFS	HRD-negative			16,6		16,2	1,00 (0,75; 1,35)
24-mies. PFS				18%		19%	
PFS	NED						0,71 (0,46; 1,10)
PFS	CR po 1L CTH						1,00 (0,75; 1,35)
PFS2							0,86 (0,69; 1,09)
19-mies. PFS2				79%		80%	
Dojrzałość danych 39%.							
TFST	ITT			24,8		18,5	<b>0,59 (0,49; 0,71)</b>
OS – dane niedojrzałe.							
Czas trwania leczenia OLA/PBO, mediana (zakres) [mies.]				17,3 (0,0-33,0)		15,6 (0,1-26,2)	

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja *Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024*)

Czas trwania leczenia BEV , mediana (zakres) [mies.]	11,0 (0,7-21,4)	10,6 (0,7-17,1)	
GHS/QoL Score, średnia zmiana (95% CI) [pkt]	-1,33 (-2,47;-0,19)	-2,89 (-4,52;-1,26)	MD = 1,56 (-0,42; 3,55)

Dane z publikacji *Harter 2022 – DCO 22.03.2019*, analiza *post-hoc* w podgrupach wyróżnionych na podstawie wysokiego i niskiego ryzyka

**Wysokie ryzyko** – FIGO stadium III z wcześniejszą operacją i obecną chorobą resztkową lub CTH neoadjuwantową; FIGO stadium IV;

**Niskie ryzyko** – FIGO stadium III z wcześniejszą operacją i bez choroby resztkowej

PFS	Wysokie ryzyko	239/399	20,3	154/196	14,7	<b>0,60 (0,49; 0,74)</b>
24-mies. PFS			36,8%		21,0%	
PFS	Niskie ryzyko	41/138	39,3	40/73	22,9	<b>0,46 (0,30; 0,72)</b>
24-mies. PFS			73,1%		45,6%	
PFS	Wysokie ryzyko i mutacja BRCA	37/109	36,0	36/55	19,4	<b>0,37 (0,23; 0,59)</b>
24-mies. PFS			67,5%		36,5%	
PFS	Niskie ryzyko i mutacja BRCA	4/48	NO	13/25	22,2	<b>0,11 (0,03; 0,31)</b>
24-mies. PFS			95,5%		43,7%	
PFS	Wysokie ryzyko i HRD-dodatni	77/177	36,0	67/89	16,0	<b>0,39 (0,28; 0,54)</b>
24-mies. PFS			55,7%		23,1%	
PFS	Niskie ryzyko i HRD-dodatni	10/78	NO	25/43	22,1	<b>0,15 (0,07; 0,30)</b>
24-mies. PFS			89,7%		42,6%	

Dane z publikacji *Labidi-Galy 2023 – DCO 22.03.2019*, Mediana okresu obserwacji 25,5 mies. w podgr. chorych a mutacją BRCA, analiza *post-hoc* w podgrupach z mutacją BRCA1, BRCA2

PFS	BRCA1	37/112	36	34/47	17,6	<b>0,26 (0,16; 0,41), p &lt; 0,001</b>
24-mies. PFS			0,2 (95% CI: 0,11; 0,39)		0,7 (95% CI: 0,61; 0,79)	
PFS	BRCA2	7/45	NO	17/29	22,2	<b>0,22 (0,09; 0,54), p = 0,001</b>
24-mies. PFS			0,84 (95% CI: 0,73; 0,96)		0,5 (95% CI: 0,34; 0,73)	

Dane z publikacji *Ray-Coquard 2023 – DCO 22.03.2022*, mediana okresu obserwacji 61,7 mies. (IQR: 57,5; 67,0) w BEV+PBO vs 61,9 mies. (IQR: 58,1; 66,8) w BEV+PBO+BEV; Końcowa analiza OS, uaktualniona analiza PFS

OS	ITT	Analiza bez dopasowania na kolejne terapie	56,5	51,6	0,92 (0,76; 1,12), p = 0,4118
5-letnie OS			47,3%	41,5%	

Dojrzałość danych 55%.

OS	HRD-ujemny/nieznany	195/282 (69,2%)	39,3	89/137 (65,0%)	42,3	1,14 (0,89; 1,48)
5-letnie OS			30,6%		34,9%	
OS	HRD-nieznany	55/90	48,7	31/52	47,8	1,02 (0,66; 1,60)

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)

5-letnie OS			40,5%		39,0%	
OS	HRD-dodatni i mutacja BRCA	93/255 (36,5%)	75,2	69/132 (52,3%)	57,3	<b>0,62 (0,45; 0,85)</b>
5-letnie OS			65,5%		48,4%	
OS	Mutacja BRCA	48/157 (30,6%)	75,2	37/80 (46,3%)	66,9	<b>0,60 (0,39; 0,93)</b>
5-letnie OS			73,2%		53,8%	
OS	HRD-dodatni bez mutacji BRCA	44/97 (45,4%)	NO	32/55 (58,2%)	52,0	0,71 (0,45; 1,13)
5-letnie OS			54,7%		44,2%	
OS	HRD-ujemny (bez nieznanego)	140/192 (72,9%)	36,8	58/85 (68,2%)	40,4	1,19 (0,88; 1,63)
5-letnie OS			25,7%		32,3%	
PFS	ITT	366/537 (68,2)	22,9 (21,9-27,0)	222/269 (82,5)	16,6 (15,4-18,6)	<b>0,63 (0,53-0,74)</b>
5-letnie PFS			29,3%		15,8%	
PFS	HRD-dodatni	136/255 (53,3%)	46,8 (36,4; 65,7)	104/132 (78,8%)	17,6 (15,8; 20,3)	<b>0,41 (0,32; 0,54)</b>
5-letnie PFS			46,1%		19,2%	
Dojrzałość danych 53,3%.						
PFS	Mutacja BRCA	78/157 (49,7%)	60,7 (42,6; NE)	58/80 (72,5%)	21,7 (16,6; 24,1)	<b>0,45 (0,32; 0,64)</b>
5-letnie PFS			50,0%		25,1%	
PFS	HRD-dodatni bez mutacji BRCA	58/97 (59,8%)	30,0 (21,9; 60,3)	46/55 (83,6%)	16,6 (12,9; 19,5)	<b>0,47 (0,32; 0,7)</b>
5-letnie PFS			41,1%		14,6%	
PFS	HRD-ujemny/nieznany	230/282 (81,6%)	17,3 (16,4; 19,3)	118/137 (86,1%)	16,0 (13,8; 18,2)	<b>0,9 (0,72; 1,13)</b>
5-letnie PFS			13,4%		12,6%	
PFS	HRD-ujemny	167/192 (87,0%)	16,6 (14,9; 18,0)	74/85 (87,1%)	16,2 (13,8; 18,6)	<b>1,01 (0,77; 1,33)</b>
5-letnie PFS			8,0%		11,7%	
PFS	HRD-nieznany	63/90 (70,0%)	22,1 (16,7; 31,7)	44/52 (84,6%)	14,6 (10,8; 26,2)	<b>0,69 (0,47; 1,03)</b>
5-letnie PFS			24,4%		14,3%	

Dane z publikacji Lorusso 2024 – DCO 22.03.2022, uaktualniona analiza, mediana okresu obserwacji 61,7 mies. (IQR: 57,6; 66,8); Końcowa analiza OS, uaktualniona analiza PFS

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)

PFS	Wysokie ryzyko	298/399 (75%)	20,4	170/196 (87%)	146	<b>0,63 (0,52; 0,76)</b>
5-letnie PFS			22%		11%	
PFS	Wysokie ryzyko i HRD-ujemny	130/144 (90%)	15,2	57/62 (92%)	13,8	0,92 (0,68; 1,27)
5-letnie PFS			6%		7%	
PFS	Wysokie ryzyko i HRD-dodatni	117/177 (66%)	30,8	77/89 (87%)	17,2	<b>0,46 (0,34; 0,62)</b>
5-letnie PFS			33%		13%	
PFS	Wysokie ryzyko i mutacja BRCA	72/109 (66%)	37,0	46/55 (84%)	20,3	<b>0,53 (0,36; 0,77)</b>
5-letnie PFS			34%		16%	
PFS	Wysokie ryzyko i HRD-dodatni, bez mutacji BRCA	45/64 (70%)	22,1	32/37 (86%)	17,4	<b>0,55 (0,35; 0,88)</b>
5-letnie PFS			27%		11%	
PFS	Wysokie ryzyko i HRD-ujemny	135/144 (94%)	16,5	55/62 (89%)	14,1	0,97 (0,71; 1,34)
5-letnie PFS			5%		10%	
PFS	Niskie ryzyko	68/138 (49%)	60,7	52/73 (71%)	22,9	<b>0,53 (0,37; 0,77)</b>
5-letnie PFS			52%		28%	
PFS	Niskie ryzyko i HRD-ujemny	37/48 (77%)	23,8	17/23 (74%)	22,9	1,12 (0,64; 2,03)
5-letnie PFS			15%		26%	
PFS	Niskie ryzyko i HRD-dodatni	26/78 (33%)	75,2	31/43 (72%)	22,1	<b>0,24 (0,14; 0,41)</b>
5-letnie PFS			70%		26%	
PFS	Niskie ryzyko i mutacja BRCA	15/48 (31%)	75,2	15/25 (60%)	22,0	<b>0,29 (0,14; 0,59)</b>
5-letnie PFS			72%		38%	
PFS	Niskie ryzyko i HRD-dodatni, bez mutacji BRCA	13/33 (39%)	NO	14/18 (78%)	25,6	<b>0,29 (0,14; 0,63)</b>
5-letnie PFS			67%		22%	
PFS	Niskie ryzyko i HRD-ujemny	37/48 (77%)	27,3	19/23 (83%)	26,3	1,00 (0,58; 1,77)
5-letnie PFS			20%		18%	
TFST	Wysokie ryzyko	316/399 (79%)	22,0	171/196 (87%)	16,5	<b>0,65 (0,54)</b>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)

5-letnie TFST		20%		11%		
TFST	Niskie ryzyko	68/138 (49%)	64,0	55/73 (75%)	23,9	<b>0,48 (0,34; 0,69)</b>
5-letnie TFST		52%		25%		
OS	Wysokie ryzyko	249/399 (62%)	44,2	128/196 (65%)	42,2	0,93 (0,75; 1,15)
5-letnie OS		39%		35%		
OS	Wysokie ryzyko i HRD-dodatni	82/177 (46%)	67,0	53/89 (60%)	54,0	0,70 (0,50; 1,00)
5-letnie OS		55%		42%		
OS	Wysokie ryzyko i mutacja BRCA	43/109 (39%)	73,3	29/55 (53%)	59,8	0,69 (0,43; 1,12)
5-letnie OS		65%		48%		
OS	Wysokie ryzyko i HRD-dodatni i brak mutacji BRCA	37/64 (58%)	50,4	24/37 (65%)	41,7	0,84 (0,51; 1,43)
5-letnie OS		40%		39%		
OS	Wysokie ryzyko i HRD-ujemny	116/144 (81%)	31,6	46/62 (74%)	28,5	1,15 (0,82; 1,63)
5-letnie OS		18%		26%		
OS	Niskie ryzyko	39/138 (28%)	NO	30/73 (41%)	NO	0,66 (0,41; 1,07)
5-letnie OS		73%		58%		
OS	Niskie ryzyko i HRD-dodatni	11/78 (14%)	NO	16/43 (37%)	NO	<b>0,31 (0,14; 0,66)</b>
5-letnie OS		88%		61%		
OS	Niskie ryzyko i mutacja BRCA	5/48 (10%)	75,2	8/25 (32%)	NO	<b>0,27 (0,08; 0,80)</b>
5-letnie OS		91%		66%		
OS	Niskie ryzyko i HRD-ujemny	24/48 (50%)	59,3	12/23 (52%)	56,2	1,14 (0,58; 2,38)
5-letnie OS		48%		49%		
Czas trwania leczenia OLA/PBO , mediana (zakres) [mies.]		17,3 (0,0-33,0)		15,6 (0,1-26,2)		
Czas trwania leczenia BEV , mediana (zakres) [mies.]		11,0 (0,7-21,4)		10,6 (0,7-17,1)		
GHS/QoL Score, średnia zmiana (95% CI) [pkt]		-1,33 (-2,47;-0,19), N=498		-2,89 (-4,52;-1,26), N=246		MD = 1,56 (-0,42; 3,55)

#### **Analiza bezpieczeństwa, OLA+BEV (N = 535) vs BEV+PBO (N = 267)**

#### **Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)**

Dane z publikacji Ray-Coquard 2019, DCO 22.03.2019	OLA+BEV, N = 535		BEV+PBO, N = 267	
	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia
≥1 TEAE, n (%)	531 (99)	303 (57)	256 (96)	136 (51)
SAEs	167 (31)		83 (31)	
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	291 (54)		65 (24)	
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	220 (41)		20 (7)	
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	109 (20)		15 (6)	
TEAEs prowadzące do zgonu	1 (<1%)		4 (1%)	
Zmęczenie lub astenia	283 (53)	28 (5)	86 (32)	4 (1)
Mdłości	285 (53)	13 (2)	58 (22)	2 (1)
Nadciśnienie	245 (46)	100 (19)	60 (60)	81 (30)
Niedokrwistość	219 (41)	93 (17)	27 (10)	1 (<1)
Limfopenia	126 (24)	38 (7)	25 (9)	3 (1)
Ból stawów	116 (22)	3 (1)	64 (24)	4 (1)
Wymioty	117 (22)	8 (1)	29 (11)	5 (2)
Ból brzucha	103 (19)	8 (1)	53 (20)	5 (2)
Biegunka	98 (18)	12 (2)	45 (17)	5 (2)
Neutropenia	95 (18)	32 (6)	42 (16)	8 (3)
Leukopenia	95 (18)	10 (2)	26 (10)	4 (1)
Zakażenie dróg moczowych	79 (15)	1 (<1)	27 (10)	1 (<1)
Ból głowy	73 (14)	2 (<1)	36 (13)	2 (1)
Zaparcie	53 (10)	0	28 (10)	1 (<1)
Trombocytopenia	42 (8)	9 (2)	9 (3)	1 (<1)
Białkomocz	31 (6)	5 (1)	40 (15)	1 (<1)
Zespoły mielodysplastyczne, ostra białaczka szpikowa lub niedokrwistość aplastyczna	6 (1%)		1 (<1%)	
Nowy guz pierwotny	7 (1%)		3 (1%)	
Zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc lub zapalenie oskrzelików	6 (1%)		0 (0%)	
<b>Uaktualniona analiza, dane z publikacji Ray-Coquard 2023; DCO 22.03.2022</b>				
≥1 TEAE, n (%)	531 (99%)	303 (57%)	256 (96%)	136 (51%)
SAEs	167 (31%)		83 (31%)	
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	291 (54%)		65 (24%)	
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	220 (41%)		20 (7%)	

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024)

TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia OLA/PBO	109 (20%)		15 (6%)	
TEAEs prowadzące do zgonu	1 (<1%)		4 (1%)	
Zmęczenie lub astenia	283 (53%)	28 (5%)	86 (32%)	4 (1%)
Mdłości	285 (53%)	13 (2%)	58 (22%)	2 (1%)
Nadciśnienie	245 (46%)	100 (19%)	160 (60%)	81 (30%)
Niedokrwistość	219 (41%)	93 (17%)	27 (10%)	1 (<1%)
Limfopenia	126 (24%)	38 (7%)	25 (9%)	3 (1%)
Ból stawów	116 (22%)	3 (1%)	64 (24%)	4 (1%)
Wymioty	117 (22%)	8 (1%)	29 (11%)	5 (2%)
Ból brzucha	103 (19%)	8 (1%)	53 (20%)	5 (2%)
Biegunka	98 (18%)	12 (2%)	45 (17%)	5 (2%)
Neutropenia	95 (18%)	32 (6%)	42 (16%)	8 (3%)
Leukopenia	95 (18%)	10 (2%)	26 (10%)	4 (1%)
Zakażenie dróg moczowych	79 (15%)	1 (<1%)	27 (10%)	1 (<1%)
Ból głowy	73 (14%)	2 (<1%)	36 (13%)	2 (1%)
Zaparcie	53 (10%)	0	28 (10%)	1 (<1%)
Trombocytopenia	42 (8%)	9 (2%)	9 (3%)	1 (<1%)
Białkomocz	31 (6%)	5 (1%)	40 (15%)	1 (<1%)
Nowy guz pierwotny	7 (1%)		3 (1%)	

#### Uwagi

- Randomizacja – centralna, blokowa, w stosunku 2:1, generowana komputerowo, za pomocą IVRS/IWRS; czynniki stratyfikacji:
  - wynik leczenia pierwszego rzutu w skryningu: (A) brak obecności choroby po całkowitej resekcji makroskopowej przed operacją cytoredukcyjną vs (B) brak obecności choroby/całkowita odpowiedź po całkowitej resekcji makroskopowej podczas cytoredukcji odroczonej vs (C) brak obecności choroby/całkowita odpowiedź u pacjentek z niepełną resekcją przed zabiegiem cytoredukcyjnym pierwotnym lub odroczonej u pacjentek bez wykonanego zabiegu cytoredukcyjnego vs (D) odpowiedź częściowa
  - status mutacji BRCA: szkodliwa (*deleterious*) vs brak szkodliwych mutacji, w tym BRCA typu dzikiego, wariantu o niepewnym znaczeniu lub nieznanym wyniku
- Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo o identycznym wyglądzie
- Brak dowodów choroby (NED, z ang. *No Evidence of Disease*) zdefiniowano jako całkowitą resekcję makroskopową po wstępnej operacji cytoredukcyjnej oraz brak radiologicznych dowodów na chorobę i prawidłowy poziom CA-125 po chemioterapii. Całkowitą odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako zniknięcie wszystkich mierzalnych/oceniających zmian chorobowych obecnych na początku chemioterapii i unormowanie stężenia CA-125, a częściową odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako radiologiczne dowody obecności choroby i/lub nieprawidłowy poziom CA-125.
- Progresja choroby (PD) zdef. jako progresja kliniczna i/lub progresja oceniona na podstawie stężenia CA-125 wg kryteriów *Gynecologic Cancer InterGroup* (jedno z poniższych):
  - Pacjentki z podwyższonym stężeniem CA-125 przed leczeniem i normalizacją stężenia CA-125 muszą wykazać obecność CA-125  $\geq 2 \times$  GGN dwukrotnie w odstępie  $\geq 1$  tygodnia

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**PAOLA-1 /ENGOT-ov25 (NCT02477644; publikacja *Ray-Coquard 2019, Harter 2022, Labidi-Galy 2023, Lorusso 2024, Pujade-Lauraine 2023, Ray-Coquard 2023, Schouten 2024*)**

- Pacjentki z podwyższonym stężeniem CA-125 przed leczeniem, które nigdy nie uległy normalizacji, muszą wykazać stężenie CA-125  $\geq 2 \times$  wartość nadir dwukrotnie w odstępie  $\geq 1$  tygodnia
- Pacjentki ze stężeniem CA-125 w zakresie normy przed leczeniem muszą wykazać stężenie CA-125  $\geq 2 \times$  GGN dwukrotnie w odstępie  $\geq 1$  tygodnia
- Status HRD oceniany za pomocą testu MyChoice® HRD Plus. HRD-dodatni zdefiniowany jako mutacja BRCA nowotworu i/lub GIS  $\geq 42$ ; HRD-dodatni bez mutacji BRCA zdefiniowany jako GIS  $\geq 42$  i brak mutacji nowotworowej BRCA; i HRD-ujemny zdefiniowany jako GIS  $< 42$  i brak mutacji BRCA nowotworu.
- Ramy czasowe badania: 07.2015 – 09.2017
- Źródła danych:
  - publikacja *Ray-Coquard 2019* – Główna publikacja; DCO 22.03.2019, mediana okresu obserwacji 22,9 mies. – 22,7 mies. (zakres: 18,0-27,7) w OLA+BEV vs 24,0 mies. (zakres: 18,7-27,7) w BEV+PBO
  - publikacja *Harter 2022* – DCO 22.03.2019, analiza *post-hoc* w podgrupach wyróżnionych na podstawie wysokiego i niskiego ryzyka (BRCA, HRD)
  - publikacja *Labidi-Galy 2023* – Mediana okresu obserwacji 25,5 mies. w podgr. chorych z mutacją BRCA, analiza *post-hoc* w podgrupach z mutacją BRCA1, BRCA2
  - publikacja *Pujade-Lauraine 2023* – DCO 22.03.2019, analiza *post-hoc* w podgrupach z mutacjami nie-BRCA, HRD-dodatni i HRD-ujemny,
  - publikacja *Ray-Coquard 2023* – Końcowa analiza OS, uaktualniona analiza PFS, DCO 22.03.2022, mediana okresu obserwacji 61,7 mies. (IQR: 57,5; 67,0) w BEV+PBO vs 61,9 mies. (IQR: 58,1; 66,8) w BEV+PBO+BEV
  - publikacja *Lorusso 2024* – Końcowa analiza OS, uaktualniona analiza PFS, DCO 22.03.2022, mediana okresu obserwacji 61,7 mies. (IQR: 57,6; 66,8)
  - publikacja *Schouten 2024* – uaktualniona analiza OS, marzec 2022, analiza w podgrupach BRCA, HRD

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

### 14.10.3 Badanie PRIMA

Tabela 216. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PRIMA.

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)																							
Metodyka																							
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym																						
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne																						
<b>Skala Jadad</b>	5/5 (R2;B2;W1)	<b>Klasyfikacja AOT-MIT</b>		IIA																			
<b>Liczba ośrodków</b>	181 ośrodków w 20 krajach, w tym 3 w Polsce	<b>Sponsor</b>		GlaxoSmithKline																			
<b>Okres obserwacji</b>	<p>DCO 17.05.2019 [González-Martín 2019]: mediana okresu obserwacji wyniosła 13,8 mies. (zakres: &lt;1,0-28,0).</p> <p>DCO 17.11.2021 [González-Martín 2023]: mediana okresu obserwacji wyniosła ~3,5 lat (NIR: 41,6 mies., PBO: 41,9 mies.), mediana okresu obserwacji dla pacjentek otrzymujących dawkę ISD wyniosła 41,3 mies. (95% CI: 39,3; 41,4) dla NIR i 41,6 mies. (95% CI: 41,1; 41,9) dla PBO [Vulsteke 2024]</p>																						
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>W badaniach dotyczących leczenia podtrzymującego po chemioterapii pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika wykazano, że w szerokiej populacji pacjentek mediana PFS wynosi do około 14 miesięcy. Ponadto kilka badań wykazało, że u pacjentów z mutacją gBRCA mediana PFS była dłuższa (około 30 miesięcy) w porównaniu z pacjentami bez mutacji. Dlatego też przyjmuje się, że mediana PFS dla wszystkich pacjentów otrzymujących placebo wynosi 14 miesięcy, a mediana PFS dla pacjentów otrzymujących placebo z BRCAmut wynosi 30 miesięcy. Ponieważ dane dotyczące prognostycznej roli HRD u pacjentów z BRCAwt w leczeniu podtrzymującym pierwszego rzutu są ograniczone, zakłada się, że mediana PFS dla pacjentów z BRCAwt/HRD i non-HRD otrzymujących placebo jest taka sama.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Grupa</th> <th>N ogółem (2:1)</th> <th>Liczba zdarzeń</th> <th>HR Mediana PFS (NIR vs PBO)</th> <th>Moc statystyczna</th> <th>Dwustronny poziom istotności alfa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HRD</td> <td>310</td> <td>99</td> <td>HR = 0,50 21 mies. w grupie PBO w pop. HRD</td> <td>90%</td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>ITT</td> <td>620</td> <td>270</td> <td>HR = 0,65 14 mies. w PBO w pop. ITT</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Zakładając, że mediana PFS dla grupy placebo HRD wynosi 21 miesięcy, aby wykryć oczekiwaną korzyść odpowiadającą HR wynoszącemu 0,5 przy mocy 90% i randomizacji w stosunku 2:1, wymaganych jest 99 zdarzeń PFS. Aktualne prognozy sugerują, że około 50% wszystkich randomizowanych pacjentów będzie nosicielami HRD. Dlatego należy włączyć około 620 pacjentów (310 z HRD), aby ukończyć badanie w ciągu około 44 miesięcy. Zakłada się, że u 15% pacjentów nie zostanie stwierdzone zdarzenie PFS dla głównego punktu końcowego (np. utrata czasu obserwacji, rozbieżność między badaczem a recenzentem centralnym np.).</p> <p>Główną analizę skuteczności zaplanowano przeprowadzić po wystąpieniu 99 zdarzeń PFS w populacji HRD. Przyjmując medianę PFS 14 miesięcy dla wszystkich pacjentów z grupy placebo, oczekuje się około 270 zdarzeń PFS w analizie końcowej, co zapewni przynajmniej 90% moc statystyczną i HR wynoszący 0,65 w populacji ITT. Analiza pośrednia (<i>interim</i>) OS wykonana będzie w momencie końcowej analizy PFS, a końcowa analiza OS będzie wykonana po wystąpieniu około 440 zgonów w populacji ITT (dojrzałość danych rzędu 60%). Oczekuje się, że końcowa analiza OS będzie wykonana po około 70 miesiącach po randomizacji pierwszej pacjentki.</p>					Grupa	N ogółem (2:1)	Liczba zdarzeń	HR Mediana PFS (NIR vs PBO)	Moc statystyczna	Dwustronny poziom istotności alfa	HRD	310	99	HR = 0,50 21 mies. w grupie PBO w pop. HRD	90%	0,05	ITT	620	270	HR = 0,65 14 mies. w PBO w pop. ITT		
Grupa	N ogółem (2:1)	Liczba zdarzeń	HR Mediana PFS (NIR vs PBO)	Moc statystyczna	Dwustronny poziom istotności alfa																		
HRD	310	99	HR = 0,50 21 mies. w grupie PBO w pop. HRD	90%	0,05																		
ITT	620	270	HR = 0,65 14 mies. w PBO w pop. ITT																				
<b>Analiza statystyczna</b>	Zastosowano metodę hierarchicznego testowania do oceny PFS i OS celem kontroli względem błędu I rodzaju. Najpierw analizowano PFS w populacji HRD (w tym z mutacjami BRCA) jednostronnym testem																						
<b>Rubrica (rukaparyb)</b>	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny																						

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)

o błędzie I rodzaju rzędu 0,025. Po wykazaniu istotności oceniano PFS w populacji ogólnej ITT jednostronnym testem o błędzie I rodzaju rzędu 0,025. Po wykazaniu istotności – przeprowadzono analizę OS, zgodnie z wcześniej określonym planem sekwencyjnym grupy (najpierw w populacji ITT a potem HRD), z analizą pośrednią (*interim*) przeprowadzoną dla całej populacji w momencie końcowej analizy PFS. Końcowa analiza OS zostanie przeprowadzona po wystąpieniu wymaganej liczby zdarzeń OS (zgonów). Do określenia poziomów istotności dla pośrednich i końcowych analiz OS wykorzystano funkcję Lan-DeMets alpha-spending z uwzględnieniem kryteriów wcześniejszego zakończenia badania O’Brien-Fleminga. Niezależny statystyk wykonał analizę głównego punktu końcowego. Analizy drugorzędowych punktów końcowych nie były wykonane z uwzględnieniem porównań wielokrotnych. Wszystkie wartości p oszacowano dla dwustronnego poziomu istotności 0,05.

Analiza PFS przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank i metody Kaplana-Meiera. Do obliczenia HR (niraparyb vs placebo) i jego 95% CI zastosowano stratyfikowany model proporcjonalnego hazardu Coxa, z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku.

#### Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- PFS oceniane przez zaślepioną niezależną komisję centralną (BIRC, z ang. *Blinded Independent Central Review*) w populacji ITT

#### Drugorzędowe punkty końcowe:

#### Punkty końcowe

- Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza (PFS, z ang. *investigator-assessed progression-free survival*) wg RECIST v1.1
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
- Czas do pierwszej następnej terapii nowotworowej (TFST, z ang. *time to first subsequent anticancer therapy*)
- Bezpieczeństwo
- Jakość życia – PROs: skale i kwestionariusze FOSI, EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-OV28

#### Interwencja i komparatory

- **NIR** – 200 mg QD (raz dziennie) (2 kapsułki po 100 mg) u pacjentek o masie ciała  $< 77$  kg lub liczbie płytek krwi  $< 150 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; pacjentki  $\geq 77$  kg i z liczbą płytek krwi  $\geq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$  dawka 300 mg QD (3 kapsułki po 100 mg)
- **PBO** – placebo doustnie, dopasowane do NIR

Obie interwencje podawane doustnie w 28-dniowym cyklu przez 36 miesięcy (3 lata) lub do czasu wystąpienia obiektywnego stwierdzenia PD w badaniach obrazowych, pod warunkiem odnoszenia korzyści i nie spełnienia innych kryteriów przerwania leczenia określonych w protokole. Pacjentki mogą kontynuować leczenie  $> 3$  lat, jeśli w ocenie badacza uzyskują korzyść kliniczną. Planowany czas trwania badania: około 5 lat.

Zmiana interwencji między grupami (*crossover*) zabroniona.

Początkowo, zgodnie z protokołem, pacjentki rozpoczynały leczenie z dawką ustaloną (*fixed*) 300 mg QD. Po zmianie protokołu 27.11.2017 wprowadzono indywidualnie dopasowane dawkowanie, z dawką początkową 200 mg QD dla pacjentek o masie ciała  $< 77$  kg lub liczbie płytek krwi  $< 150 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

#### Modyfikacja dawki

W przypadku nieakceptowalnej toksyczności leczenia (wg decyzji badacza) dawkę leku można modyfikować – czasowe wstrzymanie i/lub redukcja dawki. W przypadku hematologicznych AEs czasowe wstrzymanie i/lub redukcja dawki były konieczne i zostały określone w protokole.

W przypadku AEs niehematologicznego 3-4 stopnia wg NCI CTCAE (wersja 4.03) uznanego za związane z leczeniem, leczenie musiało zostać czasowo przerwane. Jeśli nasilenie tych AEs ustąpiło do wartości wyjściowych lub stopnia  $\leq 1$  w ciągu 28 dni od przerwania leczenia, pacjent mógł wznowić leczenie niraparybem w zmniejszonej dawce, jak przedstawiono w poniżej, jeśli profilaktyka nie została uznana za wykonalną. Jeżeli zdarzenie powtórzyło się w podobnym lub większym nasileniu, leczenie ponownie czasowo przerywano, a po ustąpieniu wprowadzano dalsze zmniejszenie dawki.

#### Etapy redukcji dawki NIR

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)

	Dawka startowa 300 mg QD	200 mg QD
Dawka startowa	300 mg QD	200 mg QD
Poziom dawki:-1	200 mg QD	100 mg QD
Poziom dawki:-2	100 mg QD	Konieczne całkowite zakończenie leczenia

W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosiła 3 kapsułki raz na dobę (300 mg/dobę), dozwolone było zmniejszenie dawki do 2 kapsułek raz na dobę (200 mg/dobę), a następnie do 1 kapsułki raz na dobę (100 mg/dobę). Nie zezwolono na dalsze zmniejszenie dawki.

W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosiła 2 kapsułki raz na dobę (200 mg/dobę), dopuszczono zmniejszenie dawki do 1 kapsułki raz na dobę (100 mg/dobę). Nie zezwolono na dalsze zmniejszenie dawki bez konsultacji z monitorem. Jeżeli toksyczność wymagająca przerwania dawkowania nie ustąpiła całkowicie lub nie osiągnęła nasilenia 1. Stopnia wg NCI CTCAE w ciągu maksymalnie 4-tygodniowego (28-dniowego) okresu przerwy w dawkowaniu i/lub pacjent miał już maksymalne zmniejszoną dawkę, należy trwale zakończyć leczenie.

W przypadku konieczności transfuzji płytek krwi lub erytrocytów ( $\geq 1$  liczby jednostek) lub zastosowania krwiotwórczego czynnika wzrostu po wyzdrowieniu konieczne było zmniejszenie dawki, jeśli wznowiono leczenie.

Po zmniejszeniu dawki ewentualne jej zwiększenie ustalano z monitorem medycznym.

Dodatkowe modyfikacje dawki badanego leku nie będą opierać się na zmianach masy ciała pacjenta podczas udziału w badaniu.

#### Kryteria zakończenia leczenia

- AEs
  - wystąpienie jakichkolwiek AEs stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, które nie ustąpiły do stopnia  $\leq 1$  wg CTCAE w ciągu 4 tygodni (28 dni) (chyba że w ocenie badacza pacjent może nadal odnosić korzyści z kontynuowania leczenia i uzyskać zgodę od monitora medycznego)
  - zmniejszenie dawki leku z powodu AEs, a AEs stopnia 3-4 wg CTCAE związane z leczeniem w dalszym ciągu nawracają po zastosowaniu dawki minimalnej (100 mg QD), badacz powinien skonsultować się ze sponsorem, czy przerwać leczenie, w zależności od stanu pacjentów
  - małopłytkowość, która nie powraca do wartości  $\geq 100 \times 10^9/l$  w ciągu 4 tygodni (28 dni) po czasowym wstrzymaniu leczenia, należy zakończyć leczenie
- PD wg kryteriów RECIST v1.1 lub kryteriów klinicznych w ocenie badacza
- Ryzyko dla pacjenta według oceny badacza lub sponsora
- Poważne nieprzestrzeganie protokołu w ocenie badacza lub sponsora
- Decyzja pacjenta
- Zajęcie w ciężę
- Utrata z obserwacji
- Zgon
- Ukończenie terapii (3 lata NIR/PBO)

Pacjentki czerpiące korzyści z leczenia będą miały dostęp do leczenia tak długo, jak uzna to za dopuszczalne lekarz prowadzący lub do czasu zaprzestania leczenia z jednego z powyższych powodów.

Pacjenci, którzy przerwą leczenie, będą w dalszym ciągu poddawani ocenie w ramach badania, chyba że zostaną wycofani z badania.

Czas trwania leczenia będzie wynosić około 3 lata.

#### Kryteria zakończenia badania

- Wycofanie zgody pacjenta, który w każdej chwili może zaprzestać udziału w badaniu, bez uszczerbku dla dalszego leczenia. Dane dotyczące całkowitego przeżycia będą zbierane z rejestrów publicznych, zgodnie z przepisami obowiązującymi w danym kraju
- Utrata z obserwacji
- Zgon z jakiegokolwiek przyczyny
- Decyzja sponsora o zakończeniu badania

#### Populacja

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)

#### Kryteria włączenia

- Wiek  $\geq 18$  lat
- Histologicznie potwierdzony surowicy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowicy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC) (pacjenci po CTH neoadjuwantowej włączani nawet w przypadku nie-możliwego do oceny guza po CTH)
- Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV
  - Choroba nieoperacyjna w stadium III i IV
  - Wszystkie stadia IV z chorobą operacyjną
  - Choroba w stadium III lub IV po leczeniu CTH neoadjuwantową i po cytoredukcji odroczonej
  - Choroba w stadium III z widoczną chorobą resztkową po cytoredukcji pierwotnej
- Kryteria dotyczące wcześniejszej chemioterapii (CTH):
  - chemioterapia dootrzewnowa (*intraperitoneal*) dozwolona
  - ukończenie  $\geq 6$  i  $\leq 9$  cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny
  - $\geq 2$  pooperacyjne cykle terapii opartej na platynie po cytoredukcji odroczonej
  - Uzyskanie CR lub PR na leczenie CTH opartej na platynach w ocenie badacza po  $\geq 3$  cyklach terapii
  - Stężenie CA-125 w zakresie normy lub zmniejszenie stężenia CA-125 o  $>90\%$  w trakcie pierwszoli-niowej terapii, stabilne przez  $\geq 7$  dni (brak wzrostu stężenia o  $>15\%$  od wartości nadir)
  - Randomizacja w ciągu 12 tygodni od 1. Dnia ostatniego cyklu CTH
- Zgoda na poddanie się badaniu guza pod kątem oceny HRD:
  - Wynik testu HRD musi być dostępny do randomizacji, ponieważ jest czynnikiem stratyfikacji. Pa-cjentki z udokumentowaną mutacją genu podatności na raka piersi gBRCA1 lub gBRCA2 lub muta-cją somatyczną BRCA1/2 mogą być randomizowane bez wyników testu HRD
  - Próbkę guza można przesłać do badania HRD przed skryningiem, jeśli okaże się, że pacjent prawdo-podobnie spełnia inne wymagania kwalifikacyjne. Nie wymaga się powtarzania badań HRD, jeżeli wynik HRD jest „nieokreślony” (np. z powodu niewystarczającej ilości próbki nowotworu)
  - Do badania dopuszczani są pacjenci posiadający znane wyniki badań HRD z komercyjnie dostę-pnego źródła; muszą jednak nadal zgodzić się na przesłanie próbki guza do centralnego badania HRD. Wyniki centralnego badania HRD muszą być dostępne przed randomizacją i należy je wyko-rzystać do stratyfikacji. Po randomizacji można przeprowadzić dodatkowe badania związane z HRD. Ośrodki mogą zostać poproszone o dostarczenie dodatkowej tkanki z próbki użytej podczas skry-ningu, jeśli po skryningu pozostanie niewystarczająca ilość tkanki
- Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE
- Adekwatna czynność narządów wewnętrznych
  - Czynność szpiku kostnego
    - ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
    - Płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
    - Hemoglobina  $\geq 10$  g/dl
  - Czynność wątroby
    - AST i ALT  $\leq 2,5 \times$  GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas  $\leq 5 \times$  GGN
    - Całkowita bilirubina  $\leq 1,5 \times$  GGN
  - Czynność nerek
    - Kreatynina w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN, lub CrCl  $\geq 60$  ml/min obliczony przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta
- Stan sprawności ECOG 0-1
- Zdolność do przyjmowania doustnych leków i przestrzegania protokołu
- Kobiety w wieku reprodukcyjnym: Ujemny wynik testu ciążyowego z krwi lub moczu w ciągu 7 dni przed otrzymaniem pierwszej dawki leku
- Pacjentki po menopauzie, brak miesiączki przez ponad 1 rok, przeprowadzona sterylizacja chirur-giczna lub stosowanie odpowiedniej antykoncepcji w celu zapobiegania ciąży lub zgoda na powstrzy-manie się od działań, które mogłyby spowodować zajście w trakcie całego okresu badania, poczyn-szy od włączenia do badania aż do 180 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku
- Podpisana zgoda przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)

#### Kryteria wykluczenia

- Śluzowe, jasnokomórkowe podtypy nabłonkowego raka jajnika, mięsak lub niezróżnicowany rak jajnika
- Pacjentki w III stadium choroby, po udanej całkowitej cytoredukcji (tj. bez widocznej choroby resztkowej), po cytoredukcji pierwotnej
- Przebycie >2 operacji cytoredukcyjnych
- Przebyte lub planowane leczenie bewacyzumabem w ramach terapii podtrzymującej
  - Pacjenci, którzy otrzymali bewacyzumab w ramach terapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, ale nie mogą otrzymywać bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym z powodu AEs lub jakiegokolwiek innej przyczyny, nie są wykluczani z badania, o ile ostatnia dawka bewacyzumabu została przyjęta  $\geq 28$  dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
- Znana nadwrażliwość na składniki niraparybu lub jego substancje pomocnicze
- Jednoczesne włączenie do innego badania klinicznego dla niraparybu lub innej terapii będącej w fazie badań
- Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP lub uczestnictwo w badaniu, w którym w jakimkolwiek z ramion podawano inhibitor PARP
- Stosowanie terapii będącej w fazie badań w ciągu 4 tygodni lub <5 okresów półtrwania badanego leku (w zależności który dłuższy) przed pierwszym podaniem leku w aktualnym badaniu
- Pacjenci z jakąkolwiek znaną niedokrwistością  $\geq 3$ . Stopnia, neutropenią lub trombocytopenią będącymi wynikiem wcześniejszej chemioterapii, która utrzymywała się >4 tygodnie
- Stany pacjenta (jak zależna od transfuzji niedokrwistość lub małopłytkowość), terapie lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zakłócić wyniki badania lub uniemożliwić pacjentowi udział w całym okresie leczenia objętego badaniem, w tym:
  - Pacjenci, którzy otrzymali transfuzję krwi (płytek krwi lub czerwonych krwinek) w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku
  - Pacjenci, którzy otrzymywali czynniki stymulujące tworzenie kolonii (np. czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) lub rekombinowaną erytropoetynę) w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku
- Planowane oddanie krwi w trakcie badania lub w ciągu 90 dni od ostatniej dawki leku
- Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania
- Przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, nieleczone lub niekontrolowane (np. nowe lub nasilające się objawy lub oznaki lub niestabilne zapotrzebowanie na steroidy).
  - Badanie potwierdzające brak przerzutów do mózgu nie jest wymagane.
  - Można rozważyć pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego, jeśli otrzymali z tego powodu leczenie definitywne i wykazali klinicznie stabilną chorobę przez  $\geq 28$  dni
- Duży zabieg chirurgiczny (w ocenie badacza)  $\leq 21$  dni przed pierwszą dawką badanego leku; przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wyleczony i stabilny
- Paliatywna radioterapia obejmująca >20% szpiku kostnego w ciągu 1 tygodnia przed podaniem pierwszej dawki leku w badaniu
- Diagnoza lub leczenie z powodu inwazyjnego raka w okresie <5 lat przed włączeniem do badania
  - do badania mogły zostać włączone pacjentki z wyleczonym rakiem *in situ* szyjki macicy lub dróg moczowych, nieczerniakowy rakiem skóry lub przewodowym rakiem piersi *in situ* (DCIS)
- Rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) aktualnie lub w wywiadzie
- Pacjenci wysokiego ryzyka ze względu na poważne, niekontrolowane schorzenia, niezłośliwą chorobę ogólnoustrojową lub aktywną, niekontrolowaną infekcję:
  - Niekontrolowana arytmia komorowa, niedawny (w ciągu 90 dni) zawał mięśnia sercowego, niekontrolowane poważne napady padaczkowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej lub jakiegokolwiek zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody
  - Aktywne zapalenie wątroby (WZW B, WZW C)
  - Niedobory odporności (dopuszczalne są pacjenci po splenektomii)
- Skorygowane wydłużenie odstępu QT (QTc) > 480 milisekund w trakcie skryningu
  - W przypadku wydłużonego odstępu QTc, uznanego w ocenie badacza za spowodowane wszczęciem stymulatora (a poza tym brak innych nieprawidłowości kardiologicznych), wówczas można zakwalifikować do udziału w badaniu wg decyzji monitora medycznego

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)

- Ciąża lub karmienie piersią lub planowane poczęcie dziecka w trakcie leczenia w ramach badania i do 180 dni po ostatniej dawce leku

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status ECOG, n (%)	Stadium FIGO, n (%)	Typ raka, n (%)	Odpowiedź radiologiczna na CTH platynami	
ITT	NIR, N=487	62 (32–85)	0: 337 (69.2) 1: 150 (30.8)	III: 318 (65.3) IV: 169 (34.7)	EOC: 388 (79.7) FTC: 65 (13.3) PPC: 34 (7.0)	CR: 337 (69.2) PR: 150 (30.8)
	PBO, N=246	62 (33–88)	0: 174 (70.7) 1: 72 (29.3)	III: 158 (64.2) IV: 88 (35.8)	EOC: 201 (81.7) FTC: 32 (13.0) PPC: 13 (5.3)	CR: 172 (70.0) PR: 74 (30.0)
HRD	NIR, N=247	58 (32–83)	0: 182 (73.7) 1: 65 (26.3)	III: 161 (65.2) IV: 86 (34.8)	EOC: 201 (81.4) FTC: 32 (13.0) PPC: 14 (5.7)	CR: 185 (74.9) PR: 62 (25.1)
	PBO, N=126	58 (33–82)	0: 97 (77.0) 1: 29 (23.0)	III: 78 (61.9) IV: 48 (38.1)	EOC: 105 (83.3) FTC: 13 (10.3) PPC: 8 (6.3)	CR: 93 (73.8) PR: 33 (26.2)

#### Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przepływ chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Zakończe- nie lecze- nia [17.05.2019]	Kontynuacja lecze- nia w momencie DCO		Włączenie do pop. ITT	Włączenie do pop. HRD	Włączenie do pop. bezp.
					17.05.2019	17.11.2021			
NIR		487 (100%)	484 (99,4%)	307 (63,0%)	177 (36,3%)	79 (16,2%)	487 (100%)	245 (50,3%)	484 (99,4%)
PBO	989	246 (100%)	244 (99,2%)	175 (71,1%)	69 (28,0%)	27 (11,0%)	246 (100%)	125 (50,8%)	244 (99,2%)
Ogółem		733 (100%)	728 (99,3%)	482 (65,8%)	246 (33,6%)	98 (13,4%)	733 (100%)	370 (50,5%)	728 (99,3%)

#### Wyniki

##### Analiza skuteczności, NIR vs PBO

Punkt koń- cowy	Podgrupa	Ocena	NIR		PBO		HR (95% CI)
			N	Mediana (9% CI) [mies.]	N	Mediana (9% CI) [mies.]	
Dane z publikacji González-Martín 2019; DCO 17.05.2019: mediana FU 13,8 mies.							
PFS	ITT	BIRC	232/487	13,8	155/246	8,2	<b>0,62 (0,50; 0,76); p &lt; 0,001</b>
PFS	ITT	Ocena bada- cza	487	13,8 (11,3; 14,2)	246	8,2 (7,6; 9,8)	<b>0,63 (0,51; 0,76); p &lt; 0,001</b>
PFS [Mirza 2023]	ITT, FSD	BIRC	150/317		104/158		<b>0,59 (0,46; 0,76)</b>

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)							
PFS [Mirza 2023]	ITT, FSD	Ocena bada- cza	317	13,9	158	8,2	<b>0,62 (0,49; 0,78)</b>
PFS [Mirza 2023]	ITT, ISD	BIRC	82/170		51/88		<b>0,69 (0,48; 0,98)</b>
PFS [Mirza 2023]	ITT, ISD	Ocena bada- cza	170	12,5	88	8,2	<b>0,68 (0,49; 0,94)</b>
PFS	Per-protocol	BIRC	487	13,8 (11,4; 14,9)	246	8,2 (7,1; 8,4)	<b>0,60 (0,49; 0,73); p &lt; 0,001</b>
PFS	HRD	BIRC	247	21,9	126	10,4	<b>0,43 (0,31; 0,59); p &lt; 0,001</b>
PFS [González- Martín 2023]	HRD	Ocena bada- cza	247	21,9	126	11,2	<b>0,46 (0,34; 0,63); p &lt; 0,0001</b>
PFS [Mirza 2023]	HRD, FSD	Ocena bada- cza	160	24,8	83	10,8	<b>0,46 (0,32; 0,64)</b>
PFS [Mirza 2023]	HRD, ISD	Ocena bada- cza	87	19,4	43	12,9	<b>0,54 (0,33; 0,91)</b>
PFS	HRD, BRCAmut [BRCA]	BIRC	152	22,1 (19,3; NO)	71	10,9 (8,0; 19,4)	<b>0,40 (0,27; 0,62); p &lt; 0,001</b>
PFS [Herzog 2023]	HRD, BRCAmut [BRCA]	Ocena bada- cza	152		71		<b>0,40 (0,27; 0,60); p &lt; 0,0001</b>
PFS	HRD, BRCAwt [Non-BRCA]	BIRC	95	19,6 (13,6; NO)	55	8,2 (6,7; 16,8)	<b>0,50 (0,31; 0,83); p = 0,006</b>
PFS [Herzog 2023]	HRD, BRCAwt [Non-BRCA]	Ocena bada- cza	95		55		<b>0,60 (0,387; 0,95); p = 0,029</b>
PFS	HRP	BIRC	169	8,1 (5,7; 9,4)	80	5,4 (4,0; 7,3)	<b>0,68 (0,49; 0,94); p = 0,0203</b>
PFS [González- Martín 2023]	HRP	Ocena bada- cza	169	8,3	80	5,4	<b>0,62 (0,45; 0,85); p = 0,0025</b>
PFS [Mirza 2023]	HRP, FSD	Ocena bada- cza	108	10,8	54	5,4	<b>0,64 (0,44; 0,95)</b>
PFS [Mirza 2023]	HRP, ISD	Ocena bada- cza	61	6,6	26	5,5	<b>0,56 (0,34; 0,93)</b>
OS	ITT	BIRC	487		246		0,70 (0,44; 1,11)
			24-mies. OS: 84%		24-mies. OS: 77%		
OS	HRD	BIRC	247		126		0,61 (0,27; 1,39)
			24-mies. OS: 91%		24-mies. OS: 85%		
OS	HRP	BIRC	169		80		<b>0,51 (0,27; 0,97)</b>
			24-mies. OS: 81%		24-mies. OS: 59%		
TFST	ITT	BIRC	487	18,6 (15,8; 24,7)	246	12,0 (10,3; 13,9)	<b>0,65 (0,52; 0,80)</b>

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)							
TFST	HRD	BIRC	247	NO (24,7; NO)	126	13,7 (11,6; 19,3)	<b>0,46 (0,33; 0,64)</b>
TFST	HRP	BIRC	169	11,6 (9,7; 14,2)	80	7,9 (6,6; 10,4)	<b>0,64 (0,46; 0,90)</b>
PFS2	ITT	BIRC	487		246		0,81 (0,58; 1,14)
PFS2	HRD	BIRC	247		126		0,84 (0,49; 1,45)
PFS2	HRP	BIRC	169		80		<b>0,56 (0,34; 0,91)</b>
<b>Dane z González-Martín 2023; zaktualizowana analiza, FU dla PFS 3,5 lat, DCO 17.11.2021</b>							
PFS [Mirza 2023]	ITT	BIRC	487	13,8	246	8,2	<b>0,64 (0,53; 0,77)</b>
			332/487	13,8	199/246	8,2	
PFS	ITT	Ocena badacza	1-roczone PFS: 54% 2-letnie PFS: 36% 3-letnie PFS: 29% 4-letnie PFS: 24%		1-roczone PFS: 39% 2-letnie PFS: 22% 3-letnie PFS: 18% 4-letnie PFS: 14%		<b>0,66 (0,56; 0,79); p &lt; 0,0001</b>
PFS	ITT, FSD	Ocena badacza	214/317		131/158		<b>0,66 (0,53; 0,82)</b>
PFS	ITT, ISD	Ocena badacza	118/170		68/88		<b>0,71 (0,53; 0,97)</b>
PFS [Mirza 2023]	HRD	BIRC	247	24,2	126	11,2	<b>0,48 (0,36; 0,63)</b>
			247	24,5	126	11,2	
PFS	HRD	Ocena badacza	1-roczone PFS: 70% 2-letnie PFS: 51% 3-letnie PFS: 44% 4-letnie PFS: 38%		1-roczone PFS: 47% 2-letnie PFS: 29% 3-letnie PFS: 23% 4-letnie PFS: 17%		<b>0,52 (0,40; 0,6,8); p &lt; 0,0001</b>
PFS [Mirza 2023]	HRD-proficient	BIRC	169	8,3	80	5,4	<b>0,62 (0,46; 0,84)</b>
PFS	HRD-proficient	Ocena badacza	169	8,4	80	5,4	<b>0,65 (0,49; 0,87); p = 0,0038</b>
PFS	HRD-deficient, BRCAmut [BRCA]	Ocena badacza	152	31,5	71	11,5	<b>0,45 (0,32; 0,64)</b>
PFS	HRD-deficient, BRCAwt [Non-BRCA]	Ocena badacza	95	19,4	55	10,4	<b>0,66 (0,44; 1,00)</b>
PFS	HRD-proficient	Ocena badacza	169	8,4	80	5,4	<b>0,65 (0,49; 0,87)</b>
OS	W momencie zakończenia zbierania danych wyniki dla oceny OS pozostawały niedojrzałe, odsetek zgonów wynosił 30,8% dla populacji HRD i 41,2% dla całej populacji ITT. Wstępnie określona ostateczna analiza dla PRIMA zostanie przeprowadzona, gdy dane dotyczące OS osiągną dojrzałość (60,0% zgonów) dla całej populacji.						

**Analiza bezpieczeństwa, NIR (N = 484) vs PBO (N = 244)**

NIR, N = 484

PBO, N = 244

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)

Dane z publikacji González-Martín 2019; DCO 17.05.2019: mediana FU 13,8 mies.	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia
≥1 TEAE, n (%)	478 (98,8%)	341 (70,5%)	224 (91,8%)	46 (18,9%)
TEAE związane z leczeniem	466 (96,3%)	316 (65,3%)	168 (68,9%)	16 (6,6%)
SAEs	156 (32,2%)		32 (13,1%)	
SAEs związane z leczeniem	118 (24,4%)		6 (2,5%)	
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	385 (79,5%)		44 (18,0%)	
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	343 (70,9%)		20 (8,2%)	
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	58 (12,0%)		6 (2,5%)	
TEAEs prowadzące do zgonu	2 (0,4%)		1 (0,4%)	
Niedokrwistość	307 (63,4%)	150 (31,0%)	43 (17,6%)	4 (1,6%)
Mdłości	278 (57,4%)	6 (1,2%)	67 (27,5%)	2 (0,8%)
Trombocytopenia	222 (45,9%)	139 (28,7%)	9 (3,7%)	1 (0,4%)
Zaparcie	189 (39,0%)	1 (0,2%)	46 (18,9%)	0
Zmęczenie	168 (34,7%)	9 (1,9%)	72 (29,5%)	1 (0,4%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	133 (27,5%)	63 (13,0%)	3 (1,2%)	0
Neutropenia	128 (26,4%)	62 (12,8%)	16 (6,6%)	3 (1,2%)
Ból głowy	126 (26,0%)	2 (0,4%)	36 (14,8%)	0
Bezsenna	119 (24,6%)	4 (0,8%)	35 (14,3%)	1 (0,4%)
Wymioty	108 (22,3%)	4 (0,8%)	29 (11,9%)	2 (0,8%)
Ból brzucha	106 (21,9%)	7 (1,4%)	75 (30,7%)	1 (0,4%)
Zmniejszony apetyt	92 (19,0%)	3 (0,6%)	20 (8,2%)	0
Biegunka	91 (18,8%)	3 (0,6%)	55 (22,5%)	1 (0,4%)
Duszność	88 (18,2%)	2 (0,4%)	30 (12,3%)	2 (0,8%)
Ból stawów	85 (17,6%)	2 (0,4%)	47 (19,3%)	0
Zmniejszona liczba neutrofilii	82 (16,9%)	37 (7,6%)	5 (2,0%)	0
Nadciśnienie	82 (16,9%)	29 (6,0%)	17 (7,0%)	3 (1,2%)
Astenia	78 (16,1%)	4 (0,8%)	31 (12,7%)	2 (0,8%)
Zmniejszona liczba białych krwinek	74 (15,3%)	12 (2,5%)	8 (3,3%)	0
Kaszel	74 (15,3%)	0	35 (14,3%)	1 (0,4%)
Zawroty głowy	71 (14,7%)	0	26 (10,7%)	1 (0,4%)
Ból pleców	64 (13,2%)	0	24 (9,8%)	0
Leukopenia	57 (11,8%)	10 (2,1%)	13 (5,3%)	0
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	55 (11,4%)	1 (0,2%)	10 (4,1%)	0

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)				
Uderzenie gorąca	54 (11,2%)	1 (0,2%)	20 (8,2%)	0
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	49 (10,1%)	0	25 (10,2%)	0
Wzdęcie brzucha	32 (6,6%)	0	30 (12,3%)	0
<b>Hematologiczne TEAEs u pacjentów otrzymujących stałą (FSD, <i>fixed</i>) vs indywidualnie dopasowaną (ISD, <i>individualized</i>) dawkę NIR, dane z publikacji González-Martín 2019</b>	<b>NIR</b>		<b>PBO</b>	
	<b>Dawka FSD, N=315</b>	<b>Dawka ISD, N=169</b>	<b>Dawka FSD, N=158</b>	<b>Dawka ISD, N=86</b>
Niedokrwistość	223 (70,8%)	84 (49,7%)	19 (12,0%)	24 (27,9%)
Trombocytopenia	165 (52,4%)	57 (33,7%)	6 (3,8%)	3 (3,5%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	95 (30,2%)	38 (22,5%)	2 (1,3%)	1 (1,2%)
Neutropenia	87 (27,6%)	41 (24,3%)	10 (6,3%)	6 (7,0%)
Zmniejszona liczba neutrofilii	61 (19,4%)	21 (12,4%)	3 (1,9%)	2 (2,3%)
Zmniejszone stężenie hemoglobiny	4 (1,3%)	1 (0,6%)	0	0
Gorączka neutropeniczna	3 (1,0%)	1 (0,6%)	0	0
Zespół mielodysplastyczny	1 (0,3%)	0	0	0
Pancytopenia	1 (0,3%)	0	0	0
Posocznica neutropeniczna	0	1 (0,6%)	0	0
Trombocytopenia ≥3 stopnia	114 (36,2%)	25 (14,8%)	0	1 (1,2%)
Niedokrwistość ≥3 stopnia	112 (35,6%)	38 (22,5%)	3 (1,9%)	1 (1,2%)
Zmniejszona liczba płytek krwi ≥3 stopnia	51 (16,2%)	12 (7,1%)	0	0
Neutropenia ≥3 stopnia	46 (14,6%)	16 (9,5%)	2 (1,3%)	1 (1,2%)
Zmniejszona liczba neutrofilii ≥3 stopnia	28 (8,9%)	9 (5,3%)	0	0
Gorączka neutropeniczna ≥3 stopnia	3 (1,0%)	1 (0,6%)	0	0
Zespół mielodysplastyczny ≥3 stopnia	1 (0,3%)	0	0	0
Pancytopenia ≥3 stopnia	1 (0,3%)	0	0	0
Posocznica neutropeniczna ≥3 stopnia	0	1 (0,6%)	0	0
<b>Dane z González-Martín 2023; zaktualizowana analiza, FU dla PFS 3,5 lat, DCO 17.11.2021</b>	<b>NIR</b>		<b>PBO</b>	
	<b>Ogółem, N=484</b>	<b>Dawka FSD, N=315</b>	<b>Dawka ISD, N=169</b>	<b>Ogółem, N=244</b>
≥1 TEAE, n (%)	479 (99,0%)	313 (99,4%)	166 (98,2%)	229 (93,9%)
▪ ≥3 stopnia	353 (72,9%)	247 (78,4%)	106 (62,7%)	56 (23,0%)
▪ ≥4 stopnia	146 (30,2%)	119 (37,8%)	27 (16,0%)	7 (2,9%)
TEAE związane z leczeniem (TRAEs)	467 (96,5%)	307 (97,5%)	160 (94,7%)	175 (71,7%)
▪ ≥3 stopnia	321 (66,3%)	230 (73,0%)	91 (53,8%)	21 (8,6%)
▪ ≥4 stopnia	143 (29,5%)	117 (37,1%)	26 (15,4%)	2 (0,8%)

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)

SAEs	186 (38,4%)	130 (41,3%)	56 (33,1%)	39 (16,0%)
SAEs związane z leczeniem	129 (26,7%)	89 (28,3%)	40 (23,7%)	8 (3,3%)
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	389 (80,4%)	266 (84,4%)	123 (72,8%)	51 (20,9%)
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	347 (71,7%)	241 (76,5%)	106 (62,7%)	23 (9,4%)
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	67 (13,8%)	41 (13,0%)	26 (15,4%)	7 (2,9%)
TEAEs prowadzące do zgonu	5 (1,0%)	3 (1,0%)	2 (1,2%)	2 (0,8%)
Trombocytopenia	325 (67,1%)	233 (74,0%)	92 (54,4%)	12 (4,9%)
▪ ≥3 stopnia	192 (39,7%)	155 (49,2%)	37 (21,9%)	1 (0,4%)
▪ ≥4 stopnia	130 (26,9%)	111 (35,2%)	19 (11,2%)	1 (0,4%)
Niedokrwistość	315 (65,1%)	227 (72,1%)	88 (52,1%)	48 (19,7%)
▪ ≥3 stopnia	153 (31,6%)	114 (36,2%)	39 (23,1%)	5 (2,0%)
▪ ≥4 stopnia	3 (0,6%)	2 (0,6%)	1 (0,6%)	0
Nudności	282 (58,3%)	189 (60,0%)	93 (55,0%)	73 (29,9%)
▪ ≥3 stopnia	6 (1,2%)	4 (1,3%)	2 (1,2%)	2 (0,8%)
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Neutropenia	209 (43,2%)	149 (47,3%)	60 (35,5%)	19 (7,8%)
▪ ≥3 stopnia	103 (21,3%)	78 (24,8%)	25 (14,8%)	4 (1,6%)
▪ ≥4 stopnia	36 (7,4%)	28 (8,9%)	8 (4,7%)	1 (0,4%)
Zaparcia	202 (41,7%)	144 (45,7%)	58 (34,3%)	52 (21,3%)
▪ ≥3 stopnia	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Zmęczenie	177 (36,6%)	119 (37,8%)	58 (34,3%)	76 (31,1%)
▪ ≥3 stopnia	11 (2,3%)	7 (2,2%)	4 (2,4%)	1 (0,4%)
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Ból głowy	133 (27,5%)	94 (29,8%)	39 (23,1%)	41 (16,8%)
▪ ≥3 stopnia	2 (0,4%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Bezsenna	124 (25,6%)	86 (27,3%)	38 (22,5%)	37 (15,2%)
▪ ≥3 stopnia	5 (1,0%)	5 (1,6%)	0	1 (0,4%)
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Ból brzucha	119 (24,6%)	82 (26,0%)	37 (21,9%)	79 (32,4%)
▪ ≥3 stopnia	10 (2,1%)	5 (1,6%)	5 (3,0%)	1 (0,4%)
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Wymioty	118 (24,4%)	82 (26,0%)	36 (21,3%)	32 (13,1%)

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024)

▪ ≥3 stopnia	4 (0,8%)	4 (1,3%)	0	2 (0,8%)
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Ból stawów	100 (20,7%)	66 (21,0%)	34 (20,1%)	62 (25,4%)
▪ ≥3 stopnia	3 (0,6%)	3 (1,0%)	0	0
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Nadciśnienie tętnicze	99 (20,5%)	70 (22,2%)	29 (17,2%)	22 (9,0%)
▪ ≥3 stopnia	35 (7,2%)	26 (8,3%)	9 (5,3%)	5 (2,0%)
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0
Biegunka	95 (19,6%)	69 (21,9%)	26 (15,4%)	60 (24,6%)
▪ ≥3 stopnia	4 (0,8%)	1 (0,3%)	3 (1,8%)	1 (0,4%)
▪ ≥4 stopnia	0	0	0	0

#### Uwagi

- Randomizacja – centralna, w stosunku 2:1, generowana komputerowo, za pomocą IWRT (z ang. *interactive web-response technology*), przeprowadzona w ciągu 12 tygodni po ukończeniu ostatniej dawki CTH opartej na platynach; czynniki stratyfikacji:
  - odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynach (CR lub PR);
  - otrzymanie chemioterapii neoadjuwantowej (tak lub nie);
  - status HRD nowotworu (zaburzenia [*deficient*], bez zaburzeń [*proficient*], nieokreślony [*not determined*]).
- Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo o identycznym wyglądzie
- Protokół, poprawki i inna istotna dokumentacja badania zostały sprawdzone i zatwierdzone przez instytucjonalną/krajową komisję odwoławczą lub niezależną komisję etyczną w każdym ośrodku/kraju badania. Niezależny komitet monitorujący dane przedstawił zalecenia dotyczące kontynuacji lub zakończenia badania w oparciu o systematyczny przegląd danych dotyczących bezpieczeństwa. Powołano zaślepioną niezależną centralną komisję ds. przeglądu (BICR) w celu przeglądu danych dotyczących odpowiedzi na leczenie i zapewnienia obiektywnej, bezstronnej, niezależnej oceny, w której określono punkty końcowe skuteczności w oparciu o odpowiednie dane radiologiczne i kliniczne z badania. Badanie zostało zaprojektowane dzięki współpracy Europejskiej Sieci Grup Badań Ginekologicznych Onkologicznych (ENGOT), naukowców akademickich ze Stanów Zjednoczonych i Kanady oraz sponsora badania, TESARO: firmy A GSK. Badanie przeprowadzono według modelu C ENGOT.
- W pierwotnym protokole badania PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 włączenie ograniczało się do pacjentów w niedoborem/mutacją w genach HRD [*deficient*]; w tym czasie do badania włączono 44 pacjentów. W 1 zmianie protokołu (01.12.2016) usunięto kryteria dotyczące biomarkerów i dodano status HRD jako czynnik stratyfikacji podczas randomizacji.
- Status genów BRCA i HRD oceniano centralnie podczas skryningu za pomocą testu myChoice® HRD test (Myriad Genetics, Inc., Salt Lake City, UT). Do przeprowadzenia scentralizowanych testów HRD wymagane były utrwalone w formalinie i zatonione w parafinie próbki nowotworu (archiwalne lub świeże).
- Ocena guza wykonywana wg kryteriów RECIST v1.1 za pomocą CT lub MRI przez cały okres badania aż do progresji choroby potwierdzonej przez BIRC. Jeśli pacjent zakończył leczenie przedwcześnie z innego powodu niż PD lub zgon, wycofanie zgody lub utrata z obserwacji, obserwacja guza była kontynuowana. Wszystkich pacjentów obserwowano też pod kątem przeżycia całkowitego (OS) i innych drugorzędowych punktów końcowych.
- Zmiana protokołu 16.11.2017 r.: w celu uwzględnienia ISD w oparciu o wyjściowe BW (masa ciała) i PC (liczba płytek krwi). Pacjentki z wyjściową masą ciała ≥77 kg i PC ≥150000/μl przydzielono do dawki początkowej 300 mg raz na dobę. Pacjentki z wyjściową masą ciała <77 kg lub wyjściową PC <150000/μl (niska W/P) przydzielono do dawki początkowej 200 mg raz na dobę. W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosiła 200 mg/dobę, możliwe było zwiększenie dawki do 300 mg/dobę, jeśli w ciągu pierwszych dwóch cykli leczenia nie było konieczności czasowego przerwania lub

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 (NCT02655016; publikacja *González-Martín 2019, O’Cearbhaill 2022, González-Martín 2023, Herzog 2023, Mirza 2023, Pothuri 2024, Graybill 2024, Valabrega 2024, Kamrava 2024, Vulsteke 2024*)

trwałego zaprzestania leczenia.

Spośród 733 pacjentów, 475 (64,8%) zostało randomizowanych przed zmianą protokołu z 16.11.2017 r. i przydzielono ich do grupy otrzymującej FSD w dawce 300 mg raz na dobę, a 258 (35,2%) pacjentów zostało randomizowanych po zmianie i przydzielono ich do grupy otrzymującej ISD w dawce 200 lub 300 mg raz na dobę.

- W Charakterystyce Produktu Leczniczego dla niraparybu zalecane jest dawkowanie zależne od masy ciała i liczby płytek krwi, czyli wyniki zgodne z zalecanym dawkowaniem prezentuje podgrupa ISD (*individualized*).
- Źródła danych:
  - Publikacja *González-Martín 2019* – główna publikacja, wyniki dla odcięcia danych 17.05.2019
  - Publikacja *O’Cearbhaill 2022* – analiza *post-hoc* – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu operacji cytotredukcji i pooperacyjnego stanu choroby resztkowej; DCO 17.05.2019
  - Publikacja *González-Martín 2023* – zaktualizowana analiza dla okresu obserwacji dla PFS 3,5 lat, wyniki dla odcięcia danych 17.11.2021; zaktualizowana analiza umożliwiła także dłuższą obserwację pacjentów, którzy otrzymali zindywidualizowaną dawkę początkową, która została wprowadzona w zmianie protokołu z 27.11.2017, około 16 miesięcy od rozpoczęcia badania
  - Publikacja *Herzog 2023* – dodatkowa analiza – porównanie oceny PFS wykonywanej przez zaślepioną, niezależną komisję centralną (BIRC) vs przez badacza (*investigator-assessed*); DCO 17.05.2019
  - Publikacja *Mirza 2023* – wyniki oceny bezpieczeństwa i skuteczności zindywidualizowanej dawki NIR (na podst. masy ciała i liczby płytek krwi); DCO 17.05.2019
  - Publikacja *Pothuri 2024* – analiza HRQoL – na podstawie skal i kwestionariuszy EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28, FOSI, EQ-5D-5L; DCO 17.05.2019
  - Publikacja *Valabrega 2024* – analiza *post-hoc* – wyniki w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku włączonych chorych (<65 lat i ≥65 lat); DCO 17.05.2019
  - Publikacja *Graybill 2024* – dodatkowa analiza *post-hoc* mająca na celu ocenę wpływu wielu czynników predykcyjnych na wyniki oceny PFS; DCO 17.11.2021
  - Publikacja *Kamrava 2024* – analiza *ad hoc* – ocena wzorców początkowej wznowy u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika z brakiem dowodów obecności choroby po chemioterapii pierwszoliniowej; DCO 17.11.2021
  - Publikacja *Vulsteke 2024* – analiza tolerancji i bezpieczeństwa zindywidualizowanej dawki NIR; DCO 17.11.2021, mediana FU 3,5 lat

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.10.4 Badanie PRIME

Tabela 217. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PRIME.

PRIME (NCT03709316; publikacja Li 2023)						
Metodyka						
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym					
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne					
<b>Skala Jadad</b>	5/5 (R2;B2;W1)		<b>Klasyfikacja AOT-MIT</b>		IIA	
<b>Liczba ośrodków</b>	29 ośrodków w Chinach		<b>Sponsor</b>		Zai Lab (Shanghai) Co, Ltd	
<b>Okres obserwacji</b>	DCO 30.09.2021: mediana okresu obserwacji dla PFS wyniosła 27,5 mies. (95% CI: 25,3; 27,6) w grupie NIR i 27,6 mies. (95% CI: 24,9; 30,3) w PBO.					
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	Poniżej przedstawiono wielkość próby i założenie mocy statystycznej na potrzeby porównania leczenia podtrzymującego niraparybem z placebo w badaniu PRIME, w tym liczbę pacjentów i liczbę zdarzeń niezbędnych do uzyskania $\geq 90\%$ mocy w przypadku chorych z HRD i populacji ITT z zakładaną medianą PFS.					
	Grupa	N ogółem (2:1)	Liczba zdarzeń	HR Mediana PFS (NIR vs PBO)	Moc statystyczna	Dwustronny poziom istotności alfa
	ITT	381 (254:127)	246	HR = 0,65 10,8 vs 7,0 mies.	90%	0,05
<b>Analiza statystyczna</b>	Zaplanowano, że do badania włączonych będzie $\geq 20\%$ pacjentek z wariantami BRCA linii zarodkowej. Główną analizę skuteczności zaplanowano przeprowadzić po wystąpieniu 246 zdarzeń PFS lub 30 września 2021 r., którekolwiek wystąpi wcześniej.					
	Zastosowano metodę hierarchicznego testowania do oceny PFS i TFST w populacji ITT. PFS analizowano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank, stosując czynniki stratyfikacji z randomizacji. Do obliczenia HR (niraparyb vs placebo) i jego 95% CI zastosowano stratyfikowany model proporcjonalnego hazardu Coxa, w warstwach randomizacji, z grupą leczoną jako jedyną kowariatą. Założenie o proporcjonalnym hazardzie zweryfikowano graficznie za pomocą wykresów log-log (czasy zdarzeń) w funkcji log (czas). Funkcję PFS oszacowano metodą Kaplana-Meiera. Wszystkie dodatkowe punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano przy użyciu metod podobnych do pierwotnej analizy skuteczności. Biorąc pod uwagę wielu nieokreślonych pacjentów ( <i>indeterminate</i> ) pod względem HRD, analizy podgrup post-hoc przeprowadzono oddzielnie dla nich i pacjentów biegłych w rekombinacji homologicznej (HRp), którzy stanowili 1 podgrupę w planie analizy statystycznej (SAP). Podobnie przeprowadzono analizę podgrup post-hoc dla pacjentów z suboptymalnym wynikiem cytoredukcja odroczonej, których połączono z pacjentami, u których brak było wyników leczenia chirurgicznego, jako 1. podgrupę w SAP. Wszystkie inne raportowane analizy podgrup zostały wstępnie określone w SAP. Nie przeprowadzono wielokrotnych testów z dopasowaniem dla analiz podgrup.					
	Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.					
	Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali $\geq 1$ dawkę leku. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą oprogramowania SAS w wersji 9.4 lub nowszej (SAS Institute). O ile nie wskazano inaczej, podaje się PFS oceniany przez BICR.					
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b>					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS oceniane przez zaślepioną niezależną komisję centralną (BIRC, z ang. <i>Blinded Independent Central Review</i>) w populacji ITT</li> </ul>					
<b>Rubrica (rukaparyb)</b>	<b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b>					
	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny					



**PRIME (NCT03709316; publikacja Li 2023)**

- Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza (PFS, z ang. *investigator-assessed progression-free survival*) wg RECIST v1.1
- Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)
- Czas do pierwszej następnej terapii nowotworowej (TFST, z ang. *time to first subsequent anticancer therapy*)
- Bezpieczeństwo

**Interwencja i komparatory**

- **NIR** – 200 mg QD (raz dziennie) (2 kapsułki po 100 mg) u pacjentek o masie ciała <77 kg i/lub liczbie płytek krwi <150 × 10<sup>3</sup>/μl; pozostałe 300 mg QD (3 kapsułki po 100 mg)
- **PBO** – placebo doustnie, dopasowane do NIR

Obie interwencje podawane w 28-dniowym cyklu przez 36 miesięcy lub do czasu wystąpienia PD, zgonu, nieakceptowalnej toksyczności, wycofania z badania, utraty z obserwacji, którekolwiek wystąpiło pierwsze.

Po 3 latach leczenia badacz może omówić z pacjentem, czy należy przerwać leczenie w zależności od stanu pacjenta (np. braku lub obecności zmian nowotworowych, tolerancji pacjenta na AEs).

**Modyfikacja dawki**

W przypadku AEs wynikających z leczenia dawkę leku można modyfikować zgodnie kryteriami określonymi w protokole, czasowo wstrzymać podawanie leku (nie dłużej niż na 28 dni) lub zmniejszyć dawkę leku:

- W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosi 300 mg raz na dobę, dopuszczalne będzie zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę, a następnie do 100 mg raz na dobę; dalsze zmniejszanie dawki nie będzie dozwolone, chyba że badacz uzna, że pacjenci odniosą korzyść z kontynuowania leczenia lub dalszego zmniejszenia dawki i uzyska zgodę monitora
- W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosi 200 mg raz na dobę, dopuszczalne będzie zmniejszenie dawki do 100 mg raz na dobę; dalsze zmniejszanie dawki nie będzie dozwolone, chyba że badacz uzna, że pacjenci odniosą korzyść z kontynuowania leczenia lub dalszego zmniejszenia dawki i uzyska zgodę monitora

**Etapy redukcji dawki NIR**

Dawka startowa	300 mg QD	200 mg QD
Dawka startowa	300 mg QD	200 mg QD <sup>1</sup>
Poziom dawki:-1	200 mg QD <sup>3</sup>	100 mg QD <sup>2,3</sup>
Poziom dawki:-2	100 mg QD <sup>2,3</sup>	Nie dotyczy

1 W przypadku pacjentów, których dawka początkowa wynosi 200 mg, dopuszczalne będzie zwiększenie dawki do 300 mg, jeśli w pierwszych dwóch cyklach leczenia nie nastąpi przerwanie lub zmniejszenie dawki spowodowane działaniami niepożądanymi;

2 Jeżeli przy dawce 100 mg wystąpią działania niepożądane wymagające modyfikacji dawki, należy je przerwać, chyba że badacz uzna, że kontynuacja leczenia lub dalsze zmniejszenie dawki dla pacjentów odniesie korzyści i należy uzyskać zgodę monitora;

3 Po zmniejszeniu dawki badanego leku z 200 mg na dobę do 100 mg na dobę, można rozważyć zwiększenie dawki z powrotem do 200 mg na dobę, jeśli jest ona dobrze tolerowana przez co najmniej jeden cykl leczenia. Po zmniejszeniu dawki badanego leku z dawki początkowej wynoszącej 300 mg na dobę do 200 mg na dobę, można rozważyć zwiększenie dawki z powrotem do 300 mg na dobę, jeśli będzie ona dobrze tolerowana przez co najmniej dwa cykle leczenia.

Leczenie można czasowo przerwać u pacjentów, u których wystąpiło AEs, ale u pacjentów, u których przerwa trwała dłużej niż 28 kolejnych dni, należy trwale zakończyć leczenie, chyba że badacz i sponsor wspólnie dokonają oceny i uznają, że kontynuacja leczenia przyniesie korzyści dla pacjenta, i wówczas lek może zostać wznowiony. Obejmuje to między innymi następujące przypadki: np. pacjent przerywa leczenie lekiem z powodu AEs na nie dłużej niż 28 dni, ale badacz pragnie dalej obserwować różne parametry pacjenta ze względów bezpieczeństwa, co skutkuje ostateczną przerwą trwającą dłużej niż 28 dni; lub pacjent, który przerywa leczenie z powodu AEs na okres nie dłuższy niż 28 dni, ale nie ma możliwości uzyskania leku badanego z powodu siły wyższej (takiej jak pandemia COVID-19 lub klęska żywiołowa). Pacjent nie jest w stanie dokończyć wizyty kontrolnej z powodu siły wyższej (takiej jak pandemia COVID-19 lub klęska żywiołowa), skutkującej niemożnością dostarczenia leku i wstrzymaniem podawania leku na okres dłuższy niż 28 dni. Jeśli nie ma dowodów na progresji choroby, badacz i sponsor wspólnie dokonają oceny i uznają, że kontynuacja leczenia może odnieść korzyść dla pacjenta, wówczas leczenie objęte badaniem można wznowić.

**Kryteria zakończenia badania**

- AEs

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**PRIME (NCT03709316; publikacja Li 2023)**

- wystąpienie jakichkolwiek AEs stopnia 3 lub 4 wg CTCAE, które nie ustąpiły do stopnia  $\leq 1$  wg CTCAE w ciągu 4 tygodni (28 dni) (chyba że w ocenie badacza pacjent może nadal odnosić korzyści z kontynuowania leczenia i uzyskać zgodę od monitora medycznego)
- zmniejszenie dawki leku z powodu AEs, a AEs stopnia 3-4 wg CTCAE związane z leczeniem w dalszym ciągu nawracają po zastosowaniu dawki minimalnej (100 mg QD), badacz powinien skonsultować się ze sponsorem, czy przerwać leczenie, w zależności od stanu pacjentów
- małopłytkowość, która nie powraca do wartości  $>100 \times 10^9/l$  w ciągu 4 tygodni (28 dni) po czasowym wstrzymaniu leczenia, należy zakończyć leczenie
- PD wg kryteriów RECIST v1.1
- Ryzyko dla pacjenta według oceny badacza lub sponsora
- Poważne nieprzestrzeganie protokołu w ocenie badacza lub sponsora
- Decyzja pacjenta
- Zajście w ciążę

Z wyjątkiem wycofania zgody, zgonu i utraty z obserwacji pacjentów, wyżej wymienieni pacjenci, którzy zaprzestaną leczenia, będą nadal poddawani ocenom kontrolnym (takim jak PFS, CFI, TFST i OS). Ocena guza kontynuowana była zgodnie z planem do momentu PD lub rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.

**Populacja****Kryteria włączenia**

- Wiek  $\geq 18$  lat
- Histologicznie potwierdzony surowiczy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowiczy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC) (brak ograniczeń histologicznych dla pacjentek z mutacją BRCA w linii zarodkowej)
- Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV
- Kryteria chirurgiczne:
  - Pacjentki po cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcji odroczonej w zależności od wyniku (optymalny- guz resztkowy  $\leq 1$  cm; suboptymalny – guz resztkowy  $>1$  cm)
  - pacjentki w stadium III: próba zadowalającej cytoredukcja (cytoredukcja pierwotna lub cytoredukcja odroczonej); pacjentki w stadium IV: wykonany zabieg cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcja odroczonej
- Kryteria dotyczące wcześniejszej chemioterapii (CTH):
  - chemioterapia dootrzewnowa (*intrapertoneal*) dozwolona
  - ukończenie  $\geq 6$  i  $\leq 9$  cykli chemioterapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)
  - $\geq 2$  pooperacyjne cykle terapii opartej na platynie po cytoredukcji odroczonej i otrzymanie łącznie  $\geq 6$  i  $\leq 9$  cykli chemioterapii przed i po operacji (preferowana karboplatyna, ale cisplatyna też dopuszczalna, a nedaplatyna akceptowalna u pacjentów z alergią lub nietolerancją karboplatyny lub cisplatyny w wywiadzie)
  - Uzyskanie CR lub PR na leczenie CTH opartej na platynach w ocenie badacza po  $\geq 3$  cyklach terapii
  - Stężenie CA-125 w zakresie normy lub zmniejszenie stężenia CA-125 o  $>90\%$  w trakcie pierwszoliniowej terapii, stabilne przez  $\geq 7$  dni (brak wzrostu stężenia o  $>15\%$  od ukończenia CTH)
  - Randomizacja w ciągu 12 tygodni od 1. dnia ostatniego cyklu CTH
- Ustąpienie niekorzystnych efektów wcześniejszej CTH do  $\leq 1$  stopnia nasilenia wg CTCAE lub poziomu wyjściowego, z wyjątkiem objawowo stabilnej neuropatii czuciowej lub łysienia o nasileniu  $\leq 2$  stopnia
- Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE
- Adekwatna czynność narządów wewnętrznych
  - Czynność szpiku kostnego
    - ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
    - Płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
    - Hemoglobina  $\geq 10$  g/dl
  - Czynność wątroby

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIME (NCT03709316; publikacja *Li* 2023)

- AST i ALT  $\leq 2,5 \times$  GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas  $\leq 5 \times$  GGN
  - Całkowita bilirubina  $\leq 1,5 \times$  GGN; lub bilirubina bezpośrednia  $\leq 1 \times$  GGN
  - Czynność nerek
    - Kreatynina w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN, lub CrCl  $\geq 60$  ml/min obliczony przy użyciu wzoru Cockcrofta-Gaulta
  - Stan sprawności ECOG 0-1
  - Zgoda na pobranie próbki krwi celem oceny obecności mutacji zarodkowej (*germline*) BRCA (status mutacji musi być znany przed procesem randomizacji)
  - Ujemny wynik testu ciążyowego z surowicy krwi oraz wyrazić chęć stosowania skutecznej antykoncepcji lub zgodzić się na powstrzymanie się od działań, które mogłyby skutkować zajściem w ciążę od początku badania do jego zakończenia oraz w ciągu 3 miesięcy od ostatniego podania leku. Do badania mogą zostać włączone pacjentki niezdolne do zajścia w ciążę, zdef. w następujący sposób:
    - Pacjentki po chirurgicznej operacji antykoncepcyjnej (np. po histerektomii, obustronnym wycięciu jajników lub obustronnej resekcji jajowodów)
    - Pacjentki w wieku  $\geq 60$  lat
    - Pacjentki w wieku  $\geq 40$  lat i  $< 60$  lat, nie miesiączkujące od  $\geq 12$  miesięcy, u których wyniki badania hormonu folikulotropowego mieszczą się w zakresie referencyjnym dla okresu pomenopauzalnego
  - Zdolność do przyjmowania doustnych leków i przestrzegania protokołu
  - Podpisana zgoda przed wykonaniem jakiegokolwiek oceny związanej z badaniem
- 
- Śluzowe, jasnokomórkowe podtypy nabłonkowego raka jajnika (z wyjątkiem tych niosących mutację BRCA w linii zarodkowej), mięsak lub niezróżnicowany rak jajnika
  - Przebycie  $> 2$  operacji cytoredukcyjnych
  - Przebyte lub planowane leczenie bewacyzumabem w ramach terapii podtrzymującej
    - Pacjenci, którzy otrzymali bewacyzumab w ramach terapii pierwszego rzutu opartej na pochodnych platyny, ale nie mogą otrzymywać bewacyzumabu w leczeniu podtrzymującym, nie są wykluczani z badania, o ile ostatnia dawka bewacyzumabu została przyjęta  $\geq 28$  dni przed podpisaniem zgody na udział w badaniu
  - Znana nadwrażliwość na składniki niraparybu lub jego substancje pomocnicze
  - Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP (w tym niraparybem)
  - Stosowanie terapii będącej w fazie badań w ciągu 4 tygodni lub  $< 5$  okresów półtrwania badanego leku (w zależności który dłuższy) przed pierwszym podaniem leku w aktualnym badaniu
  - Pacjenci z jakąkolwiek znaną niedokrwistością  $\geq 3$ . stopnia, neutropenią lub trombocytopenią będącymi wynikiem wcześniejszej chemioterapii, która utrzymywała się  $> 4$  tygodnie
  - Pacjenci, u których wystąpiła niedokrwistość lub małopłytkowość zależna od transfuzji, w tym:
    - Pacjenci, którzy otrzymali transfuzję krwi (płytek krwi lub czerwonych krwinek) w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku
    - Pacjenci, którzy otrzymywali czynniki stymulujące tworzenie kolonii (np. czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) lub rekombinowaną erytropoetynę) w ciągu 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku
  - Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania
  - Przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, nieleczone lub niekontrolowane (np. nowe lub nasilające się objawy lub oznaki lub niestabilne zapotrzebowanie na steroidy).
    - Badanie potwierdzające brak przerzutów do mózgu nie jest wymagane.
    - Można rozważyć pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego, jeśli otrzymali z tego powodu leczenie definitywne i wykazali klinicznie stabilną chorobę przez  $\geq 28$  dni
  - Duży zabieg chirurgiczny (w ocenie badacza)  $\leq 21$  dni przed pierwszą dawką badanego leku; przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wyleczony i stabilny
  - Paliatywna radioterapia obejmująca  $> 20\%$  szpiku kostnego w ciągu 3 tygodni przed włączeniem do badania
  - Diagnoza lub leczenie z powodu inwazyjnego raka w okresie  $< 5$  lat przed włączeniem do badania
    - do badania mogły zostać włączone pacjentki z wyleczonym rakiem *in situ* szyjki macicy lub dróg moczowych, nieczerniakowy rakiem skóry lub przewodowym rakiem piersi *in situ* (DCIS)

## Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## PRIME (NCT03709316; publikacja Li 2023)

- Rozpoznanie zespołu mielodysplastycznego (MDS) lub ostrej białaczki szpikowej (AML) aktualnie lub w wywiadzie
- Ciężkie lub niekontrolowane choroby, w tym m.in.:
  - Trudne do opanowania nudności i wymioty, niemożność pożyczenia badanego leku oraz wszelkie choroby żołądkowo-jelitowe, które mogą zakłócać wchłanianie i metabolizm leku
  - Zakażenie HIV, aktywne zapalenie wątroby (WZW B, WZW C)
  - Niekontrolowane komorowe zaburzenia rytmu, zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania
  - Niekontrolowane poważne zaburzenie napadowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, żyły głównej górnej lub jakiegokolwiek zespół lub inne zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody
  - Niedobory odporności (dopuszczalne są pacjenci po splenektomii) lub inne choroby, według oceny badaczy, mogą narazić pacjenta na wysokie ryzyko
- Cięża lub karmienie piersią lub planowane poczęcie dziecka w trakcie leczenia w ramach badania

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status HRD, n (%)	Stadium FIGO, n (%)	Typ raka, n (%)	Odpowiedź radiologiczna na CTH platynami	
ITT	NIR, N=255	53 (32-77)	Mutacja: 170 (66,7%) Bez zaburzeń: 60 (23,5%) Nieokreślony: 25 (9,8%)	III: 182 (71,4%) IV: 73 (28,6%)	EOC: 229 (89,8%) FTC: 19 (7,5%) PPC: 7 (2,7%)	CR: 212 (83,1%) PR: 43 (16,9%)
	PBO, N=129	54 (33-77)	Mutacja: 87 (67,4%) Bez zaburzeń: 25 (19,4%) Nieokreślony: 17 (13,2%)	III: 94 (72,9%) IV: 35 (27,1%)	EOC: 117 (90,7%) FTC: 9 (7,0%) PPC: 3 (2,3%)	CR: 103 (79,8%) PR: 26 (20,2%)

## Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeptyw chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzyma- nie lecze- nia	Zakończe- nie lecze- nia	Kontynuacja lecze- nia w momencie DCO	Włączenie do pop. ITT	Włączenie do pop. HRD	Włączenie do pop. bezp.
NIR		255 (100%)	255 (100%)	153 (60,0%)	102 (40,0%)	255 (100%)	170 (66,7%)	255 (100%)
PBO	510	129 (100%)	129 (100%)	100 (77,5%)	29 (22,5%)	129 (100%)	87 (67,4%)	129 (100%)
Ogółem		384 (100%)	384 (100%)	253 (65,9%)	131 (34,1%)	384 (100%)	257 (66,9%)	384 (100%)

## Wyniki

## Analiza skuteczności, NIR vs PBO

Punkt koń- cowy	Podgrupa	Ocena	NIR		PBO		HR (95% CI)
			n/N (%)	Mediana (9% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (9% CI) [mies.]	
PFS	ITT	BIRC	123/255 (48,2%)	24,8 (19,2; NO)	86/129 (66,7%)	8,3 (7,3; 11,1)	<b>0,45 (0,34; 0,60); p &lt; 0,001</b>
PFS	ITT	ocena badacza	123/255 (48,2%)	27,6 (19,4; NO)	92/129 (71,3%)	8,4 (8,2; 12,9)	<b>0,47 (0,36; 0,62); p &lt; 0,001</b>
PFS	HRD	BIRC	75/170 (44,1%)	NO (22,3; NO)	57/87 (65,5%)	11,0 (8,3; 13,8)	<b>0,48 (0,34; 0,68)</b>

## Rubraca (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

PRIME (NCT03709316; publikacja Li 2023)							
PFS	BRCA	BIRC	35/85 (41,2%)	NO (22,3; NO)	25/40 (62,5%)	10,8 (8,2; 19,3)	<b>0,40 (0,23; 0,68)</b>
PFS	Non-BRCA	BIRC	88/170 (51,8%)	19,3 (13,8; NO)	61/89 (68,5%)	8,3 (5,6; 11,2)	<b>0,48 (0,34; 0,67)</b>
PFS	HRD-proficient	BIRC	32/60 (53,3%)	16,6 (11,9; NO)	17/25 (68,0%)	5,5 (2,8; 11,4)	<b>0,41 (0,22; 0,75)</b>
PFS	HRD-indeterminate	BIRC	16/25 (64,0%)	13,8 (8,4; NO)	12/17 (70,6%)	5,4 (2,8; 8,3)	<b>0,36 (0,15; 0,86)</b>
TFST	ITT	BIRC	125/255 (49,0%)	29,2 (22,4; NO)	94/129 (72,9%)	11,9 (8,8; 14,8)	<b>0,45 (0,34; 0,59); p &lt; 0,001</b>
OS	ITT	BIRC	37/255 (14,5%)	NO (NO; NO)	28/129 (21,7%)	NO (NO; NO)	0,63 (0,38; 1,03)
			24-mies. OS: 87,3%		24-mies. OS: 82,7%		
OS	HRD	BIRC	21/170 (12,4%)	NO (NO; NO)	12/87 (13,8%)	NO (NO; NO)	0,88 (0,43; 1,78)
			24-mies. OS: 89,3%		24-mies. OS: 89,6%		

#### Ocena zgodności między badaczami a BIRC w ocenie progresji choroby

Ocena badacza	BIRC			Zgoda
	PD	Non-PD	Brakujące dane	
<b>NIR, N=255</b>				92,9%
PD	114	10	0	
Non-PD	8	120	0	
Brakujące dane	0	0	3	
<b>PBO, N=129</b>				93,7%
PD	85	7	0	
Non-PD	1	34	0	
Brakujące dane	0	0	2	

#### Analiza bezpieczeństwa, NIR (N = 255) vs PBO (N = 129)

	NIR, N = 255		PBO, N = 129	
	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia
≥1 TEAE, n (%)	253 (99,2%)		121 (93,8%)	
TEAE związane z leczeniem	249 (97,6%)	139 (54,5%)	111 (86,0%)	23 (17,8%)
TEAEs ≥3 stopnia związane z leczeniem		125 (49,0%)		9 (7,0%)
SAEs	48 (18,8%)		11 (8,5%)	
SAEs związane z leczeniem	38 (14,9%)		5 (3,9%)	
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	160 (62,7%)		25 (19,4%)	

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**PRIME (NCT03709316; publikacja Li 2023)**

TEAEs prowadzące do redukcji dawki	103 (40,4%)		8 (6,2%)	
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	17 (6,7%)		7 (5,4%)	
TEAEs prowadzące do zgonu	1 (0,4%)		0	
Zmniejszona liczba neutrofilów	167 (65,5%)	44 (17,3%)	51 (39,5%)	2 (1,6%)
Zmniejszenie liczby białych krwinek	166 (65,1%)	17 (6,7%)	48 (37,2%)	1 (0,8%)
Niedokrwistość	146 (57,3%)	46 (18,0%)	34 (26,4%)	2 (1,6%)
Zmniejszona liczba płytek krwi	133 (52,2%)	36 (14,1%)	13 (10,1%)	1 (0,8%)
Mdłości	114 (44,7%)	1 (0,4%)	24 (18,6%)	1 (0,8%)
Zwiększona aktywność aminotransferaz asparaginianowej	97 (38,0%)	1 (0,4%)	25 (19,4%)	0
Zwiększona aktywność aminotransferaz alaninowych	92 (36,1%)	3 (1,2%)	30 (23,3%)	1 (0,8%)
Bezsenna	80 (31,4%)	0	14 (10,9%)	0
Zwiększona aktywność transferazy $\gamma$ -glutamylowej	73 (28,6%)	13 (5,1%)	22 (17,1%)	3 (2,3%)
Zmęczenie	71 (27,8%)	2 (0,8%)	19 (14,7%)	0
Zaparcie	54 (21,2%)	0	11 (8,5%)	0
Wymioty	52 (20,4%)	5 (2,0%)	12 (9,3%)	2 (1,6%)
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	45 (17,6%)	0	5 (3,9%)	0
Wzdęcie brzucha	44 (17,3%)	1 (0,4%)	8 (6,2%)	1 (0,8%)
Nadciśnienie	43 (16,9%)	12 (4,7%)	8 (6,2%)	0
Ból głowy	41 (16,1%)	0	11 (8,5%)	0
Zawroty głowy	40 (15,7%)	0	13 (10,1%)	0
Zmniejszony apetyt	40 (15,7%)	0	3 (2,3%)	0
Palpitacja	38 (14,9%)	0	5 (3,9%)	0
Hiperglikemia	37 (14,5%)	1 (0,4%)	16 (12,4%)	1 (0,8%)
Infekcja górnych dróg oddechowych	35 (13,7%)	1 (0,4%)	19 (14,7%)	2 (1,6%)
Zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej	34 (13,3%)	0	9 (7,0%)	0
Utrata wagi	33 (12,9%)	1 (0,4%)	5 (3,9%)	0
Ból brzucha	32 (12,5%)	0	21 (16,3%)	1 (0,8%)
Hipertriglicydemia	31 (12,2%)	4 (1,6%)	10 (7,8%)	3 (2,3%)
Ból w górnej części brzucha	30 (11,8%)	1 (0,4%)	13 (10,1%)	0
Kaszel	28 (11,0%)	0	11 (8,5%)	0
Choroba przypominająca grypę	27 (10,6%)	0	14 (10,9%)	0
Zaburzenia pigmentacyjne	27 (10,6%)	0	2 (1,6%)	0
Hipercholesterolemia	27 (10,6%)	0	9 (7,0%)	0
Ból stawu	25 (9,8%)	0	21 (16,3%)	0

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**PRIME (NCT03709316; publikacja Li 2023)**

Ból pleców	23 (9,0%)	0	15 (11,6%)	0
Przybranie na wadze	22 (8,6%)	3 (1,2%)	23 (17,8%)	1 (0,8%)
Gorączka	12 (4,7%)	0	13 (10,1%)	0

**Uwagi**

- Randomizacja – centralna, w stosunku 2:1, generowana komputerowo, za pomocą IWRT (z ang. *interactive web-response technology*);  
czynniki stratyfikacji:
  - status wariantu BRCA linii zarodkowej (*germline*) (tak lub nie);
  - status HRD nowotworu (dodatni lub ujemny, w tym nieznan) w teście HRD (BGI Genomics);
  - otrzymanie chemioterapii neoadjuwantowej (tak lub nie);
  - odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynach (CR lub PR).

Algorytm randomizacji został opracowany przez statystyków, którzy nie byli zaangażowani w badanie. Przed randomizacją próbki krwi obwodowej i próbki nowotworu oceniono w laboratorium centralnym pod kątem statusu wariantu BRCA linii zarodkowej (test gBRCA; BGI Genomics) i statusu HRD guza (test HRD).

Pacjenci z wariantami BRCA linii zarodkowej zostali randomizowani natychmiast, ale ci bez wariantów BRCA zostali randomizowani po zidentyfikowaniu ich statusu HRD guza.
- Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo o identycznym wyglądzie

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## 14.10.5 Badanie SOLO1

Tabela 218. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania SOLO1.

SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)						
Metodyka						
<b>Rodzaj badania</b>	Prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym					
<b>Zaślepienie</b>	Podwójne					
<b>Skala Jadad</b>	5/5 (R2;B2;W1)	<b>Klasyfikacja AOT-MiT</b>		IIA		
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe, w 15 krajach		<b>Sponsor</b>	AstraZeneca i Merck		
<b>Okres obserwacji</b>	<p>DCO 17.05.2018: mediana okresu obserwacji 41 mies.: 40,7 mies. (IQR: 34,9; 42,9) dla OLA i 41,2 mies. (IQR: 32,2; 41,6) dla PBO [Moore 2018];</p> <p>DCO 05.05.2020: mediana okresu obserwacji 4,8 lat (IQR: 2,8; 5,3) dla OLA i 5,0 lat (IQR: 2,5; 5,3) dla PBO [Banerjee 2021];</p> <p>DCO 07.03.2022: mediana okresu obserwacji 7 lat: 88,9 mies. (IQR: 85,7; 93,6) dla OLA i 87,4 mies. (IQR: 84,3; 91,7) dla PBO [DiSilvestro 2023]</p>					
Poniżej przedstawiono wielkość próby i założenie mocy statystycznej na potrzeby porównania leczenia podtrzymującego olaparybem z placebo w badaniu SOLO1.						
	Grupa	N ogółem (2:1)	Liczba zdarzeń	HR Mediana PFS dla PBO	Moc statystyczna	Dwustronny poziom istotności alfa
	ITT	344	206	HR = 0,62 13,0 mies.	90%	0,05
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>Oszacowano, że 206 zdarzeń PFS zapewni 90% moc statystyczną do wykazania statystycznie istotnej różnicy w PFS przy dwustronnym poziomie istotności 5%, przy założonym HR równym 0,62, i 8-miesięcznej korzyści przy medianie PFS &gt;13 mies. dla PBO, przy rozkładzie wykładniczym. Wielkość populacji oszacowano na 344 pacjentów (w stosunku 2:1), aby uzyskać 60% dojrzałość danych do analizy PFS. Zakładając nieliniową rekrutację w ciągu 18 miesięcy, oczekuje się, że analiza pierwotna będzie możliwa do przeprowadzenia po wystąpieniu 206 zdarzeń PFS w ocenie badacza w okresie około 36 mies. po włączeniu do badania pierwszego pacjenta.</p> <p>Ze względu na mniejszą częstość występowania oczekiwanych zdarzeń, wprowadzono zmianę protokołu tak, że pierwotną analizę PFS zaplanowano po wystąpieniu 196 zdarzeń (dojrzałość danych ok. 50%) lub gdy ostatni pacjent poddany randomizacji uzyskał 3 lata obserwacji, w zależności co nastąpi wcześniej.</p>					
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>Zastosowano metodę hierarchicznego testowania do oceny PFS w populacji ITT. Następnie w przypadku istotnego wyniku testowano PFS2, a w dalszej kolejności OS. Analizy czasu do pierwszej kolejnej terapii i czasu do drugiej kolejnej terapii nie były testowane dla wielokrotnych porównań.</p> <p>PFS analizowano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank. Pozostałe punkty typu czas do zdarzenia analizowano w ten sam sposób.</p> <p>Analizę skuteczności i jakości życia przeprowadzono w populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.</p> <p>Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę leku.</p>					
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane przez badacza (PFS, z ang. <i>investigator-assessed progression-free survival</i>) wg RECIST v1.1</li> </ul> <p><b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>)</li> </ul>					
<b>Rubrica (rukoparyb)</b>	w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny					



SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

- Czas do progresji wg RECIT, CA-125 lub zgonu
- Czas do pierwszej następnej terapii nowotworowej (TFST, z ang. *time to first subsequent anticancer therapy*)
- Czas do drugiej kolejnej terapii nowotworowej (TSST, z ang. *time to second subsequent anticancer therapy*)
- Czas do zakończenia leczenia lub zgonu (TDT, z ang. *time to study treatment discontinuation or death*)
- Jakość życia – PROs, na podstawie kwestionariusza FACT-O, EQ-5D-5L
- Bezpieczeństwo

#### Interwencja i komparatory

- **OLA** – 300 mg BID (2 razy dziennie) (dawka dobową 600 mg)
- **PBO** – placebo doustnie, dopasowane do OLA

Leczenie kontynuowano do momentu obiektywnej progresji choroby stwierdzonej przez badacza w badaniach obrazowych (wg zmodyfikowanych kryteriów RECIST v.1.1), pod warunkiem, że pacjent odnosił korzyści i nie spełniał żadnych kryteriów przerwania leczenia. Pacjenci, u których po 2 latach nie stwierdzono żadnych objawów choroby, kończyli leczenie, natomiast pacjenci, u których po 2 latach wystąpiła częściowa odpowiedź, mogli w sposób zaślepiony kontynuować otrzymywanie interwencji. W protokole nie podano informacji na temat możliwości zmiany interwencji (*crossover*). Po zakończeniu leczenia w ramach badania, pacjenci mogli otrzymywać leczenie zależne od decyzji badacza.

#### Modyfikacja dawki

##### Etapy redukcji dawki OLA

Dawka startowa	300 mg BID
Poziom dawki: -1	250 mg BID
Poziom dawki: -2	200 mg BID

Wszelkie działania toksyczne zaobserwowane podczas leczenia można złagodzić poprzez czasowe wstrzymanie leczenia, jeśli badacz uzna to za stosowne. W razie potrzeby dopuszczano powtarzające się przerwy w podawaniu leku przez maksymalnie 14 dni za każdym razem (lub do 28 dni po konsultacji z lekarzem prowadzącym badanie). Leczenie przerywano do czasu całkowitego wyzdrowienia pacjenta lub powrotu toksyczności do stopnia  $\leq 1$ . wg CTCAE. Jeżeli toksyczność wystąpiła ponownie po ponownym podaniu leku i jeśli dalsze przerwy w dawkowaniu uznano za niewystarczające do opanowania toksyczności, wówczas rozważano zmniejszenie dawki u pacjenta lub konieczne było trwałe zakończenie leczenia. Po zmniejszeniu dawki badanego leku nie można było jej ponownie zwiększyć, nawet jeśli AE ustąpiło. Leczenie należy przerwać, jeśli wystąpiło jakiegokolwiek AE stopnia 3. lub 4. według CTCAE, które badacz uznał za związane ze stosowanym lekiem.

#### Leczenie dodatkowe

Wszelkie leki (ze szczegółowymi wyjątkami), które zostaną uznane za niezbędne dla dobra pacjenta i które nie będą kolidować ze stosowaniem leku w badaniu, mogą zostać podane według uznania badacza (leki, dawki, daty i powody podania są rejestrowane). Ponadto należy odnotować każdą nieplanowaną procedurę diagnostyczną, terapeutyczną lub chirurgiczną przeprowadzoną w okresie badania. Obejmuje to wszelkie transfuzje krwi. Powody stosowania, dawki i daty leczenia należy odnotować w dokumentacji medycznej pacjenta oraz w odpowiednich sekcjach eCRF. Wszystkie leki (na receptę lub leki dostępne bez recepty) kontynuowane na początku badania lub rozpoczęte w trakcie badania lub do 30 dni od zakończenia ostatniego leczenia objętego protokołem i inne niż badany lek muszą być udokumentowane.

#### Leczenie zabronione

Jakakolwiek inna terapia przeciwnowotworowa (chemioterapia, immunoterapia, terapia hormonalna [dopuszczalna jest hormonalna terapia zastępcza, HTZ], radioterapia, terapia biologiczna lub inny nowy lek) nie jest dozwolona podczas przyjmowania przez pacjenta badanego leku.

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie bisfosfonianów lub denosumabu w leczeniu chorób kości oraz kortykosteroidów w celu objawowej kontroli przerzutów do mózgu, pod warunkiem, że dawka jest stała przed i w trakcie badania oraz że leczenie rozpoczęto  $\geq 4$  tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.

Nie należy podawać żywych szczepionek wirusowych i bakteryjnych podczas przyjmowania przez pacjenta badanego leku ani w ciągu 30-dniowego okresu obserwacji. W przypadku konwencjonalnych leków stosowanych w chemioterapii zaobserwowano

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

zwiększone ryzyko zakażenia w wyniku podawania żywych szczepionek wirusowych i bakteryjnych, a skutki stosowania olaparuby są nieznane.

#### Kryteria zakończenia leczenia

- Decyzja pacjenta (w każdym momencie badania pacjent może przerwać leczenie, bez uszczerbku dla dalszego leczenia)
- AEs
- Poważne nieprzestrzeganie protokołu
- Wyniki badań szpiku kostnego zgodne z MDS/AML
- Obiektywna radiologiczna progresja choroby według kryteriów RECIST (chyba że w opinii badacza pacjent odnosi korzyść z leczenia i nie spełnia innych kryteriów przerwania leczenia)
- Jeżeli po dwóch latach leczenia w ramach badania u pacjenta nie występują objawy choroby. Występowanie choroby strukturalnej należy oceniać zgodnie z wytycznymi RECIST w 108. tygodniu.

#### Kryteria zakończenia badania

- AEs
- Poważne nieprzestrzeganie protokołu
- Decyzja pacjenta
- Wyniki badań szpiku kostnego zgodne z MDS/AML
- Utrata z obserwacji
- Zgon

#### Kolejne terapie raka jajnika

W ramach protokołu zaplanowane zbieranie danych dotyczących pierwszej i kolejnych terapii przeciwnowotworowych i/lub operacji w celu leczenia raka jajnika po zaprzestaniu leczenia w ramach badania. Powody rozpoczęcia kolejnych terapii przeciwnowotworowych, w tym dostęp do innych inhibitorów PARP lub leków eksperymentalnych, zostaną zebrane i uwzględnione w eksploracyjnej ocenie OS.

#### Populacja

#### Kryteria włączenia

- Wiek  $\geq 18$  lat
- Histologicznie potwierdzony surowiczy/endometrioidalny rak jajnika o wysokim stopniu złośliwości lub głównie surowiczy/endometrioidalny rak nabłonkowy jajnika (hgEOC), rak jajowodu (FTC) lub pierwotny rak otrzewnej (PPC)
- Stadium zaawansowania nowotworu wg FIGO III-IV
- Kryteria chirurgiczne:
  - pacjentki w stadium III: próba zadowalającej cytoredukcja (cytoredukcja pierwotna lub cytoredukcja odroczonej);
  - pacjentki w stadium IV: wykonana biopsja lub zabieg cytoredukcji pierwotnej lub cytoredukcja odroczonej
- Mutacja BRCA1/2, szkodliwa (*deleterious*) lub potencjalnie szkodliwa (*suspected deleterious*) mutacja zarodkowa lub somatyczna
  - Ocena lokalna lub centralna za pomocą testu BRACAnalysis test (Myriad), lub w Chinach za pomocą badania genetycznego (BGI)
  - Ocena lokalna mutacji zarodkowej BRCA1/2 była potwierdzana centralnie
- Kryteria dotyczące wcześniejszej chemioterapii (CTH):
  - Ukończone  $\geq 6$  i  $\leq 9$  cykli chemioterapii pierwszego rzutu oparta na platynach (np. karboplatyna lub cisplatyna),
  - Brak leczenia bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia, zarówno w skojarzeniu jak i jako terapia podtrzymująca po terapii skojarzonej
  - Chemioterapia dożylna (*intravenous*) lub dootrzewnowa (*intraperitoneal*)
  - Terapię opartą na pochodnych platyny należy przerwać wcześniej ze względu na toksyczność związaną z leczeniem; ale pacjentki muszą otrzymać  $\geq 4$  cykle leczenia pochodnymi platyny
  - Uzyskanie CR (brak widocznej choroby w badaniach obrazowych po CTH i stężenie CA-125 w zakresie normy) lub PR ( $\geq 30\%$  zmniejszenie objętości guza lub brak widocznej choroby w badaniach obrazowych, przy podwyższonym stężeniu CA-125 powyżej GGN) na leczenie CTH

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

- Brak widocznych dowodów progresji choroby w badaniach obrazowych lub brak wzrastającego stężenia CA-125 po zakończeniu CTH
  - Pacjentki z chorobą stabilną po CTH nie są włączane
  - Randomizacja w ciągu 8 tygodni od ostatniej dawki CTH (ostatni dzień wlewu)
  - Brak stosowania leku będącego w fazie badań w trakcie CTH pierwszoliniowej
  - Kryteria dotyczące CA-125:
    - Pierwsza ocena stężenia CA-125  $\leq$ GGN – możliwość włączenia do randomizacji i druga próba nie jest wymagana
    - Pierwsza ocena stężenia CA-125  $>$ GGN – konieczność ponownego pomiaru  $\geq 7$  dni później; jeśli drugi pomiar  $\geq 15\%$  większy niż pierwszy należy wykluczyć pacjentkę
  - Dostępna wystarczająca ilość tkanki nowotworowej FFPE do oceny centralnej
  - Adekwatna czynność narządów wewnętrznych
    - Czynność szpiku kostnego
      - ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
      - Płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$
      - Hemoglobina  $\geq 10$  g/dl
    - Czynność wątroby
      - AST i ALT  $\leq 2,5 \times$  GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, wówczas  $\leq 5 \times$  GGN
      - Całkowita bilirubina  $\leq 1,5 \times$  GGN
    - Czynność nerek
      - Kreatynina w surowicy  $\leq 1,5 \times$  GGN
  - Stan sprawności ECOG 0-1
  - Oczekiwana długość życia  $\geq 16$  tyg.
  - Okres pomenopauzalny lub kobiety w wieku reprodukcyjnym bez możliwości zajścia w ciążę: ujemny wynik testu ciążowego z moczu lub krwi przed wykonaniem testu Myriad BRCA w pierwszej części skryningu, w ciągu 28 dni od rozpoczęcia leczenia w badaniu, potwierdzony przed podaniem leczenia w 1 dniu;
 

Status pomenopauzalny definiowany jako:

    - Brak miesiączki  $\geq 1$  rok po zaprzestaniu stosowania egzogennych terapii hormonalnych
    - LH i FSH w zakresie referencyjnym dla okresu pomenopauzalnego u kobiet  $< 50$  lat
    - Wycięcie jajników po napromienianiu z ostatnią miesiączką  $> 1$  rok temu
    - Menopauza wywołana chemioterapią z odstępem  $> 1$  roku od ostatniej miesiączki
    - Sterylizacja chirurgiczna (obustronne wycięcie jajników lub histerektomia)
  - Zdolność i chęć przestrzegania protokołu
  - Podpisana zgoda
- 
- Mutacje BRCA1 i/lub BRCA2 uważane za nieszkodliwe (np. „Warianty o niepewnym znaczeniu klinicznym” (*Variants of uncertain clinical significance*) lub „Wariant o nieznanym znaczeniu” (*Variant of unknown significance*) lub „Wariant faworyzujący polimorfizm” (*Variant, favour polymorphism*) lub „łagodny polimorfizm” (*benign polymorphism*) itp.)
  - Wczesne stadium choroby (stadium FIGO I, IIA, IIB lub IIC)
  - Choroba stabilna widoczna w obrazowaniu lub kliniczna progresja choroby na końcu CTH pierwszoliniowej
  - $> 1$  operacja cytoredukcyjna przed randomizacją
    - Do badania kwalifikują się pacjentki uznane w momencie diagnozy za nieoperacyjne i z wykonaną jedynie biopsją lub wycięciem jajników, a następnie zostali poddane CTH i cytoredukcji odroczonej
  - Wcześniejsza diagnoza i leczenie raka jajnika we wcześniejszym stadium
  - Wcześniejsza CTH z powodu dowolnego nowotworu jamy brzusznej lub miednicy, w tym leczenie z powodu wcześniejszej diagnozy raka jajnika, jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej
    - Do badania kwalifikowano pacjentki, które otrzymały wcześniej CTH uzupełniającą z powodu zlokalizowanego raka piersi, pod warunkiem zakończenia terapii  $> 3$  lata przed rejestracją do badania, bez stwierdzonej choroby nawrotowej ani przerzutowej
  - Jednocześnie występujący pierwotny rak endometrium, chyba że spełnione poniższe warunki:
    - Stadium  $< 2$

#### Kryteria wykluczenia

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

- Wiek <60 lat w chwili rozpoznania raka endometrium w stadium IA lub IB w stopniu 1 lub 2 lub gruczolakorak endometrioidalny w stadium IA w stopniu 3 lub wiek ≥60 lat w momencie rozpoznania raka endometrium w stadium IA w stopniu 1 lub 2 gruczolakorak endometrioidalny
- Surowiczy lub jasnokomórkowy gruczolakorak lub mięsak endometrium
- Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP (w tym olaparybem)
- Drenaż wodobrzusza (płynu z jamy otrzewnej) w ciągu 2 cykli ostatniego schematu chemioterapii przed włączeniem do badania
- Wcześniejsza randomizacja do aktualnego badania
- Udział w innym badaniu klinicznym z lekiem będącym w fazie badań w trakcie chemioterapii bezpośrednio przed randomizacją
- Inny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem: odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, wyleczonego raka szyjki macicy *in situ*, raka przewodowego *in situ* (DCIS), raka endometrium w stadium 1 i stopniu zaawansowania 1, lub innych guzów litych, w tym chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego) leczonych z intencją wyleczenia bez objawów choroby przez ≥5 lat. Pacjenci, u których w przeszłości występował zlokalizowany rak piersi, mogą się kwalifikować, pod warunkiem, że zakończyli chemioterapię uzupełniającą >3 lata przed rejestracją bez obecnych nawrotów ani przerzutów choroby
- Spoczynkowe EKG z odstępem QTc >470 ms w ≥2 punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub występowanie zespołu długiego odstępu QT w rodzinie
- Stosowanie jakiegokolwiek systemowej chemioterapii lub radioterapii (z wyjątkiem paliatywnej) w ciągu 3 tygodni przed leczeniem w ramach badania (lub dłuższy okres w zależności od właściwości zastosowanych produktów)
- Jednoczesne stosowanie znanych, silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol, rytonawir, indynawir, sakwinawir, telitromycyna, klarytromycyna i nelfinawir.
- Utrzymująca się toksyczność (≥2 stopnia wg CTCAE) spowodowana wcześniejszą terapią przeciwnowotworową, z wyjątkiem tysienia
- Zespół mielodysplastyczny (MDS) lub ostra białaczka szpikowa (AML)
- Objawowe, niekontrolowane przerzuty do mózgu.
  - Badanie potwierdzające brak przerzutów do mózgu nie jest wymagane.
  - Pacjent może otrzymać stałą dawkę kortykosteroidów przed badaniem i w jego trakcie, pod warunkiem że leczenie rozpoczęto ≥4 tygodnie przed leczeniem.
  - Można rozważyć pacjentów z uciskiem rdzenia kręgowego, jeśli otrzymali z tego powodu leczenie definitywne i wykazali klinicznie stabilną chorobę przez ≥28 dni
- Duży zabieg chirurgiczny ≤2 tygodnie przed pierwszą dawką badanego leku; przed rozpoczęciem leczenia stan pacjenta musi być wyleczony i stabilny
- Pacjenci o dużym ryzyku medycznym wynikającym z obecności poważnego, niekontrolowanego schorzenia, niezłośliwej choroby układowej lub aktywnej, niekontrolowanej infekcji, w tym m.in.:
  - Niekontrolowana arytmia komorowa, , zawał mięśnia sercowego w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania,
  - Niekontrolowane poważne zaburzenie napadowe, niestabilny ucisk rdzenia kręgowego, zespół żyły głównej górnej,
  - Rozległą śródmiąższową obustronną chorobę płuc w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (HRCT)
  - Jakikolwiek zespół lub inne zaburzenie psychiczne uniemożliwiające uzyskanie świadomej zgody
- Niezdolność do połknięcia leków podawanych doustnie oraz obecność zaburzeń żołądkowo-jelitowymi, które mogą zakłócać wchłanianie badanego leku
- Cięża lub karmienie piersią
- Obniżona odporność, np. zakażenie HIV
- Znana nadwrażliwość na olaparyb lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu
- Aktywne zapalenie wątroby typu B lub C, ze względu na ryzyko przeniesienia zakażenia przez krew lub inne płyny ustrojowe 2
- Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego w wywiadzie
- Transfuzje krwi pełnej w ciągu ostatnich 120 dni przed włączeniem do badania (dopuszczalne są transfuzje koncentratów krwinek czerwonych i płytek krwi w określonym czasie)

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

- Zaangażowanie w planowanie i/lub prowadzenie badania (dotyczy zarówno personelu AstraZeneca, jak i/lub personelu w ośrodku badawczym)

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Mutacja BRCA, n (%)	Stadium FIGO, n (%)	Typ raka, n (%)	Odpowiedź radiologiczna na CTH platynami
ITT					
OLA, N=260	53,0 (29-82)	BRCA1: 191 (73.5) BRCA2: 66 (25.4) BRCA1i2: 3 (1.2)	III: 220 (84,6%) IV: 40 (15,4%)	EOC: 220 (84,6%) FTC: 22 (8,5%) PPC: 15 (5,8%)	CR: 213 (81,9) PR: 47 (18,1)
PBO, N=131	53,0 (31-84)	BRCA1: 91 (69.5) BRCA2: 40 (30.5) BRCA1i2: 0	III: 105 (80,2%) IV: 26 (19,8%)	EOC: 113 (86,3%) FTC: 11 (8,4%) PPC: 7 (5,3%)	CR: 107 (81,7) PR: 24 (18,3)

#### Wyjściowe różnice między grupami

Wyjściowe charakterystyki były dobrze zbalansowane między grupami.

Przeływ chorych	Skryning	Randomizacja	Otrzymanie leczenia	Zakończenie leczenia	Ukończenie 2 lat leczenia	Kontynuacja leczenia w momencie DCO	Włączenie do pop. ITT	Włączenie do pop. bezp.
OLA		260 (100%)	260 (100%)	124 (47,7%)	123 (47,3%)	13 (5,0%)	260 (100%)	260 (100%)
PBO	1084	131 (100%)	130 (99,2%)	94 (71,8%)	35 (26,7%)	1 (0,8%)	131 (100%)	130 (99,2%)
Ogółem		391 (100%)	390 (99,7%)	218 (55,8%)	158 (40,4%)	14 (3,6%)	391 (100%)	390 (99,7%)

#### Wyniki

##### Analiza skuteczności, OLA vs PBO – populacja ITT – z mutacją BRCA1/2

Dane z publikacji Moore 2018, DCO: 17.05.2018

Punkt końcowy	Podgrupa	Ocena	OLA		PBO		HR (95% CI)
			n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
PFS	ITT	ocena badacza	102/260 (39%)	NO (NO; NO)*	96/131 (73%)	13,8 (11,1; 18,2*)	<b>0,30 (0,23; 0,41), p &lt; 0,001</b>

PFS, analiza po 198/391 zdarzeniach PFS, dojrzałość danych 51%

\* dane z publikacji Friedlander 2021

3-letnie PFS			60%		27%		
PFS	ITT	BIRC	/260		/131		<b>0,28 (0,20; 0,39), p &lt; 0,001</b>
3-letnie PFS			69%		35%		
1-letnie PFS		Kaplan–Meier	88%		51%		
2-letnie PFS		Kaplan–Meier	60%		27%		
3-letnie PFS		Kaplan–Meier	53%		11%		
PFS		analiza wrażliwości uwzgl. ryzyko błędu z powodu utraty		49,9		13,8	<b>0,31 (0,23; 0,41), p &lt; 0,0001</b>

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

chorych z obserwacji ( <i>attrition bias</i> )							
PFS	analiza wrażliwości uwzgl. wpływ potencjalnego informatywnego cenzorowania ( <i>possible informative censoring</i> )			46,9		11,8	<b>0,31 (0,24; 0,42), p &lt; 0,0001</b>
PFS	analiza wrażliwości uwzgl. błąd związany z czasem oceny ( <i>evaluation time bias</i> )			NO		12,4	<b>0,31 (0,23; 0,41), p &lt; 0,0001</b>
PFS	analiza wrażliwości uwzgl. stronniczość stwierdzeń ( <i>ascertainment bias</i> )			NO		14,1	<b>0,28 (0,20; 0,39), p &lt; 0,0001</b>
PFS	analiza wrażliwości uwzgl. zmienną stratyfikacji eCRF ( <i>eCRF stratification variable</i> )			NO		13,8	<b>0,33 (0,25; 0,44), p &lt; 0,0001</b>
PFS	analiza za pomocą stratyfikowanego testu log-rank do oszacowania HR			NO		13,8	<b>0,25 (0,18; 0,34), p &lt; 0,0001</b>

PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie czasu operacji, obecności choroby resztkowej, pacjentów w III stopniu zaawansowania choroby, którzy przeszli operację od razu i nie mieli żadnych poważnych chorób resztkowych, odpowiedzi na wyjściową chemioterapię opartą na pochodnych platyny oraz statusu mutacji BRCA; dane z DiSilvestro 2020

PFS [dane z DiSilvestro 2020]	BRCA1	ocena badacza	86/191 (45%)	41,4	69/91 (76%)	13,8	<b>0,41 (0,30; 0,56)</b>
PFS [dane z DiSilvestro 2020]	BRCA2	ocena badacza	16/66 (24%)	NO	27/40 (68%)	13,8	<b>0,20 (0,10; 0,37)</b>
PFS [dane z DiSilvestro 2020]	PDS	ocena badacza	51/161 (32%)	NO	58/85 (68%)	15,3	<b>0,31 (0,21; 0,46)</b>
PFS [dane z DiSilvestro 2020]	IDS	ocena badacza	48/94 (51%)	33,6	35/94 (51%)	9,8	<b>0,37 (0,24; 0,58)</b>
PFS [dane z DiSilvestro 2020]	Obecna MRD	ocena badacza	29/55 (53%)	29,4	23/29 (79%)	11,3	<b>0,44 (0,25; 0,77)</b>
PFS [dane z DiSilvestro 2020]	Brak MRD	ocena badacza	70/200 (35%)	NO	69/98 (70%)	15,3	<b>0,33 (0,23; 0,46)</b>
PFS [dane z DiSilvestro 2020]	III st. zaawans. bez chor. resztkowej po PDS	ocena badacza	34/114 (30%)	NO	58/131 (66%)	21,9	<b>0,32 (0,20; 0,51)</b>
PFS [dane z DiSilvestro 2020]	CR	ocena badacza	66/189 (35%)	NO	71/101 (70%)	15,3	<b>0,34 (0,24; 0,47)</b>

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

PFS [dane z DiSilvestro 2020]	PR	ocena badacza	36/71 (51%)	30,9	25/30 (83%)	8,4	<b>0,31 (0,18; 0,52)</b>
<b>PFS2</b>						41,9	<b>0,50 (0,35; 0,72), p = 0,0002</b>
Dojrzałość danych 31%							
<b>3-letnie PFS2</b>			75%		60%		
<b>OS</b>		<i>interim</i>					0,95 (0,60; 1,53)
Dojrzałość danych 21%							
<b>3-letnie OS</b>			84%		80%		
<b>TFST</b>				51,8		15,1	<b>0,30 (0,22; 0,40)</b>
<b>TSST</b>						40,7	<b>0,45 (0,32; 0,63)</b>
<b>3-letnie TSST</b>			74%		56%		
			<b>OLA, N=237</b>		<b>PBO, N=125</b>		
<b>HRQoL</b>			Wart. na pocz. bad.	Śr. zmiana po 2 latach (95% CI)	Wart. na pocz. bad.	Śr. zmiana po 2 latach (95% CI)	<b>MD (95% CI)</b>
<b>Trial Outcome Index (TOI), średnia</b>			73,6	0,30 (-0,72; 1,32)	75,0	3,30 (1,84; 4,76)	<b>-3,00 (-4,78; -1,22), p = 0,0010; nie istotna klinicznie</b>
<b>PFS skorygowane o jakość życia (QA-PFS, quality-adjusted progression-free survival), dane z Friedlander 2021, DCO: 17.05.2018</b>							
			<b>OLA, N=260</b>		<b>PBO, N=131</b>		<b>MD (95% CI)</b>
Średnie PFS wyznaczone metodą RMST ( <i>restricted mean PFS</i> )	Średnia (95% CI)		36,39 (34,18; 38,60)		21,46 (18,50; 24,41)		<b>14,93 (11,27; 18,60), p &lt; 0,0001</b>
EQ-5D-5L, HUI ( <i>single-index utility score</i> )	Średnia (95% CI)		0,817 (0,807; 0,828)		0,819 (0,804; 0,835)		-0,002 (SE: 0,005), p = 0,84
Średnie PFS skorygowane o jakość życia	Średnia (95% CI)		29,75 (28,20; 31,63)		17,58 (15,05; 20,18)		<b>12,17 (9,07; 15,11), p &lt; 0,0001</b>
<b>Wyniki analizy metodą TWiST, dane z Friedlander 2021, DCO: 17.05.2018</b>							
Skumulowane średnie PFS	Średnia (95% CI)		36,39 (34,18; 38,60)		21,46 (18,50; 24,41)		<b>14,93 (11,27; 18,60), p &lt; 0,0001</b>
Czas z objawami toksyczności TOX ( <i>Time with symptoms of toxicity</i> ) [mies.]	Średnia (95% CI)		3,24 (2,19; 4,29)		1,22 (0,32; 2,12)		<b>2,02 (0,63; 3,41), p = 0,004</b>
Czas bez istotnych objawów toksyczności TWiST ( <i>Time without significant symptoms of toxicity</i> ) [mies.]	Średnia (95% CI)		33,15 (30,82; 35,49)		20,24 (17,36; 23,11)		<b>12,92 (9,30; 16,54), p &lt; 0,0001</b>
			<b>OLA</b>		<b>PBO</b>		

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

<b>Względna intensywność dawki</b>	Mediana (zakres)	96,2% (39-100)	99,7% (59-100)
------------------------------------	------------------	----------------	----------------

#### Odpowiedź obiektywna

Dane z publikacji DiSilvestro 2020, DCO: 17.05.2018

	<b>OLA, N=54</b>	<b>PBO, N=26</b>
<b>ORR</b>	23 (42,6%)	6 (23,1%)
CR	15 (27,8%)	3 (11,5%)
PR	8 (14,8%)	3 (11,5%)
StD ≥12 tyg.	26 (48,1%)	13 (50,0%)
PD	4 (7,4%)	7 (26,9%)
Nieemożliwe do oceny	1 (1,9%)	0

#### Uaktualniona analiza, dane z publikacji Banerjee 2021; DCO 05.05.2020

Punkt końcowy	Podgrupa	Ocena	OLA		PBO		HR (95% CI)
			n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	n/N (%)	Mediana (95% CI) [mies.]	
<b>PFS</b>	ITT		118/260 (45%)	56,0 (41,9; NO)	100/131 (76%)	13,8 (11,1; 18,2)	<b>0,33 (0,25; 0,43)</b>
<b>5-letnie PFS</b>		Kaplan–Meier	48% (41; 55)		21% (14; 28)		
Dojrzałość danych 56%							
<b>PFS</b>	BRCA1		97/191 (51%)	41,4 (28,8; 63,5)	73/91 (80%)	13,8 (11,1; 21,5)	<b>0,42 (0,31; 0,57)</b>
<b>PFS</b>	BRCA2		21/66 (32%)	NO	27/40 (68%)	13,8 (8,2; 19,4)	<b>0,25 (0,14; 0,45)</b>
<b>PFS2</b>	ITT		80/260 (31%)	NO (NO; NO)	61/131 (47%)	42,1 (35,5; 61,0)	<b>0,46 (0,33; 0,65)</b>
<b>5-letnie PFS2</b>			64% (57; 70)		41% (31; 51)		
<b>RFS</b>	CR		79/189 (42%)	NO (NO; NO)	74/101 (73%)	15,3 (11,3; 22,0)	<b>0,37 (0,27; 0,52)</b>
<b>5-letnie RFS</b>			52% (44; 59)		22% (14; 31)		
<b>TFST</b>			118/260 (45%)	NO (NO; NO)	97/131 (74%)	15,1 (12,7; 20,5)	<b>0,33 (0,25; 0,44)</b>
<b>5-letnie TFST</b>			52% (45; 58)		23% (16; 30)		
<b>TSST</b>			95/260 (37%)	NO (NO; NO)	77/131 (59%)	40,7 (32,9; 55,3)	<b>0,46 (0,34; 0,63)</b>
<b>5-letnie TSST</b>			62% (56; 68)		36% (27; 45)		

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)

PFS	Wysokiego ryzyka	75/146 (51%)	40,6 (27,9; NO)	60/73 (82%)	11,1 (8,3; 13,8)	<b>0,34 (0,24; 0,49)</b>
5-letnie PFS	Wysokiego ryzyka		42% (34; 51)		17% (9; 27)	
PFS	Niższego ryzyka	43/114 (38%)	NO (NO; NO)	40/58 (69%)	21,9 (13,7; 33,4)	<b>0,38 (0,25; 0,59)</b>
5-letnie PFS	Niższego ryzyka		56% (45; 66)		25% (15; 38)	
TDT	ITT	247/260 (95%)	24,6 (24,0; 24,8)	131/131 (100%)	13,8 (11,2; 16,4)	<b>0,63 (0,50; 0,78)</b>
<b>Uaktualniona analiza, dane z publikacji DiSilvestro 2023; DCO 07.03.2022</b>						
OS	ITT	84/260 (32,3%)	NO (NO; NO)	65/131 (49,6%)	75,2 (65,4; NO)	<b>0,55 (0,40; 0,76), p = 0,0004</b>
Dojrzałość danych 38,1%						
5-letnie OS			73,1%		63,4%	
7-letnie OS			67,0%		46,5%	
TFST	ITT	135/260 (51,9%)	64,0 (47,7; 93,2)	98/131 (74,8%)	15,1 (12,7; 20,5)	<b>0,37 (0,28; 0,48)</b>
Dojrzałość danych 59,6%						
5-letnie TFST			51,2%		22,5%	
7-letnie TFST			45,3%		20,6%	
TSST	ITT	110/260 (42,3%)	93,2 (84,2; NO)	80/131 (61,1%)	40,7 (32,9; 54,4)	<b>0,50 (0,37; 0,67)</b>
Dojrzałość danych 48,6%						
5-letnie TSST			61,9%		35,3%	
7-letnie TSST			56,9%		32,5%	
TDT	ITT	253/260 (97,3%)	24,6 (24,0; 24,8)	131/131 (100,0%)	13,8 (11,2; 16,4)	<b>0,63 (0,51; 0,78)</b>
5-letnie TDT			5,0%		0,8%	
7-letnie TDT			4,2%		0,0%	
Czas leczenia [mies.]	Pop. bezp.	Mediana (zakres)	OLA: 24,6 (0,0-97,5)		PBO: 13,9 (0,2-60,9)	

**Analiza bezpieczeństwa, NIR (N = 255) vs PBO (N = 129)**

Dane z Moore 2018; DCO 17.05.2018	OLA, N = 260		PBO, N = 130	
	Ogółem	≥3 stopnia	Ogółem	≥3 stopnia

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)**

≥1 TEAE, n (%)	256 (98%)	102 (39%)	120 (92%)	24 (18%)
SAEs	55 (21%)		16 (12%)	
TEAEs prowadzące do redukcji dawki	74 (28%)		4 (3%)	
TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	135 (52%)		22 (17%)	
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	30 (12%)		3 (2%)	
Nudności	201 (77%)	2 (1%)	49 (38%)	0
Zmęczenie lub astenia	165 (63%)	10 (4%)	54 (42%)	2 (2%)
Wymioty	104 (40%)	1 (<1%)	19 (15%)	1 (1%)
Niedokrwistość	101 (39%)	56 (22%)	13 (10%)	2 (2%)
Biegunka	89 (34%)	8 (3%)	32 (25%)	0
Zaparcie	72 (28%)	0	25 (19%)	0
Zaburzenia smaku	68 (26%)	0	5 (4%)	0
Ból stawów	66 (25%)	0	35 (27%)	0
Ból brzucha	64 (25%)	4 (2%)	25 (19%)	1 (1%)
Neutropenia	60 (23%)	22 (9%)	15 (12%)	6 (5%)
Ból głowy	59 (23%)	1 (<1%)	31 (24%)	3 (2%)
Zawroty głowy	51 (20%)	0	20 (15%)	1 (<1%)
Zmniejszony apetyt	51 (20%)	0	13 (10%)	0
Ból w górnej części brzucha	46 (18%)	0	17 (13%)	0
Niestrawność	43 (17%)	0	16 (12%)	0
Kaszel	42 (16%)	0	28 (22%)	0
Ból pleców	40 (15%)	0	16 (12%)	0
Duszność	39 (15%)	0	7 (5%)	0

**Uaktualniona analiza, dane z publikacji Banerjee 2021; DCO 05.05.2020**

AEs raportowane u ≥10% chorych w jednej z grup	OLA, N=260			PBO, N=130		
	1-2 stopnia	3 stopnia	4 stopnia	1-2 stopnia	3 stopnia	4 stopnia
Nudności	200 (77%)	2 (1%)	0	49 (38%)	0	0
Zmęczenie lub astenia	156 (60%)	10 (4%)	0	52 (40%)	2 (2%)	0
Wymioty	103 (40%)	1 (<1%)	0	18 (14%)	1 (1%)	0
Biegunka	82 (32%)	8 (3%)	0	32 (25%)	0	0
Zaparcie	72 (28%)	0	0	25 (19%)	0	0
Ból stawów	65 (25%)	0	0	35 (27%)	0	0
Ból brzucha	62 (24%)	4 (2%)	0	24 (18%)	1 (1%)	0
Ból głowy	59 (23%)	1 (<1%)	0	28 (22%)	3 (2%)	0

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)**

Zaburzenia smaku	56 (22%)	0	0	5 (4%)	0	0
Zawroty głowy	53 (20%)	0	0	19 (15%)	1 (1%)	0
Zmniejszony apetyt	53 (20%)	0	0	13 (10%)	0	0
Niedokrwistość	47 (18%)	51 (20%)	6 (2%)	11 (8%)	2 (2%)	0
Ból w górnej części brzucha	45 (17%)	0	0	17 (13%)	0	0
Kaszel	44 (17%)	0	0	28 (22%)	0	0
Niestrawność	43 (17%)	0	0	16 (12%)	0	0
Ból pleców	42 (16%)	0	0	16 (12%)	0	0
Duszność	40 (15%)	0	0	7 (5%)	0	0
Neutropenia	38 (15%)	21 (8%)	1 (<1%)	9 (7%)	5 (4%)	1 (1%)
Gorączka	31 (12%)	0	0	12 (9%)	0	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	30 (12%)	0	0	12 (9%)	0	0
Ból kończyny	30 (12%)	0	0	11 (8%)	0	0
Zakażenie dróg moczowych	29 (11%)	2 (1%)	0	8 (6%)	0	0
Zapalenie nosa i gardła	28 (11%)	0	0	17 (13%)	0	0
Trombocytopenia	27 (10%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (2%)	0	2 (2%)
Bezsenna	27 (10%)	0	0	16 (12%)	0	0
Bóle mięśni	25 (10%)	0	0	13 (10%)	0	0
Obrzęk obwodowy	25 (10%)	0	0	9 (7%)	0	0
Zapalenie pęcherza	13 (5%)	1 (<1%)	0	0	5 (4%)	0
Nadciśnienie tętnicze	8 (3%)	1 (<1%)	0	10 (8%)	2 (2%)	0
Omdlenie	2 (1%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	2 (2%)	0
Rak piersi	0	1 (<1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	0

**Uaktualniona analiza, dane z publikacji DiSilvestro 2023; DCO 07.03.2022**

AEs raportowane u $\geq 10\%$ chorych w jednej z grup	OLA, N = 260		PBO, N = 130	
	Ogółem	$\geq 3$ stopnia	Ogółem	$\geq 3$ stopnia
$\geq 1$ TEAE, n (%)	256 (98,5%)	103 (39,6%)	120 (92,3%)	26 (20,0%)
AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leku	137 (52,7%)		22 (16,9%)	
AEs prowadzące do zmniejszenia dawki	75 (28,8%)		4 (3,1%)	
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	31 (11,9%)		4 (3,1%)	
SAEs	55 (21,2%)		18 (13,8%)	
Mdłości	202 (77,7%)	2 (0,8%)	49 (37,7%)	0
Zmęczenie lub astenia	167 (64,2%)	10 (3,8%)	54 (41,5%)	2 (1,5%)

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)**

Wymioty	104 (40,0%)	1 (0,4%)	19 (14,6%)	1 (0,8%)
Niedokrwistość	104 (40,0%)	57 (21,9%)	13 (10,0%)	2 (1,5%)
Biegunka	90 (34,6%)	8 (3,1%)	32 (24,6%)	0
Ból stawów	75 (28,8%)	0	39 (30,0%)	0
Zaparcie	72 (27,7%)	0	25 (19,2%)	0
Ból brzucha	67 (25,8%)	4 (1,5%)	25 (19,2%)	1 (0,8%)
Ból głowy	60 (23,1%)	1 (0,4%)	31 (23,8%)	3 (2,3%)
Neutropenia	60 (23,1%)	22 (8,5%)	15 (11,5%)	6 (4,6%)
Zaburzenia smaku	56 (21,5%)	0	5 (3,8%)	0
Zawroty głowy	53 (20,4%)	0	20 (15,4%)	1 (0,8%)
Zmniejszony apetyt	53 (20,4%)	0	13 (10,0%)	0
Ból w górnej części brzucha	45 (17,3%)	0	17 (13,1%)	0
Kaszel	44 (16,9%)	0	28 (21,5%)	0
Niestrawność	43 (16,5%)	0	16 (12,3%)	0
Ból pleców	42 (16,2%)	0	16 (12,3%)	0
Duszność	41 (15,8%)	0	7 (5,4%)	0
Gorączka	32 (12,3%)	0	12 (9,2%)	0
Zakażenie dróg moczowych	31 (11,9%)	2 (0,8%)	8 (6,2%)	0
Zakażenia górnych dróg oddechowych	30 (11,5%)	0	12 (9,2%)	0
Ból kończyny	30 (11,5%)	0	11 (8,5%)	0
Trombocytopenia	29 (11,2%)	2 (0,8%)	5 (3,8%)	2 (1,5%)
Zapalenie nosa i gardła	28 (10,8%)	0	17 (13,1%)	0
Bezsenna	27 (10,4%)	0	16 (12,3%)	0
Bóle mięśni	26 (10,0%)	0	13 (10,0%)	0
Depresja	14 (5,4%)	1 (0,4%)	13 (10,0%)	1 (0,8%)

**Uwagi**

- Randomizacja – centralna, blokowa, w stosunku 2:1, generowana komputerowo, za pomocą IWRT (z ang. *interactive web-response technology*) lub IVRS (z ang. *interactive voice-response system*); czynniki stratyfikacji:
  - odpowiedź kliniczna na leczenie pierwszego rzutu chemioterapią opartą na platynach (CR lub PR)
- Zaślepienie – podwójne; badacze, personel kliniczny, pacjenci, personel związany ze sponsorem nie mieli informacji o stosowanej interwencji; aktywna interwencja oraz placebo o identycznym wyglądzie
- Ramy czasowe badania: 3.09.2013 – 6.03.2015
- Kwestionariusz FACT-O (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Cancer*) jest wiarygodnym i dobrze zwalidowanym narzędziem służącym do oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL) u kobiet chorych na raka jajnika. Indeks TOI (*Trial Outcome Index*) to sumaryczny wskaźnik dobrostanu fizycznego i funkcjonalnego oraz kluczowych

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

**SOLO1/GOG 3004 (NCT01844986; publikacje Moore 2018, DiSilvestro 2020, Banerjee 2021, Colombo 2021, Friedlander 2021, DiSilvestro 2023)**

objawów raka jajnika, uzyskany na podstawie kwestionariusza FACT-O. Wyniki indeksu TOI kształtują się w zakresie od 0 do 100, gdzie większy wynik wskazuje lepszą HRQoL, a różnica istotna klinicznie wynosi  $\pm 10$  punktów

▪ Źródła danych:

- publikacja *Moore 2018* – Główna publikacja; DCO 17.05.2018, mediana okresu obserwacji 41 mies.: 40,7 mies. (IQR: 34,9; 42,9) dla OLA i 41,2 mies. (IQR: 32,2; 41,6) dla PBO
- publikacja *DiSilvestro 2020* – Dodatkowa analiza PFS w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych charakterystyk: status choroby po operacji, odpowiedź na leczenie CTH platynami, status mutacji BRCA (1 lub 2); wyniki ORR
- publikacja *Friedlander 2021* – analiza HRQoL, dodatkowa analiza PFS z uwzględnieniem dopasowania na jakość życia
- publikacja *Colombo 2021* – dodatkowa analiza bezpieczeństwa – analiza momentu wystąpienia, czasu trwania i nasilenia najczęstszych hematologicznych i niehematologicznych AEs
- publikacja *Banerjee 2021* – uaktualniona analiza, DCO 05.05.2020, okres obserwacji 5 lat: 4,8 lat (IQR: 2,8; 5,3) dla OLA i 5,0 lat (IQR: 2,5; 5,3) dla PBO; zaktualizowane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa
- publikacja *DiSilvestro 2023* – uaktualniona analiza, DCO 07.03.2022, okres obserwacji 7 lat: 88,9 mies. (IQR: 85,7; 93,6) dla OLA i 87,4 mies. (IQR: 84,3; 91,7) dla PBO; zaktualizowane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis badania RCT <i>ATHENA-MONO</i> (metodyka, kryteria selekcji, charakterystyka populacji, wiarygodność zewnętrzna, opis interwencji, skuteczność, bezpieczeństwo), NMA – analiza heterogeniczności badań (ekstrakcja danych, opis metodyki), charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badań RCT, opis skrótowych wyników dla badania <i>ATHENA-MONO</i> , dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, NMA – metodyka analizy, analiza heterogeniczności badań (opis włączonej populacji), analiza skuteczności, opis skrótowych wyników NMA (skuteczność), dyskusja, wnioski
[REDAKCYJA]	NMA – analiza heterogeniczności badań (opis kryteriów selekcji, opis interwencji), analiza bezpieczeństwa, opis porównania RUCA vs OLA+BEV, BEV – analizy MAIC (metodyka analizy, skuteczność, bezpieczeństwo), opis skrótowych wyników dla NMA (bezpieczeństwo) i analizy MAIC ograniczenia, dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPL, opis badań w toku
[REDAKCYJA]	opis badań wtórnych
[REDAKCYJA]	ocena przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2
[REDAKCYJA]	opis jednostki chorobowej
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystycznie

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	32
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	32
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	33
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	34
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	40
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	41
Tabela 7. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych: <i>Luvero 2024, Mustafa 2024, O'Malley 2023, Peters 2023, Staropoli 2024 i Zhou 2024</i> .....	42
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania <i>ATHENA-MONO</i> , RUCA vs PBO.....	55
Tabela 9. Źródła danych prezentujące wyniki badania <i>ATHENA-MONO</i> .....	56
Tabela 10. Ocena mocy w badaniu <i>ATHENA-MONO</i> .....	57
Tabela 11. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniu <i>ATHENA-MONO</i> .....	58
Tabela 12. Przepływ pacjentów w badaniu <i>ATHENA-MONO</i> .....	59
Tabela 13. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniu <i>ATHENA-MONO</i> według narzędzia RoB2.....	60
Tabela 14. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania <i>ATHENA-MONO</i> .....	63
Tabela 15. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badania <i>ATHENA-MONO</i> .....	67
Tabela 16. Wiarygodność zewnętrzna, badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	70
Tabela 17. Opis interwencji stosowanych w badaniu <i>ATHENA-MONO</i> .....	72
Tabela 18. Zużycie leku – czas trwania leczenia i intensywność dawki; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	75
Tabela 19. Przeżycie wolne od progresji choroby; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	76
Tabela 20. Prawdopodobieństwo braku progresji lub zgonu w czasie; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	80
Tabela 21. Przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji ITT; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	81
Tabela 22. Leczenie po progresji choroby; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	85
Tabela 23. Pierwsza kolejna terapia po progresji choroby – populacja ITT i HRD; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	85
Tabela 24. Przeżycie całkowite; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> (EPAR 2023, doniesienie <i>Kristeleit 2024</i> ).....	86
Tabela 25. Prawdopodobieństwo braku zgonu w czasie; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> (EPAR 2023).....	87

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 26. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	88
Tabela 27. Czas trwania odpowiedzi na leczenie; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	90
Tabela 28. Czas przeżycia do drugiej progresji choroby; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> ( <i>EPAR 2023</i> , doniesienie <i>Kristeleit 2024</i> ).....	91
Tabela 29. Dodatkowe eksploracyjne punkty końcowe; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	93
Tabela 30. HRQoL, zmiana wyniku TOI FACT-O; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> ( <i>EPAR 2023</i> ).....	96
Tabela 31. HRQoL, zmiana wyniku TOI FACT-O; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> ( <i>EPAR 2023</i> ).....	97
Tabela 32. Częstość występowania AEs – ogólne kategorie zdarzeń; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	98
Tabela 33. Częstość występowania AEs – poszczególne zdarzenia bez względu na nasilenie; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	101
Tabela 34. Częstość występowania AEs – zdarzenia niepożądane o nasileniu $\geq 3$ stopnia; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	105
Tabela 35. Częstość występowania AEs – zdarzenia niepożądane prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	108
Tabela 36. Częstość występowania AEs – zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> .....	115
Tabela 37. Częstość występowania AEs – zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	119
Tabela 38. Zestawienie definicji i szczegółów oceny punktów końcowych wybranych do analizy w porównaniu pośrednim. ....	121
Tabela 39. Zestawienie ocenianych punktów końcowych, wykorzystanego modelu oraz wprowadzanych danych wyjściowych. ....	123
Tabela 40. Charakterystyka metodyki badań <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> .....	127
Tabela 41. Źródła danych prezentujące wyniki badań <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> .....	128
Tabela 42. Ocena mocy w badaniach <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> . ....	130
Tabela 43. Opis randomizacji, zaślepienia i przepływu pacjentów w badaniach <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> .....	131
Tabela 44. Przepływ pacjentów w badaniach <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> . ....	133
Tabela 45. Podsumowanie oceny ryzyka występowania błędu systematycznego dla poszczególnych punktów końcowych w badaniach <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> według narzędzia RoB2. ....	135
Tabela 46. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> . .	140
Tabela 47. Charakterystyka kliniczna i demograficzna osób włączonych do badań <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> .....	154
Tabela 48. Opis interwencji stosowanych w badaniach <i>ATHENA-MONO</i> , <i>PRIMA</i> , <i>PRIME</i> , <i>SOLO1</i> . ....	169

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



Tabela 49. Zużycie leku – czas trwania leczenia i intensywność dawki; badania <i>ATHENA-MONO, PRIMA, PRIME, SOLO1</i> .....	177
Tabela 50. Kolejne linie leczenia w badaniach <i>ATHENA-MONO, PRIMA, PRIME, SOLO1</i> .....	182
Tabela 51. Wiarygodność zewnętrzna, badania uwzględniona w analizie NMA. ....	185
Tabela 52. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT. ....	190
Tabela 53. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT.....	191
Tabela 54. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie IRC, populacja ITT, model <i>random</i> .....	192
Tabela 55. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>random</i> .....	193
Tabela 56. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD. ....	193
Tabela 57. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD. ....	194
Tabela 58. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie IRC, populacja HRD, model <i>fixed</i> .....	195
Tabela 59. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .....	196
Tabela 60. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA. ....	196
Tabela 61. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA.....	197
Tabela 62. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA, model <i>fixed</i> .....	198
Tabela 63. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .....	199
Tabela 64. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT. ....	199
Tabela 65. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT.....	201
Tabela 66. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT, model <i>random</i> .....	201
Tabela 67. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>random</i> .....	202
Tabela 68. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD. ....	202
Tabela 69. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD. ....	204
Tabela 70. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD, model <i>fixed</i> .....	204
Tabela 71. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .....	205
Tabela 72. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA. ....	205
Tabela 73. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA.....	206
Tabela 74. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA, model <i>fixed</i> .....	206
Tabela 75. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .....	207

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 76. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.....	207
Tabela 77. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.....	209
Tabela 78. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, model <i>random</i> .....	210
Tabela 79. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, porównanie wszystkich interwencji w sieci, populacja ITT, model <i>random</i> .....	210
Tabela 80. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.....	210
Tabela 81. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.....	212
Tabela 82. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, model <i>fixed</i> .....	213
Tabela 83. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, porównanie wszystkich interwencji w sieci, populacja HRD, model <i>fixed</i> .....	213
Tabela 84. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS, populacja ITT.....	214
Tabela 85. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja ITT.....	215
Tabela 86. Ranking ocenianych interwencji: OS, populacja ITT, model <i>fixed</i> .....	216
Tabela 87. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .....	216
Tabela 88. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS, populacja HRD.....	216
Tabela 89. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja HRD.....	218
Tabela 90. Ranking ocenianych interwencji: OS, populacja HRD, model <i>fixed</i> .....	218
Tabela 91. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .....	219
Tabela 92. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS, populacja BRCA.....	219
Tabela 93. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja BRCA.....	220
Tabela 94. Ranking ocenianych interwencji: OS, populacja BRCA, model <i>fixed</i> .....	221
Tabela 95. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja BRCA, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .....	221
Tabela 96. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.....	222
Tabela 97. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.....	223

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 98. Ranking ocenianych interwencji: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, model <i>fixed</i> .	224
Tabela 99. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .	225
Tabela 100. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.	225
Tabela 101. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD.	227
Tabela 102. Ranking ocenianych interwencji: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, model <i>fixed</i> .	227
Tabela 103. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .	228
Tabela 104. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA.	228
Tabela 105. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA.	229
Tabela 106. Ranking ocenianych interwencji: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA, model <i>fixed</i> .	230
Tabela 107. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .	231
Tabela 108. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: ORR, populacja ITT.	231
Tabela 109. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja ITT.	232
Tabela 110. Ranking ocenianych interwencji: ORR, populacja ITT, model <i>fixed</i> .	233
Tabela 111. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja ITT, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .	234
Tabela 112. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: ORR, populacja HRD.	234
Tabela 113. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja HRD.	235
Tabela 114. Ranking ocenianych interwencji: ORR, populacja HRD, model <i>fixed</i> .	236
Tabela 115. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .	237
Tabela 116. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS2, populacja ITT.	237
Tabela 117. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja ITT.	238
Tabela 118. Ranking ocenianych interwencji: PFS2, populacja ITT, model <i>fixed</i> .	239
Tabela 119. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, porównanie wszystkich interwencji w sieci, populacja ITT, model <i>fixed</i> .	239
Tabela 120. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: PFS2, populacja HRD.	240
Tabela 121. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja HRD.	241

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 122. Ranking ocenianych interwencji: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD, model <i>fixed</i> .	242
Tabela 123. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja HRD, porównanie wszystkich interwencji w sieci, model <i>fixed</i> .	242
Tabela 124. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: TFST, populacja ITT.	243
Tabela 125. Dane wykorzystane w metaanalizie sieciowej: TFST, populacja ITT.	244
Tabela 126. Ranking ocenianych interwencji: TFST, populacja ITT, model <i>fixed</i> .	245
Tabela 127. Wyniki metaanalizy sieciowej: TFST, porównanie wszystkich interwencji w sieci, populacja ITT, model <i>fixed</i> .	246
Tabela 128. Podsumowanie wyników metaanalizy sieciowej NMA RUCA vs NIR oraz vs OLA.	247
Tabela 129. Dane źródłowe wykorzystane w metaanalizie sieciowej w ocenie bezpieczeństwa RUCA vs NIR, OLA.	252
Tabela 130. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.	256
Tabela 131. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA.	257
Tabela 132. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .	258
Tabela 133. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .	259
Tabela 134. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania TEAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.	259
Tabela 135. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TEAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.	261
Tabela 136. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TEAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .	262
Tabela 137. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TEAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .	263
Tabela 138. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR.	263
Tabela 139. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR.	265
Tabela 140. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR; model <i>fixed</i> .	265
Tabela 141. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR; model <i>fixed</i> .	266

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 142. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania TRAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR.....	266
Tabela 143. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania TRAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR.....	268
Tabela 144. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TRAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR; model <i>fixed</i> .....	269
Tabela 145. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania TRAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR; model <i>fixed</i> .....	269
Tabela 146. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA.....	270
Tabela 147. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	271
Tabela 148. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .....	272
Tabela 149. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .....	273
Tabela 150. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	273
Tabela 151. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	275
Tabela 152. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .....	276
Tabela 153. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .....	277
Tabela 154. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	278
Tabela 155. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	279
Tabela 156. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .....	280
Tabela 157. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> .....	281

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 158. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	282
Tabela 159. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	283
Tabela 160. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki leku: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> . ....	284
Tabela 161. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> . ....	285
Tabela 162. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.....	286
Tabela 163. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA.....	287
Tabela 164. Ranking bezpieczeństwa ocenianych interwencji, uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>random</i> . ....	288
Tabela 165. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji uszeregowane względem rankingu bezpieczeństwa, ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>random</i> . ....	289
Tabela 166. Dane wejściowe wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego dla oceny częstości występowania AEs prowadzących do zgonu: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	289
Tabela 167. Wyniki porównania pośredniego RUCA vs NIR, OLA (metoda Buchera): częstość występowania AEs prowadzących do zgonu.....	290
Tabela 168. Podsumowanie wyników bezpieczeństwa RUCA vs NIR, OLA na podstawie metaanalizy sieciowej. ....	291
Tabela 169. Działania niepożądane u 1594 pacjentek uczestniczących w badaniach klinicznych dotyczących stosowania rukaparybu w monoterapii w leczeniu nowotworów złośliwych jajnika ( <i>ChPL Rubraca 2023</i> ). ....	293
Tabela 170. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	330
Tabela 171. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	332
Tabela 172. [REDACTED].....	334
Tabela 173. [REDACTED].....	[REDACTED]
[REDACTED].....	335

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 174. [REDACTED]	
[REDACTED] .....	336
Tabela 175. [REDACTED]	
[REDACTED] .....	336
Tabela 176. [REDACTED]	
[REDACTED] .....	337
Tabela 177. [REDACTED]	
[REDACTED] .....	338
Tabela 178. [REDACTED]	
[REDACTED] .....	339
Tabela 179. [REDACTED] .....	340
Tabela 180. [REDACTED] .....	340
Tabela 181. [REDACTED] .....	345
Tabela 182. [REDACTED] .....	346
Tabela 183. [REDACTED] .....	347
Tabela 184. [REDACTED] .....	348
Tabela 185. [REDACTED]	
[REDACTED] .....	354
Tabela 186. [REDACTED]	
[REDACTED] .....	354
Tabela 187. Ocena badania <i>ATHENA-MONO</i> przy użyciu narzędzia ROB2. ....	356
Tabela 188. Ocena badania <i>PRIMA</i> przy użyciu narzędzia ROB2. ....	359
Tabela 189. Ocena badania <i>PRIME</i> przy użyciu narzędzia ROB2. ....	361
Tabela 190. Ocena badania <i>SOLO1</i> przy użyciu narzędzia ROB2. ....	363
Tabela 191. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	365
Tabela 192. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	367
Tabela 193. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2. ....	367
Tabela 194. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2. ....	368
Tabela 195. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	369
Tabela 196. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.....	369

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Tabela 197. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2. ....	369
Tabela 198. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad. ....	370
Tabela 199. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	370
Tabela 200. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	372
Tabela 201. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i> ). ....	373
Tabela 202. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 ( <i>Shea 2017</i> ). ....	376
Tabela 203. Definicja odpowiedzi na leczenie w ocenie zmian docelowych. ....	383
Tabela 204. Definicja odpowiedzi na leczenie w ocenie zmian niedocelowych. ....	384
Tabela 205. Ocena najlepszej odpowiedzi na leczenie; pacjenci ze zmianami docelowymi ( $\pm$ nie docelowymi). ....	385
Tabela 206. Ocena najlepszej odpowiedzi na leczenie; pacjenci tylko ze zmianami niedocelowymi. ....	386
Tabela 207. Klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego raka jajnika, jajowodu i otrzewnej według FIGO ( <i>FIGO 2018</i> ). ....	390
Tabela 208. Kwestionariusz oceny jakości życia FACT-O. ....	392
Tabela 209. Punktacja kwestionariusza FACT-O. ....	394
Tabela 210. Pełna ocena opracowań wtórnych, które zostały uwzględnione w raporcie według skali AMSTAR 2. ....	403
Tabela 211. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	420
Tabela 212. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier. ....	420
Tabela 213. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane. ....	421
Tabela 214. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>ATHENA-MONO</i> . ....	422
Tabela 215. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PAOLA-1</i> . ....	430
Tabela 216. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PRIMA</i> . ....	443
Tabela 217. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>PRIME</i> . ....	456
Tabela 218. Charakterystyka ( <i>critical appraisal</i> ) badania <i>SOLO1</i> . ....	464

#### Rubrica (rukoparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



## Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	54
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>ATHENA-MONO</i> . ....	61
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej charakterystyki włączonej populacji ITT; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	84
Wykres 4. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	90
Wykres 5. Ryzyko względne wystąpienia AEs – ogólne kategorie zdarzeń; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	100
Wykres 6. Ryzyko względne wystąpienia AEs prowadzących do modyfikacji (wstrzymania, redukcji) lub zakończenia leczenia; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	100
Wykres 7. Ryzyko względne wystąpienia AEs – poszczególne zdarzenia bez względu na nasilenie; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	104
Wykres 8. Ryzyko względne wystąpienia AEs – zdarzenia niepożądane o nasileniu $\geq 3$ stopnia; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	107
Wykres 9. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	112
Wykres 10. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do redukcji dawki; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	113
Wykres 11. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia i (lub) zmniejszenia dawki; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	114
Wykres 12. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do czasowego do zakończenia leczenia; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	118
Wykres 13. Ryzyko względne wystąpienia AEs – TEAEs prowadzące do zgonu; RUCA vs PBO; badanie <i>ATHENA-MONO</i> . ....	119
Wykres 14. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w analizowanych badaniach. ....	136
Wykres 15. Liczba pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	160
Wykres 16. Mediana wieku pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	161
Wykres 17. Status sprawności ECOG pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	162
Wykres 18. Stadium FIGO nowotworów u pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	163
Wykres 19. Odpowiedź po pierwszej linii chemioterapii u pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	165

### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 20. Status choroby resztkowej po chemioterapii u pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	165
Wykres 21. HRD i status mutacji BRCA u pacjentek włączonych do poszczególnych badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim. ....	166
Wykres 22. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie IRC, populacja ITT. ....	191
Wykres 23. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja ITT, model <i>random</i> . ....	192
Wykres 24. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie IRC, populacja HRD. ....	194
Wykres 25. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja HRD, model <i>fixed</i> . ....	195
Wykres 26. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA. ....	197
Wykres 27. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie IRC, populacja BRCA, model <i>fixed</i> . ....	198
Wykres 28. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT. ....	200
Wykres 29. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja ITT, model <i>random</i> . ....	201
Wykres 30. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD. ....	203
Wykres 31. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja HRD, model <i>fixed</i> . ....	204
Wykres 32. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie badaczy, populacja BRCA, model <i>fixed</i> . ....	206
Wykres 33. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT. ....	208
Wykres 34. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, model <i>random</i> . ....	209
Wykres 35. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD. ....	211
Wykres 36. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS w ocenie w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, model <i>fixed</i> . ....	212
Wykres 37. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS, populacja ITT. ....	214
Wykres 38. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja ITT, model <i>fixed</i> . ....	215
Wykres 39. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS, populacja HRD. ....	217
Wykres 40. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja HRD, model <i>fixed</i> . ....	218

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 41. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS, populacja BRCA.....	220
Wykres 42. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS, populacja BRCA, model <i>fixed</i> . ....	221
Wykres 43. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT.....	223
Wykres 44. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja ITT, model <i>fixed</i> . ....	224
Wykres 45. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD. ....	226
Wykres 46. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja HRD, model <i>fixed</i> . ....	227
Wykres 47. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA.....	229
Wykres 48. Wyniki metaanalizy sieciowej: OS w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, populacja BRCA, model <i>fixed</i> . ....	230
Wykres 49. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: ORR, populacja ITT.....	232
Wykres 50. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja ITT, model <i>fixed</i> .....	233
Wykres 51. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: ORR, populacja HRD.....	235
Wykres 52. Wyniki metaanalizy sieciowej: ORR, populacja HRD, model <i>fixed</i> .....	236
Wykres 53. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS2, populacja ITT.....	238
Wykres 54. Wyniki metaanalizy sieciowej: PF2, populacja ITT, model <i>fixed</i> .....	239
Wykres 55. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: PFS2, populacja HRD.....	241
Wykres 56. Wyniki metaanalizy sieciowej: PFS2, populacja HRD, model <i>fixed</i> .....	242
Wykres 57. Sieć zależności pomiędzy interwencjami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim: TFST, populacja ITT.....	244
Wykres 58. Wyniki metaanalizy sieciowej: TFST, populacja ITT, model <i>fixed</i> . ....	245
Wykres 59. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	257
Wykres 60. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania TEAEs ogółem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> . ....	258

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

Wykres 61. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania TEAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	261
Wykres 62. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania TEAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> . ....	262
Wykres 63. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR. ....	264
Wykres 64. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania TRAEs: RUCA vs PBO, NIR; model <i>fixed</i> . ....	265
Wykres 65. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania TRAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR. ....	267
Wykres 66. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania TRAEs $\geq 3$ stopnia: RUCA vs PBO, NIR; model <i>fixed</i> . ....	268
Wykres 67. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	271
Wykres 68. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania SAEs: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> . ....	272
Wykres 69. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	275
Wykres 70. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania SAEs związanych z leczeniem: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> . ....	276
Wykres 71. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	279
Wykres 72. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs prowadzących do czasowego przerwania leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> . ....	280
Wykres 73. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	283
Wykres 74. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs prowadzących do redukcji dawki: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>fixed</i> . ....	284
Wykres 75. Sieć zależności pomiędzy interwencjami badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego: częstość występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA. ....	287
Wykres 76. Wyniki porównania pośredniego analizowanych interwencji: ocena częstości występowania AEs prowadzących do zakończenia leczenia: RUCA vs PBO, NIR, OLA; model <i>random</i> . ....	288

#### Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- APD Rubraca 2024** Aestimo s.c. Analiza problemu decyzyjnego: Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny. Kraków 2024
- Banerjee 2021** Banerjee S, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Holmes E, Lowe ES, DiSilvestro P. Maintenance olaparib for patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation (SOLO1/GOG 3004): 5-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(12):1721-1731
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- ChPL Rubraca 2024** Charakterystyka produktu leczniczego Rubraca z dnia 3 kwietnia 2024 r. – EMEA/H/C/004272/IAIN/0044  
Dostępna online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- Colombo 2021** Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Kim JW, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Tolerability of maintenance olaparib in newly diagnosed patients with advanced ovarian cancer and a BRCA mutation in the randomized phase III SOLO1 trial. *Gynecol Oncol* 2021; 163(1):41-49
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dias 2016** Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Updated September 2016.
- DiSilvestro 2020** DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian CA, Bradley WH, Mathews CA, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, Moore KN. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer with a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings from the SOLO1 Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(30):3528-3537
- DiSilvestro 2023** DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, McNamara J, Lowe ES, Ah-See ML, Moore KN. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed
- Rubraca (rukaparyb) w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(3):609-617
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54
- Eisenhauer 2009** Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer.* 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
- EMA 2024** European Medicines Agency. Rubraca (rucaparib).  
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubraca>  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- EPAR 2023** European Medicine Agency, 12 October 2023. EMA/CHMP/503870/2023, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report. Rubraca; International non-proprietary name: rucaparib; Procedure No. EMEA/H/C/004272/II/0036.  
Dostęp on-line pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0036-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/rubraca-h-c-4272-ii-0036-assessment-report-variation_en.pdf)
- EudraVigilance 2024** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.  
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- FAERS 2024** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS).  
Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- FDA 2024** Highlights of prescribing information RUBRACA® (rucaparib) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval: 2016.  
Dostępne on-line pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/209115s013lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/209115s013lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- FDA 2024a** U.S. Food & Drug Administration (FDA). August 5, 2022 Posting | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS).  
Dostęp online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/august-5-2022-posting-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- FDA 2024b** U.S. Food & Drug Administration (FDA). Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) – Rubraca.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1515>  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- FIGO 2018** Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, et al. FIGO Cancer Report 2018: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 59–78. DOI: 10.1002/ijgo.12614

**Rubraca (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Friedlander 2021** Friedlander M, Moore KN, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Lisyanskaya A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley WH, Liu J, Mathews C, Selle F, Lortholary A, Lowe ES, Hettle R, Flood E, Parkhomenko E, DiSilvestro P. Patient-centred outcomes and effect of disease progression on health status in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation receiving maintenance olaparib or placebo (SOLO1): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(5):632-642
- Fujiwara 2022** Fujiwara K, Kristeleit R, Ghamande S, Lim M-C, Parkinson C, Morgan M, Wilson MK, Oaknin A, Buscema J, Bessette P, Lorusso D, Ueland F, Safra T, Barlin JN, Marmé F, Herzog TJ, McNeish IA, Goble S, Hume S, Monk BJ. Rucaparib maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC): Defining benefit according to disease risk subgroups within the phase III ATHENA–MONO study. *Ann Oncol* 2022; 33:S1505-S1506; 1780.
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- González-Martín 2019** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Hoskins P, Freyer G, Baumann K, Jardon K, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Cearbhaill RE, Lund B, Backes F, Barretina-Ginesta P, Haggerty AF, Rubio-Pérez MJ, Shahin MS, Mangili G, Bradley WH, Bruchim I, Sun K, Malinowska IA, Li Y, Gupta D, Monk BJ. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2391-2402
- González-Martín 2023** González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Lorusso D, McCormick CC, Freyer G, Backes F, Heitz F, Redondo A, Moore RG, Vulsteke C, O'Cearbhaill RE, Malinowska IA, Shtessel L, Compton N, Mirza MR, Monk BJ. Progression-free survival and safety at 3.5years of follow-up: results from the randomised phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2023; 189:112908
- Graybill 2024** Graybill WS, Pardo Búrdalo B, O'Malley DM, Vergote I, Monk BJ, Auranen A, Copeland LJ, Sabbatini R, Herzog TJ, Follana P, Pothuri B, Braicu EI, McCormick C, Yubero A, Moore RG, Vuylsteke P, Raaschou-Jensen N, York W, Hartman J, González-Martín A. Predictors of long-term progression-free survival in patients with ovarian cancer treated with niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(7):1041-1050
- Harter 2022** Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Bogner G, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Nøttrup TJ, Floquet A, El-Balat A, Scambia G, Guerra Alia EM, Fabbro M, Schmalfeldt B, Hardy-Bessard AC, Runnebaum I, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I. 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. *Gynecol Oncol* 2022; 164(2):254-264
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health*. 2009;12(6):996-1003.
- Herzog 2023** Herzog TJ, Wahab SA, Mirza MR, Pothuri B, Vergote I, Graybill WS, Malinowska IA, York W, Hurteau JA, Gupta D, González-Martín A, Monk BJ. Optimizing disease progression assessment using blinded central independent review and comparing it with investigator assessment in the PRIMA/ENGOT-ov26/GOG-3012 trial: challenges and solutions. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33(11):1733-1742

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



- Hettle 2021** Hettle R, McCrea C, Lee CK, Davidson R. Population-adjusted indirect treatment comparison of maintenance PARP inhibitor with or without bevacizumab versus bevacizumab alone in women with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2021; 13:17588359211049639
- Higgins 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Kamrava 2024** Kamrava MR, Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, Lorusso D, Freyer G, O'Malley DM, York W, Malinowska IA, Monk BJ. Patterns of initial ovarian cancer recurrence on niraparib maintenance monotherapy in patients with no baseline evidence of disease after first-line chemotherapy: An ad hoc subgroup analysis of PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012. *Gynecol Oncol* 2024; 189:68-74
- Kristeleit 2022** Kristeleit R. Rucaparib maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC): defining benefit according to disease risk subgroups within the phase 3 ATHENA-MONO study. *Ann Oncol*. 2022;33(Suppl):S786
- Kristeleit 2024** Kristeleit et. al. Interim Post-Progression Data and Updated Survival in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer in ATHENA-MONO. Society Of Gynecologic Oncology Annual Meeting 2024.  
Dostępne pod adresem: <https://sgo.planion.com/Web.User/AbstractDet?AC-COUNT=SGO&ABSID=462105&CONF=AM2024&CKEY=>  
Data ostatniego dostępu: 19.06.2024
- Kristeleit 2024a** Kristeleit et. al. Updated progression-free survival (PFS) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) treated with rucaparib (RUC) in ATHENA-MONO. *Annals of Oncology* (2024) 9 (suppl\_5): 1-19; Abstract 49MO. 10.1016/esmoop/esmoop103501  
Dostępne pod adresem: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-gynaecological-cancers-congress-2024/updated-progression-free-survival-pfs-in-patients-pts-with-newly-diagnosed-advanced-ovarian-cancer-oc-treated-with-rucaparib-ruc-in-athena>  
Data ostatniego dostępu: 27.07.2024
- Labidi-Galy 2023** Labidi-Galy SI, Rodrigues M, Sandoval JL, Kurtz JE, Heitz F, Mosconi AM, Romero I, Denison U, Nagao S, Vergote I, Parma G, Nøttrup TJ, Rouleau E, Garnier G, El-Balat A, Zamagni C, Martín-Lorente C, Pujade-Lauraine E, Fiévet A, Ray-Coquard IL. Association of location of BRCA1 and BRCA2 mutations with benefit from olaparib and bevacizumab maintenance in high-grade ovarian cancer: phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial subgroup exploratory analysis. *Ann Oncol* 2023; 34(2):152-162
- Li 2023** Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, Zheng H, Liu J, Wu X, Wang L, Huang Y, Wang K, Zou D, Zhao H, Wang C, Lu W, Lin A, Lou G, Li G, Qu P, Yang H, Zhang Y, Cai H, Pan Y, Hao M, Liu Z, Cui H, Yang Y, Yao S, Zhen X, Hang W, Hou J, Wang J, Wu L. Treatment With Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9(9):1230-1237
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2009;151:W-65-W-94.
- Lorusso 2024** Lorusso D, Mouret-Reynier MA, Harter P, Cropet C, Caballero C, Wolfrum-Ristau P, Satoh T, Vergote I, Parma G, Nøttrup TJ, Lebreton C, Fasching PA, Pisano C, Manso L, Bourgeois H, Runnebaum I, Zamagni C, Hardy-Bessard AC, Schnelzer A, Fabbro M, Schmalfeldt B, Berton

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny



- D, Belau A, Lotz JP, Gropp-Meier M, Gladieff L, Lück HJ, Abadie-Lacourtoisie S, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I. Updated progression-free survival and final overall survival with 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. *Int J Gynecol Cancer* 2024; 34(4):550-558
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23(20):3105-3124.
- Luvero 2024** Luvero D, Angioli R, Celoro F, Plotti F, Terranova C, Guzzo F, Cundari GB, Liparulo F, Verdone C, Montera R. Tailored Treatment Strategies in First Line Therapy for Ovarian Cancer Patients: A Critical Review of the Literature. *Pharmaceuticals* 2024; 17(6)
- Mirza 2023** Mirza MR, González-Martín A, Graybill WS, O'Malley DM, Gaba L, Stephanie Yap OW, Guerra EM, Rose PG, Baurain JF, Ghamande SA, Denys H, Prendergast E, Pisano C, Follana P, Baumann K, Calvert PM, Korach J, Li Y, Malinowska IA, Gupta D, Monk BJ. Prospective evaluation of the tolerability and efficacy of niraparib dosing based on baseline body weight and platelet count: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Cancer* 2023; 129(12):1846-1855
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264–269.
- Monk 2021** Monk BJ, Coleman RL, Fujiwara K, Wilson MK, Oza AM, Oaknin A, O'Malley DM, Lorusso D, Westin SN, Safra T, Herzog TJ, Marmé F, N Eskander R, Lin KK, Shih D, Goble S, Grechko N, Hume S, Maloney L, McNeish IA, Kristeleit RS. ATHENA (GOG-3020/ENGOT-ov45): a randomized, phase III trial to evaluate rucaparib as monotherapy (ATHENA-MONO) and rucaparib in combination with nivolumab (ATHENA-COMBO) as maintenance treatment following frontline platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31(12):1589-1594
- Monk 2022** Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, Coleman RL, Lorusso D, Bessette P, Ghamande S, Christopoulou A, Provencher D, Prendergast E, Demirkiran F, Mikheeva O, Yeku O, Chudecka-Glaz A, Schenker M, Littell RD, Safra T, Chou HH, Morgan MA, Drochýtek V, Barlin JN, Van Gorp T, Ueland F, Lindahl G, Anderson C, Collins DC, Moore K, Marme F, Westin SN, McNeish IA, Shih D, Lin KK, Goble S, Hume S, Fujiwara K, Kristeleit RS. A Randomized, Phase III Trial to Evaluate Rucaparib Monotherapy as Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Ovarian Cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022; 40(34):3952-3964
- Monk 2022a** Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, O'Malley DM, Oaknin A, Wilson MK, Coleman RL, Lorusso D, Oza AM, Ghamande SA, Christopoulou A, Prendergast E, Demirkiran F, Littell RD, Chudecka-Glaz AM, Morgan MA, Goble SM, Hume S, Fujiwara K, Kristeleit R. ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45): A randomized, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib monotherapy versus placebo as maintenance treatment following response to first-line platinum-based chemotherapy in ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(17); LBA5500.
- Moore 2018** Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, Floquet A, Leary A, Sonke GS, Gourley C, Banerjee S, Oza A, González-Martín A, Aghajanian C, Bradley W, Mathews C, Liu J, Lowe ES, Bloomfield R, DiSilvestro P. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379(26):2495-2505
- Mustafa 2024** Mustafa MT, Abushanab AK, Mousa MT, Qawaqzeh RA, Alakhras HM, Othman AS, Sa'ed A. Safety and efficacy of Rucaparib in the treatment of ovarian cancer and patients with BRCA mutation: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024:1-9

**Rubrica (rukaparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.
- O'Malley 2024** O'Malley DM, Monk BJ, Lim MC, Fuentes Pradera J, Buscema J, Wilson MK, De Vivo R, Herzog TJ, Zagouri F, Oza AM, Mikheeva ON, Diaz JP, Lisyanskaya AS, Morris R, Bruchim I, Craib M, Connor C, Shih D, Fujiwara K, Kristeleit R. Final safety results from ATHENA-MONO (GOG-3020/ENGOT-ov45), a randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial evaluating rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. JCO. 2024;42(16\_suppl):5554-5554. doi:10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.5554
- Oaknin 2022** Oaknin A, Kristeleit RS, Mahdi HS, Lim MC, De Vivo R, Salinas EA, Wilson MK, Liontos M, Santin AD, Provencher DM, Demirkiran F, Willmott LJ, Chudecka-Głaz AM, Herzog TJ, Beiner ME, Copeland LJ, McNeish IA, Lin KK, Monk BJ. PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED OVARIAN CANCER TREATED WITH MAINTENANCE RUCAPARIB: EXPLORATORY BIOMARKER ANALYSIS FROM THE PHASE 3 ATHENA-MONO STUDY (GOG-3020/ ENGOT-OV45; NCT03522246). Int J Gynecol Cancer 2022; 32:A472; 2022-LBA-325-ESGO.
- O'Cearbhaill 2022** O'Cearbhaill RE, Pérez-Fidalgo JA, Monk BJ, Tusquets I, McCormick C, Fuentes J, Moore RG, Vulsteke C, Shahin MS, Forget F, et al. Efficacy of niraparib by time of surgery and postoperative residual disease status: a post hoc analysis of patients in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. Gynecologic oncology 2022; 166(1):36-43
- O'Malley 2023** O'Malley DM, Krivak TC, Kabil N, Munley J, Moore KN. PARP Inhibitors in Ovarian Cancer: A Review. Target Oncol 2023; 18(4):471-503
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71
- Peters 2023** Peters ITA, Marchetti C, De Palma A, Giannarelli D, Carcagnì A, Scambia G, Fagotti A. Cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer in the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors era—Is it time for a new paradigm shift? A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2023; 187:77-86
- Pothuri 2020** Pothuri B, Han S, Chase D, Heitz F, Burger R, Gaba L, Van Le L, Guerra E, Bender D, Korach J, Cloven N, Follana P, Baurain JF, Pisano C, Peen U, Maenpaa J, Bacque E, Li Y, González-Martin A, Monk BJ. Patient-Reported Outcomes in Patients Receiving Niraparib in the PRIMA/ENGOTOV26/GOG-3012 Trial. Annals of Oncology (2020) 31 (suppl\_4): S551-S589. 10.1016/annonc/annonc276
- Pothuri 2024** Pothuri B, Han S, Chase DM, Heitz F, Burger RA, Gaba L, Van Le L, Guerra E, Bender D, Korach J, Cloven N, Churruca C, Follana P, DiSilvestro P, Baurain JF, Jardon K, Pisano C, Peen U, Mäenpää J, Gupta D, Bacqué E, Li Y, Compton N, Antonova J, Monk BJ, González-Martín A. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer

- treated with niraparib vs placebo: Results from the phase 3 randomized PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Gynecol Oncol* 2024; 184:168-177
- PRAC 2019** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 08 – 11 April 2019.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-april-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-08-11-april-2019_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 13 – 16 January 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-13-16-january-2020_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2020a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 06 – 09 July 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-july-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-6-9-july-2020_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2020b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 26 – 29 October 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-26-29-october-2020_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2020c** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 31 August – 03 September 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-31-august-3-september-2020_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2020d** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC minutes on 23 - 26 November 2020.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-november-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-november-2020_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC minutes on 11-14 January 2021.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-january-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2021a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 05-08 July 2021.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-5-8-july-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2021b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 25-28 October 2021.

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-october-2021\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-october-2021_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2022** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 04-07 April 2022.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-april-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-april-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2022a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 04-07 July 2022.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-july-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-july-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2022b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of the meeting on 28 November-01 December 2022.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-november-1-december-2022_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2023** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 09-12 January 2023.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-12-may-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-10-12-may-2023_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2023a** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 10-12 May 2023.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2023b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 03-06 July 2023.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2023_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- PRAC 2023c** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 28-31 August 2023.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-august-2023_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- Pujade-Lauraine 2023** Pujade-Lauraine E, Brown J, Barnicle A, Wessen J, Lao-Sirieix P, Criscione SW, du Bois A, Lorusso D, Romero I, Petru E, Yoshida H, Vergote I, Colombo N, Hietanen S, Provansal M, Schmalfeldt B, Pignata S, Martín Lorente C, Berton D, Runnebaum IB, Ray-Coquard I. Homologous Recombination Repair Gene Mutations to Predict Olaparib Plus Bevacizumab Efficacy in the First-Line Ovarian Cancer PAOLA-1/ENGOT-ov25 Trial. *JCO Precis Oncol* 2023; 7:e2200258
- R 2024** R Core Team (2024). *\_R: A Language and Environment for Statistical Computing\_*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>.

**Rubrica (rukoparyb)**

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Ray-Coquard 2019** Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, Fujiwara K, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Reinthaller A, Nagao S, Lefevre-Plesse C, Canzler U, Scambia G, Lortholary A, Marmé F, Combe P, de Gregorio N, Rodrigues M, Buderath P, Dubot C, Burges A, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(25):2416-2428
- Ray-Coquard 2023** Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, Cropet C, González-Martín A, Marth C, Nagao S, Vergote I, Colombo N, Mäenpää J, Selle F, Sehouli J, Lorusso D, Guerra Alía EM, Bogner G, Yoshida H, Lefevre-Plesse C, Buderath P, Mosconi AM, Lortholary A, Burges A, Medioni J, El-Balat A, Rodrigues M, Park-Simon TW, Dubot C, Denschlag D, You B, Pujade-Lauraine E, Harter P. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023; 34(8):681-692
- Rücker 2015** Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Medical Research Methodology*. 2015;15(1):58. doi:10.1186/s12874-015-0060-8
- Schouten 2024** Schouten PC, Schmidt S, Becker K, Thiele H, Nürnberg P, Richters L, Ernst C, Treilleux I, Medioni J, Heitz F, Pisano C, Garcia Y, Petru E, Hietanen S, Colombo N, Vergote I, Nagao S, Linn SC, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Harter P, Hahnen E, Schmutzler RK. Olaparib Addition to Maintenance Bevacizumab Therapy in Ovarian Carcinoma With BRCA-Like Genomic Aberrations. *JAMA Netw Open* 2024; 7(4):e245552
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.  
Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Staropoli 2024** Staropoli N, Ciliberto D, Luciano F, Napoli C, Costa M, Rossini G, Arbitrio M, Labanca C, Riillo C, Del Giudice T, Crispino A, Salvino A, Galvano A, Russo A, Tassone P, Tagliaferri P. The impact of PARP inhibitors in the whole scenario of ovarian cancer management: A systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2024; 193:104229
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Urata 2021** Urata Y. Interpretation of network meta-analyses of the efficacy of rheumatoid arthritis drugs. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. n/a(n/a). doi:10.1111/jcpt.13379
- URPL 2024** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl>  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- Valabrega 2024** Valabrega G, Pothuri B, Oaknin A, Graybill WS, Sánchez AB, McCormick C, Baurain JF, Tinker AV, Denys H, O'Cearbhaill RE, Hietanen S, Moore RG, Knudsen AØ, de La Motte Rouge T, Heitz F, Levy T, York W, Gupta D, Monk BJ, González-Martín A. Efficacy and safety of niraparib in patients aged 65 years and older with advanced ovarian cancer: Results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Gynecol Oncol* 2024; 187:128-138
- Valkenhoef 2021** Gert van Valkenhoef and Joel Kuiper (2021). gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. R package version 1.0-2. <https://CRAN.R-project.org/package=gemtc>
- Vergote 2021** Vergote I, Ray-Coquard I, Anderson DM, Cantuaria G, Colombo N, Garnier-Tixidre C, Gilbert L, Harter P, Hettle R, Lorusso D, Mäenpää J, Marth C, Matsumoto K, Ouwens M, Poveda A,

Rubrica (rukaparyb)

w monoterapii w leczeniu podtrzymującym zaawansowanego niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej z odpowiedzią całkowitą lub częściową na chemioterapię I linii opartą na pochodnych platyny

- Raspagliesi F, Rhodes K, Rubio Pérez MJ, Shapira-Frommer R, Shikama A, Sikorska M, Moore K, DiSilvestro P. 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. *Eur J Cancer* 2021; 157:415-423
- VigiAccess 2024** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>  
Data ostatniego dostępu: 26.07.2024 r.
- Vulsteke 2024** Vulsteke C, Chambers SK, Pérez MJR, Chan JK, Raaschou-Jensen N, Zhuo Y, Lorusso D, Herzog TJ, de la Motte Rouge T, Thomes Pepin JA, Braicu EI, Chen LM, Levy T, Barter JF, Pilar Barretina-Ginesta M, Joosens E, York W, Malinowska IA, González-Martín A, Monk BJ. Tolerability of the niraparib individualized starting dose in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib first-line maintenance therapy. *Eur J Cancer* 2024; 208:114157
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- Wu 2024** Wu X, Liu J, An R, Yin R, Zhang Y, Zhou H, He A, Wang L, Zhang J, Liu Z, Duan W, Zhu J, Lou G, Chen G, Cheng Y, Xue F, Nick S, Wang H, Li D. First-line bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer, fallopian tube cancer or primary peritoneal cancer: a phase III randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol* 2024
- Zhou 2024** Zhou S, Jiang Y, Luo C, Yuan L. Comparison of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPis) as maintenance therapy for newly-diagnosed and platinum-sensitive recurrent ovarian cancer with BRCA mutational status: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2024:1-11