

Analiza Kliniczna

TALZENNA[®] (talazoparyb)

w leczeniu nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego
HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinальnymi w genach *BRCA1/2*

Wykonawca

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

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.

[Redacted]

Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 8 grudnia 2021 r.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA KLINICZNA	20
1 Cel opracowania.....	21
2 Metodyka	21
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	21
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	21
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	22
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	24
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	26
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	26
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	26
2.2 Ocena bezpieczeństwa	27
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	27
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	27
2.5 Analiza statystyczna.....	28
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	30
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	42
5 Talazoparyb vs chemioterapia – badanie z randomizacją	44
5.1 Opis metodyki włączonych badań	44
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	49
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	49
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	52
5.2.3 Zgodność populacji badania <i>EMBRACA</i> z wnioskowanym programem lekowym – ocena wiarygodności zewnętrznej.....	58
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	68
5.4 Skuteczność kliniczna.....	70
5.4.1 Ekspozycja na leczenie	75
5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	77
5.4.3 Przeżycie całkowite (OS).....	83

5.4.3.1	Analiza przeżycia z uwzględnieniem terapii otrzymywanych po progresji choroby.....	88
5.4.4	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	93
5.4.5	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR).....	101
5.4.6	Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24)	104
5.4.7	Czas do zakończenia pierwszej terapii stosowanej po progresji na ocenianym leczeniu .	109
5.4.8	Ocena jakości życia.....	109
5.4.8.1	Kompletność odpowiedzi na dany kwestionariusz	111
5.4.8.2	Czas do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku ogólnego wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) kwestionariusza QLQ-C30.....	112
5.4.8.3	Czas do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku podskali objawów raka piersi (ang. <i>breast symptom scale</i>) kwestionariusza QLQ-BR23	119
5.4.8.4	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku podskal kwestionariusza QLQ-C30	120
5.4.8.5	Zmiana od wartości wyjściowej wyniku podskal kwestionariusza QLQ-BR23	125
5.5	Bezpieczeństwo	128
5.5.1	AEs ogółem.....	129
5.5.2	Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	129
5.5.3	AEs prowadzące do zgonu.....	131
5.5.4	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	131
5.5.5	AEs prowadzące do modyfikacji leczenia	132
5.5.5.1	AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia	134
5.5.5.2	AEs prowadzące do zmniejszenia dawki otrzymywanego leku	135
5.5.5.3	Podsumowanie modyfikacji dawek leków doustnych w uaktualnionej analizie bezpieczeństwa.....	138
5.5.6	AEs hematologiczne	139
5.5.6.1	Ocena hematologicznych parametrów laboratoryjnych.....	147
5.5.7	AEs niehematologiczne	150
5.5.8	AEs specjalnego zainteresowania.....	159
5.5.9	Zużycie zasobów medycznych.....	161
5.5.9.1	Zużycie dodatkowego leczenia	161
5.5.9.2	Użycie preparatów czerwonych krwinek i przetoczenia krwi	164
5.5.9.3	Hospitalizacje z powodu SAEs.....	166
5.5.10	Ocena bezpieczeństwa w wybranych podgrupach chorych.....	166

6	Talazoparyb vs olaparyb – porównanie pośrednie	171
6.1.1	Porównanie metodyki badań	171
6.1.2	Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim	176
6.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	176
6.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	185
6.1.3	Zestawienie procedur zastosowanych w badaniach	187
6.2	Metodyka porównania pośredniego.....	190
6.3	Skuteczność kliniczna.....	192
6.3.1	Przeżycie całkowite (OS).....	192
6.3.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	194
6.3.3	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR).....	195
6.3.4	Jakość życia – ocena na podstawie kwestionariusza QLQ-C30.....	197
6.4	Bezpieczeństwo	199
6.4.1	AEs ≥ 3 stopnia ogółem	199
6.4.2	AEs prowadzące do zakończenia leczenia	200
6.4.3	AEs prowadzące do zmniejszenia dawki leku	201
6.4.4	Niedokrwistość ≥ 3 stopnia	202
6.4.5	Neutropenia ≥ 3 stopnia.....	204
6.4.6	Leukopenia ≥ 3 stopnia	205
6.4.7	Zmęczenie ≥ 3 stopnia.....	206
6.4.8	Ból pleców ≥ 3 stopnia	207
7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	208
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	211
9	Badania w toku.....	213
10	Wyniki	214
11	Dyskusja	223
12	Ograniczenia	228
13	Wnioski końcowe	234
14	Załączniki.....	235
14.1	Szczegółowa ocena jakości odnalezionych badań według narzędzia RoB2	235
14.1.1	Badanie EMBRACA	235
14.1.2	Badanie OlympiAD	238

14.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie	241
14.2.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias (RoB2).....	241
14.2.2	Skala Jadad.....	246
14.2.3	Skala AMSTAR 2	247
14.2.4	Kwestionariusz EORTC QLQ-C30/QLQ B23.....	254
14.2.5	Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda	254
14.3	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2	256
14.4	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	259
14.5	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 261	
14.6	Przeglądy systematyczne włączone do raportu.....	262
14.7	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	263
14.8	Doniesienia konferencyjne wykluczone z analizy	266
14.9	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	266
14.10	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	268
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	280
	Spis Tabel.....	281
	Spis Wykresów.....	288
	Piśmiennictwo	290

Wykaz skrótów

AACR	Organizacja <i>American Association for Cancer Research</i>
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse events</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine aminotransferase</i>)
AML	Ostra białaczka szpikowa (ang. <i>Acute myeloid leukemia</i>).
AMSTAR	Narzędzie służące ocenie jakości przeglądów systematycznych (<i>A measurement Tool to Assess systematic Reviews</i>)
ANC	Bezwzględna liczba neutrofilii (z ang. <i>Absolute neutrophil count</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASCO	Organizacja <i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate aminotransferase</i>)
BCRP	Białka oporności raka piersi (ang. <i>Breast cancer resistant protein</i>)
bd.	Brak danych
BRCA	Gen odpowiedzialny za mechanizm naprawy uszkodzonego DNA
CBR	Korzyść kliniczna (z ang. <i>Clinical benefit rate</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence interval</i>)
CT	Tomografia komputerowa (ang. <i>Computer tomography</i>)
DILI	Uszkodzenie wątroby wywołane lekiem (ang. <i>Drug-induced liver injury</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy
DOR	Czas trwania odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>Duration of response</i>)
EACR	Organizacja <i>European Association for Cancer Research</i>
EBM	Medycyna oparta na faktach (za ang. <i>Evidence based medicine</i>)
ECCO	Organizacja <i>European cancer organisation</i>
ECOG	Organizacja <i>eastern cooperative oncology group</i>
EKG	Badanie elektrokardiograficzne
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Organizacja <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
ER	Receptor estrogenowy
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food and drug administration</i>)
FSH	Hormon folikulotropowy (ang. <i>Follicle-stimulating hormone</i>)
G-CSF	Czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>)

GFR	Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>Glomerular filtration rate</i>)
GGN	Górna granica normy
GHS	Ogólnego wskaźnik stanu zdrowia
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>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health related quality of life</i>)
HTA	<i>Health technology assessment</i>
IHC	Badanie immunohistochemiczne
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile range</i>)
IRF	Niezależna placówka radiologiczna (z ang. <i>Independent radiology facility</i>)
IS	Istotne statystycznie
ISH	Test hybrydyzacji <i>in-situ</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>Lactate dehydrogenase</i>)
LH	Hormon luteinizujący (ang. <i>Luteinizing hormone</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified intention to treat</i>)
MRI	Badanie rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Ministerstwo zdrowia
NA	Nieosiągalne do oceny (z ang. <i>Not assessable, not evaluable</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpił dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number needed to harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number needed to treat</i>)
NO	Nie osiągnięto
NS	Nieistotne statystycznie
NYHA	Klasyfikacja niewydolności serca według organizacji <i>New York Heart Association</i>
NZS	Triada objawów (Niedokrwistość, Zakażenie i Skaza Krwotoczna)
OLA	Olaparyb
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, z ang. <i>Objective response rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall survival</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PARP	Polimeraza poli-ADP-rybozy

PCT	Chemioterapia z wyboru lekarza (z ang. <i>Physician's choice therapy</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-free survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PR	Receptor progesteronowy
PRBC	Pakiet czerwonych krwinek (ang. <i>Packaged red blood cells</i>)
PRO	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjenta
PS	Przegląd systematyczny
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RANKL	Ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B (z ang. <i>Receptor activator for nuclear factor κ B ligand</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>)
RPSFTM	Metoda statystyczna pozwalająca korygować wynik oceny punktu końcowego typu czas do zdarzenia o wpływ leczenia otrzymywanego po zdarzeniu (ang. <i>Rank preserving stratified failure time method</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
SABCS	<i>San antonio breast cancer symposium</i>
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SCM	Dodatkowe leczenie (ang. <i>Supportive care medications</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SMI	Inhibitory drobnocząsteczkowe (SMI, z ang. <i>Small molecule inhibitors</i>)
TALA	Talazoparyb
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TNBC	Potrójnie ujemny rak piersi (z ang. <i>Triple negative breast cancer</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (z ang. <i>Vascular endothelial growth factor</i>)
VOD	Choroba zarostowa żył wątrobowych (ang. <i>Veno-occlusive disease</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2.

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, Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i meta-analiz) dotyczących oceny talazoparybu w docelowej populacji.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano pierwotne badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** pacjenci spełniający kryteria:

[Redacted text block]

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** talazoparyb stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):**
 - chemioterapia standardowa
 - olaparyb (komparator dodatkowy)
 - dodatkowo celem możliwości oceny wykonania porównania pośredniego włączano badania porównujące

olaparyb (stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego) ze standardową chemioterapią

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcomes*):** przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):**
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla talazoparybu
 - badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla olaparybu

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. Uwzględniono

także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano łącznie 7 przeglądów systematyczne, w tym trzy z metaanalizą. Opracowania te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy. Potwierdzono, że badanie *EMBRACA* było jedyną próbą oceniającą talazoparyb w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacjami germinacyjnymi *BRCA1/2*. Ponadto, przegląd *Poggio 2018* potwierdził również trafność wyszukiwania prób dla komparatora przyjętego w ramach wykonanego w niniejszym raporcie porównania pośredniego, czyli olaparybu – uwzględniono w nim tylko badanie *OlympiAD*.

W dwóch odnalezionych przeglądach (*Haddad 2020* i *Nur Husna 2018*) opisano tylko najważniejsze wyniki badania *EMBRACA*, które wskazywały na jego większą korzyść kliniczną względem chemioterapii, zwłaszcza w ocenie PFS. Z kolei w opracowaniu *Poggio 2018*, na podstawie metaanalizy badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, udowodniono istotne wydłużenie PFS oraz czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu do chemioterapii, bez istotnego wpływu na przeżycie całkowite lub odpowiedź na leczenie – zarówno dla obu inhibitorów PARP analizowanych łącznie, jak i tylko dla talazoparybu. W przypadku przeglądów *Wang 2020* oraz *Jiang 2021* opracowań przedstawiono wyniki porównania pośredniego talazoparybu oraz

olaparybu, i w obu w obliczeniach wykorzystano badania *EMBRACA* oraz *OlympiAD*. Ogółem, zgodnie z obserwacjami w pozostałych przeglądach systematycznych oraz zgodnie z wynikami porównania pośredniego przedstawionego w raporcie analizy klinicznej, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy talazoparybem oraz olaparybem w zakresie oceny OS, PFS, odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie zmian jakości życia pacjentów. Nie stwierdzono również istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych leków.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 9 publikacji pierwotnych, w tym:

- 6 publikacji opisujących 1 badanie z randomizacją oceniające porównanie talazoparybu z chemioterapią – próbę *EMBRACA*: *Litton 2018* (główna publikacja), *Ettl 2018* (jakość życia), *Hurvitz 2020* (szczegółowa analiza bezpieczeństwa), *Litton 2020* (końcowe wyniki oceny przeżycia), *Rugo 2020* (dodatkowe analizy w podgrupach), *Yu 2020* (ocena korelacji ekspozycji ze skutecznością);
- 3 publikacje opisujące badanie porównujące olaparyb z chemioterapią – badanie *OlympiAD*: *Robson 2017* (główne wyniki), *Robson 2019* (końcowe wyniki oceny przeżycia) oraz *Robson 2019a* (wyniki oceny jakości życia).

Dodatkowo zidentyfikowano 9 doniesień konferencyjnych prezentujących uaktualnione lub poszerzone wyniki dla badania *EMBRACA*: *Eierman 2018*, *Ettl 2019a*, *Ettl 2019b*, *Goncalves 2019*, *Quek 2019*, *Quek 2019a*, *Martin 2018*, *Rugo 2018*, *Rugo 2019* oraz 1 doniesienie prezentujące dodatkowe wyniki do badania *OlympiAD* – *Robson 2019b*.

Talazoparyb vs chemioterapia standardowa – badanie EMBRACA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT III fazy (wieloośrodkową próbę bez zaślepienia), w którym porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania talazoparybu w monoterapii (TALA) ze standardową chemioterapią z udziałem jednego leku, z wyboru lekarza (PCT, z ang. *physician's choice therapy*) u pacjentów z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi – próbę *EMBRACA*. Chemioterapią z wyboru lekarza mógł być jeden z chemioterapeutyków: kapecytabina (55 [43,7%] chorych), erybulina (50 [39,7%]), gemcytabina (12 [9,5%]) oraz winorelbina (9 [7,1%]).

Chorzy mogli otrzymać maksymalnie 3 wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej, przy czym wymagano wcześniejszego leczenia schematami opartymi na taksoidach i/lub antracyklinach (o ile nie występowały przeciwwskazania do takich terapii) na etapie neoadjuwantowym, adjuwantowym, choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej. Dopuszczano zastosowanie związków platyny w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym, o ile wystąpił trwający przynajmniej 6 miesięcy okres wolny od choroby od podania ostatniej dawki. Progresa choroby w trakcie chemioterapii opartej na związkach platyny z powodu choroby zaawansowanej była kryterium wykluczającym. Pacjent mógł otrzymać dowolną liczbę linii hormonoterapii w przypadku ekspresji receptorów hormonalnych. W badaniu włączono chorych z dobrą sprawnością fizyczną (ECOG \leq 2), z prawidłową czynnością narządów wewnętrznych.

Badanie opisano w 6 publikacjach: *Litton 2018* (publikacja główna), *Hurvitz 2020* (szczegółowa ocena bezpieczeństwa), *Ettl 2018* (jakość życia), *Rugo 2020* (dodatkowe analizy w podgrupach) oraz *Litton 2020*, gdzie przedstawiono końcowe wyniki oceny przeżycia i *Yu 2020*, gdzie przedstawiono dodatkową analizę zależności skuteczności talazoparybu od ekspozycji.

Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.1, ocena centralna przez zaślepioną, niezależną komisję) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowymi punktami końcowymi była przeżycie całkowite, obiektywna odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna w 24 tygodniu, czas trwania odpowiedzi oraz jakość życia i bezpieczeństwo. Badanie zaprojektowano w sposób pozwalający z wystarczającą mocą statystyczną ocenić zarówno główny punkt końcowy (PFS), jak i dodatkowy punkt końcowy OS (określany jako kluczowy dodatkowy punkt końcowy).

Do badania *EMBRACA* włączono 431 pacjentów – w wyniku randomizacji do grupy TALA przydzielono 287 chorych, natomiast do grupy kontrolnej 144 pacjentów. Z tego leczenie otrzymało odpowiednio 286 (99,7%) i 126 (87,5%) chorych. W momencie przeprowadzenia końcowej analizy PFS udział w badaniu zakończył istotnie więcej chorych z grupy PCT niż TALA, 54,9% vs 42,2%. Z obserwacji utracono 7 pacjentów z grupy talazoparybu i 6 z grupy chemioterapii. W momencie końcowej analizy OS, leczenie zakończyło 269 (94,1%) chorych z grupy talazoparybu oraz 125 (99,2%) z grupy chemioterapii, natomiast udział w badaniu zakończyło odpowiednio 231 (80,8%) oraz 125 (99,2%) chorych. Najczęstszą przyczyną

zakończenia udziału w badaniu był zgon (73,4% vs 77,0%), natomiast utrata z obserwacji dotyczyła jedynie kilku procent chorych: 3,8% vs 5,6%.

W badaniu *EMBRACA* średni wiek uwzględnionych pacjentów wynosił około 48-49 lat (zakres od 24 do 88 lat), przy czym odsetek pacjentów w wieku 65 lat lub więcej był stosunkowo niski i zbliżony w obu grupach (9,4% vs 6,9%). Większość (około 98%) stanowiły kobiety. Około 5% chorych miało chorobę miejscowo zaawansowaną, natomiast znaczna większość – chorobę przerzutową. Ekspresję receptorów hormonalnych (status HR+) stwierdzono u 157 (54,7%) chorych z grupy talazoparybu oraz 84 (58,3%) z grupy kontrolnej. Chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w leczeniu choroby zaawansowanej otrzymało 46 (16,0%) z grupy talazoparybu oraz 30 (20,8%) z grupy kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana PFS wyniosła 8,6 (95% CI: 7,2; 9,3) miesięcy w grupie TALA, w porównaniu do 5,6 (95% CI: 4,2; 6,7) w grupie PCT. Hazard wystąpienia progresji choroby lub zgonu było około 46% niższy w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT, wynik był istotny statystycznie: HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,71), $p < 0,001$. Odsetek chorych bez progresji lub zgonu po roku leczenia (1-roczone PFS) wyniósł 37% w grupie TALA, oraz 20% w grupie PCT. Wyniki w podgrupach potwierdzały obserwacje w całej populacji.

Przeżycie całkowite (OS). Do czasu przeprowadzenia analizy wstępnej przeżycia całkowitego odnotowano łącznie 163 zgony (na 321 zakładanych, 50,8%): 108 (38%) w grupie TALA oraz 55 (38%) w grupie PCT. Mediana przeżycia była

liczbowo dłuższa w grupie chorych otrzymujących TALA w porównaniu do grupy PCT: 22,3 (95% CI: 18,1; 26,2) vs 19,5 (95% CI: 16,3; 22,4), ale różnice w ryzyku zgonu nie były istotne statystycznie: HR = 0,76 (95% CI: 0,55; 1,06), $p = 0,11$.

Ostateczną ocenę przeżycia całkowitego wykonano po odnotowaniu 324 zgonów (czyli nieco więcej niż planowane 321 zgonów): 216 (75,3%) w grupie talazoparybu oraz 108 (75,0%) w grupie chemioterapii, przy medianach okresu obserwacji odpowiednio w tych grupach 44,9 (95% CI: 37,9; 47,0) miesięcy oraz 36,8 (95% CI: 34,3; 43,0) miesięcy. Mediany OS były zbliżone w obu analizowanych grupach: 19,3 (95% CI: 16,6; 22,5) miesiąca vs 19,5 (95% CI: 17,4; 22,4). Wartość HR pomimo wyniku liczbowo wskazującego na korzyść talazoparybu nie osiągnęła znamienności statystycznej: HR = 0,848 (95% CI: 0,670; 1,073), $p = 0,17$. Wpływ na to mogły mieć różnice w leczeniu stosowanym po progresji w kolejnych liniach, inhibitory PARP otrzymało 13 (4,5%) chorych w grupie talazoparybu, natomiast w grupie chemioterapii – 47 (32,6%) chorych – autorzy badania podjęli próbę statystycznej korekcji tych różnic, ale wynik pozostał nieznamienny. Co ciekawe różnice osiągnęły znamienność w przypadku oceny podgrupy rasy białej: HR = 0,755 (95% CI: 0,571; 0,998), natomiast w przypadku innej rasy wynik był liczbowo na niekorzyść talazoparybu: HR = 1,278 (95% CI: 0,758; 2,155), choć różnice nie były znamienne statystycznie.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Odsetek chorych uzyskujących ORR był wyższy w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT: 62,6% (95% CI: 55,8%; 69,0%) vs 27,2% (95% CI: 19,3%; 36,6%). Szansa uzyskania ORR (według obliczeń autorów badania) była istotnie, 5-krotnie wyższa w grupie TALA w porównaniu do

kontroli: OR = 5,0 (95% CI: 2,9; 8,8), $p < 0,001$. Obserwacje te potwierdziły obliczenia autorów niniejszego raportu: RB = 2,30 (95% CI: 1,67; 3,16), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Autorzy badania podali, że ogółem mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,6 miesiąca w grupie talazoparybu oraz 1,7 miesiąca w grupie standardowej chemioterapii.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie wyniosła 5,4 (95% CI: 4,2; 6,3) miesiąca w grupie TALA oraz 3,1 (IQR: 2,8; 5,6) w grupie PCT, a różnica DOR była znamienna statystycznie: HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,70). Autorzy badania zaznaczyli jednak, że ocena tego punktu końcowego miała charakter drugorzędowy/eksploracyjny, a w ramach obliczeń nie wykonano dopasowania względem hierarchicznego testowania wielu wariantów punktów końcowych, dlatego wnioskowanie o istotności wyniku na podstawie przedstawionego przedziału ufności może być ograniczone.

Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24). Odsetek pacjentów uzyskujących korzyść kliniczną po 24 tygodniach terapii był niemal dwukrotnie wyższy wśród chorych leczonych talazoparybem niż wśród chorych otrzymujących standardową chemioterapię: 68,6% (95% CI: 62,9%; 74,0%) vs 36,1% (95% CI: 28,3%; 44,5%). Szansa uzyskania CBR24 była ponad 4-krotnie wyższa w grupie TALA vs PCT, wynik był znamienny statystycznie: OR = 4,3 (95% CI: 2,7; 6,8), $p < 0,001$. Na istotne różnice wskazywały również obliczenia korzyści względnej uzyskania CBR24 (TALA vs PCT), przeprowadzone w ramach niniejszej analizy: RB = 1,90 (95% CI: 1,51; 2,39), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Jakość życia. Wynik oceny w skali GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30 wskazywał na istotnie większą poprawę (zwiększenie wyniku) u chorych otrzymujących TALA, w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią standardową – zmiana wyniku od wartości wyjściowej w grupie TALA wyniosła średnio 2,1 (95% CI: 0,1; 4,1) punktów, natomiast w grupie kontrolnej -5,7 (95% CI: -10,0; -1,4) punktów. Różnica tych średnich wyniosła 7,80 (95% CI: 3,06; 12,54), $p = 0,0013$. Talazoparyb istotnie wydłużał czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia – mediana wyniosła 26,3 (95% CI: 16,3; 30,5) miesiąca w grupie TALA, w porównaniu do 6,7 (95% CI: 4,9; 12,6) miesiąca w grupie PCT: HR = 0,385 (95% CI: 0,264; 0,563), co było istotnym statystycznie wynikiem.

W ocenie kwestionariusza QLQ-BR23, dla skal oceniających funkcjonowanie pacjenta, jedyne istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano dla skali oceniającej obraz własnego ciała: 5,23 (95% CI: 0,38; 10,08), $p = 0,0346$, TALA vs PCT, i wskazywały one na większą poprawę po stronie talazoparybu. W ocenie skal dotyczących objawów, w większości ocenianych podskal, różnice pomiędzy grupami były istotne i wskazywały na większą poprawę objawów w grupie TALA vs PCT: objawów działań niepożądanych terapii systemowej: MD = -4,75 (95% CI: -8,02; -1,57), $p = 0,0033$, objawów ze strony raka piersi: MD = -5,00 (95% CI: -8,73; -1,27), $p = 0,087$ oraz objawów ze strony ramiion: MD = 4,37 (95% CI: -8,43; -0,31), $p = 0,0299$. Talazoparyb istotnie wydłużał czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku podskali objawów ze strony raka piersi, w porównaniu do PCT: HR = 0,347 (95% CI: 0,177; 0,680).

Bezpieczeństwo

W próbie klinicznej *EMBRACA* nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapiami w przypadku AEs w dowolnym stopniu nasilenia, AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, SAEs oraz AEs prowadzących do zgonu. Ocenę bezpieczeństwa wykonano zarówno w momencie końcowej oceny PFS, jak i w dalszym okresie obserwacji w momencie przeprowadzenia końcowej oceny OS (publikacja *Litton 2020*). W obu ocenach profil bezpieczeństwa był bardzo zbliżony, poniżej przedstawiono liczbowe wyniki najbardziej aktualnej analizy.

Zdarzeniami niepożądanymi, prowadzącymi do modyfikacji leczenia, odnotowanymi z istotnie wyższym ryzykiem w grupie TALA, były niedokrwistość, RR = 16,30 (95%CI: 5,28; 50,33), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość, RR = 21,59 (95%CI: 3,01; 154,60), $p = 0,0022$, NNH = 7 (95%CI: 5; 9). Z istotnie mniejszym ryzykiem w grupie TALA raportowano modyfikacje dawek leczenia z powodu nudności, RR = 0,22 (95%CI: 0,08; 0,57), $p = 0,0020$, NNT = 14 (95%CI: 8; 50), biegunki, RR = 0,09 (95%CI: 0,02; 0,40), $p = 0,0015$, NNT = 14 (95%CI: 9; 42) oraz zespołu ręka-stopa, RR = 0,01 (95%CI: 0,00; 0,22), $p = 0,0026$, NNT = 8 (95%CI: 6; 15).

Hematologiczne AEs w dowolnym stopniu nasilenia występowały częściej w grupie TALA z istotną statystycznie różnicą, RR = 1,36 (95% CI: 1,13; 1,64), $p = 0,0011$, NNH = 6 (95%CI: 4; 12). Spośród nich, istotnie częściej w grupie TALA raportowano niedokrwistość, RR = 2,88 (95%CI: 1,98; 4,19), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość, RR = 3,57 (95%CI: 1,91; 6,65), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95%CI: 4; 8). Hematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia występowały częściej w grupie TALA w porównaniu do PCT (56,3% vs 38,1%) ze

znamienną statystycznie różnicą, RR = 1,48 (95%CI: 1,16; 1,89), p = 0,0018, NNH = 6 (95%CI: 4; 13). Z poszczególnych hematologicznych AEs, występujących istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią, odnotowano niedokrwistość (40,2% vs 4,8%), RR = 8,44 (95%CI: 3,82; 18,67), p < 0,0001, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość (14,7% vs 1,6%), RR = 9,25 (95%CI: 2,27; 37,63), p = 0,0019, NNH = 8 (95%CI: 6; 12). Znamienne rzadziej w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT występowała neutropenia (22,4% vs 34,9%), RR = 0,64 (95%CI: 0,46; 0,88), p = 0,0067, NNT = 8 (95%CI: 5; 35).

W przypadku niehematologicznych AEs dowolnego stopnia, znamienne częściej w grupie TALA odnotowano bóle głowy, RR = 1,47 (95%CI: 1,03; 2,11), p = 0,0338, NNH = 10 (95%CI: 5; 58). Istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia AEs po stronie TALA raportowano w przypadku wystąpienia zespołu ręka-stopa, RR = 0,06 (95%CI: 0,02; 0,18), p < 0,0001, NNT = 5 (95%CI: 4; 8) oraz ryzyka pojawienia się płynu w jamie opłucnej, RR = 0,24 (95%CI: 0,09; 0,64), p = 0,0041, NNT = 16 (95%CI: 9; 70). Odnośnie AEs 3-4 stopnia, w grupie TALA odnotowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki, RR = 0,13 (95%CI: 0,03; 0,60), p = 0,0091, NNT = 21 (95%CI: 12; 135), a także zespołu ręka-stopa, RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,98), p = 0,0475, choć wynik był na granicy istotności statystycznej.

W trakcie stosowania przypisanej terapii w grupie TALA odnotowano istotnie mniej pacjentów z AEs związanymi z hepatotoksycznością, RR = 0,46 (95%CI: 0,28; 0,76), p = 0,0026, NNT = 10 (95%CI: 6; 33).

Talazoparyb vs olaparyb - porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie talazoparybu z olaparybem wykonano przez wspólny komparator, chemioterapię standardową, wykorzystując dane z badania *EMBRACA* po stronie talazoparybu oraz dane z badania *OlympiAD* po stronie olaparybu. Próba *OlympiAD* była wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym bez zaślepienia, obejmującym łącznie 302 pacjentów: 205 w grupie olaparybu oraz 97 w grupie kontrolnej.

Grupę kontrolną obu badań włączonych do porównania pośredniego stanowili pacjenci przyjmujący chemioterapię z wyboru lekarza (PCT, ang. *physician's choice therapy*). W obu próbach mogła ona obejmować kapecytabinę, erybulinę lub winorelbinę, a dodatkowo w badaniu *EMBRACA* gemcytabinę. Odsetki chorych stosujących w tym ramieniu poszczególne chemioterapie były podobne w obu próbach dla kapecytabiny (odpowiednio 43,7% w badaniu *EMBRACA* i 45,1% w próbie *OlympiAD*) i erybuliny (odpowiednio 39,7% vs 37,4%), natomiast w przypadku winorelbiny częściej stosowali ją pacjenci z próby *OlympiAD* niż badania *EMBRACA* (17,6% vs 9,5%), co jednak może być spowodowane tym, że w drugiej próbie 9,5% pacjentów otrzymało gemcytabinę.

Populacje analizowane w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim różniły się między sobą pod względem niektórych kryteriów włączenia, jak i wyjściowych charakterystyk – zauważyć można, że w próbie *OlympiAD* uwzględniono pacjentów, którzy byli leczeni mniejszą liczbą wcześniejszych chemioterapii w chorobie zaawansowanej niż w próbie *EMBRACA* (w pierwszej z nich liczba dopuszczonych linii wynosiła maksymalnie 2, a w drugiej 3 [w

badaniu *EMBRACA* 3 i ≥ 4 linię takiego leczenia otrzymało odpowiednio 4,4% i 0,2% chorych]); ponadto prawidłową sprawność wg skali ECOG (stopień 0) wykazywało w badaniu *OlympiAD* 70% pacjentów, a w próbie *EMBRACA* tylko 55%, przy jednoczesnym uwzględnieniu w tej próbie chorych, którzy nie byli zdolni do pracy i spędzali około połowy dnia w łóżku (stopień 2 wg ECOG stwierdzono u 1,9% populacji badania) – przyjęte w badaniu *OlympiAD* kryteria włączenia nie umożliwiały włączenia takich pacjentów; w próbie *OlympiAD* uwzględniono pacjentów tylko z przerzutowym rakiem piersi, natomiast w badaniu *EMBRACA* chorych z chorobą przerzutową, ale również z miejscowo zaawansowaną (stanowili oni 5,6% populacji badania); poza tym w badaniu *EMBRACA* diagnoza raka piersi musiała zostać potwierdzona histologicznie, a w drugiej próbie dopuszczono poza tym możliwość potwierdzenia cytologicznego; w przypadku chorych HR+ w obu próbach wymagane było leczenie hormonalne (nie wprowadzono ograniczeń odnośnie do liczby wcześniej stosowanych terapii), ale w próbie *OlympiAD* zaznaczono dodatkowo, że u pacjentów z rakiem ER+ i/lub PR+ musiała wystąpić progresja podczas ≥ 1 terapii hormonalnej (adjuwantowej lub choroby przerzutowej) bądź w ocenie lekarza zastosowanie takiej terapii byłoby nieodpowiednie; ponadto w badaniu *EMBRACA* podano, dla leczenia ukierunkowanego na receptor mTOR, inhibitorów CDK4/6, leków immunonkologicznych, inhibitorów kinaz tyrozynowych lub przeciwciał monoklonalnych przeciwko CTL4 i VEGF – takiego kryterium nie zastosowano w próbie *OlympiAD*; w przypadku jednak pozostałych kryteriów włączenia/wykluczenia, jak i charakterystyk wyjściowych analizowane próby były porównywalne.

W ocenie skuteczności klinicznej, w ramach porównania pośredniego wybrano najważniejsze

punkty końcowe w badaniach onkologicznych: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (sumę odpowiedzi częściowej oraz całkowitej). Punkty te zostały ocenione w obu badaniach wykorzystywanych w porównaniu pośrednim – *EMBRACA* oraz *OlympiAD*. Dodatkowo, przeprowadzono również porównanie oceny jakości życia, w zakresie czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia według ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ-C30. W ramach oceny bezpieczeństwa, porównano ogólną częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Do porównania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wybrano zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4 (szczególnie istotne dla pacjentów), występujące zarówno po stronie talazoparybu, jak i po stronie olaparybu – zestawiono 5 najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie talazoparybu lub olaparybu, które dało się ze sobą porównać – były to zdarzenia niedokrwistości, neutropenii, leukopenii, zmęczenia oraz bólów pleców.

Skuteczność kliniczna

Różnice w **przeżyciu całkowitym** wśród pacjentów przyjmujących talazoparyb oraz leczonych olaparybem nie były istotne statystycznie, HR = 0,94 (95%CI 0,63; 1,23). Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy talazoparybem a olaparybem, gdy wykorzystano dane z analiz *interim* obu uwzględnianych badań, HR = 0,84 (95%CI 0,52; 1,37), oraz gdy po stronie olaparybu wykorzystano dane z analizy *post-hoc* przedstawionej w doniesieniu *Robson 2019b*: HR = 1,01 (95% CI: 0,70; 1,46).

Podobnie w przypadku oceny **przeżycia wolnego od progresji choroby** (PFS) – różnice pomiędzy grupami TALA oraz OLA były nieistotne statystycznie, HR = 0,93 (95%CI: 0,62; 1,41). Różnice w ocenie **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** pomiędzy pacjentami otrzymującymi talazoparyb i leczonymi olaparybem nie były znamienne statystycznie, RR = 0,89 (0,51; 1,54). Różnica w czasie do pogorszenia **jakości życia** według wskaźnika ogólnego kwestionariusza QLQ-C30, wśród pacjentów leczonych talazoparybem i olaparybem również nie była istotna statystycznie, HR = 0,88 (95%CI: 0,44; 1,72).

Bezpieczeństwo

W przypadku oceny bezpieczeństwa talazoparybu i olaparybu w porównaniu pośrednim, prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek **AEs \geq 3 stopnia** było istotnie wyższe wśród pacjentów leczonych talazoparybem, RR = 1,48 (95%CI: 1,10; 1,98), NNH = 5 (95%CI: 3; 15). Nie stwierdzono znamienych różnic w **ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs** pomiędzy talazoparybem a olaparybem: RR = 1,07 (95% CI: 0,33; 3,51), ale ryzyko wystąpienia **zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki** stosowanego leku było istotnie wyższe wśród chorych otrzymujących talazoparyb: RR = 1,78 (95% CI: 1,12; 2,84), NNH = 5 (95% CI: 3, 15).

W ocenie **poszczególnych AEs \geq 3 stopnia** różnice pomiędzy grupami TALA oraz OLA nie były znamienne statystycznie: niedokrwistość – RR = 2,25 (95%CI: 0,62; 8,09), neutropenia – RR = 1,71 (95%CI: 0,90; 3,24), leukopenia – RR = 1,03 (95%CI: 0,21; 4,99), zmęczenie – RR = 0,18 (95%CI: 0,02; 2,06), ból pleców – RR = 0,87 (95%CI: 0,06; 12,63).

Wnioski końcowe

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem wśród kobiet w Polsce, a postać z obecnymi mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2* charakteryzuje się gorszym rokowaniem, m.in. ze względu na częstsze przerzuty do narządów trzewnych i mózgu. Wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym, z obecną mutacją *BRCA* zaleca się stosowanie terapii celowanych, takich jak talazoparyb lub olaparyb, niemniej w warunkach polskich refundowana jest jedynie chemioterapia standardowa, co stwarza niezaspokojoną potrzebę medyczną u takich pacjentów.

Talazoparyb, jest inhibitorem enzymów odpowiedzialnych za naprawę jednoniciowych pęknięć DNA: PARP1 i PARP2. Wywiera działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy – hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP. Zahamowanie PARP u chorych z mutacjami genów *BRCA* (warunkujących procesy naprawy dwuniciowych pęknięć DNA) prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych, apoptozy i ich śmierci.

Talazoparyb w porównaniu do chemioterapii standardowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*, w populacji pacjentek przeleczonych już chemioterapią, oraz bez wskazań już do hormonoterapii w przypadku obecności receptorów hormonalnych, istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jednocześnie posiadając akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz korzystny wpływając na jakość życia. Odróżnia go to mocno od chemioterapii związanej zazwyczaj z wysoką

toksycznością oraz pogorszeniem jakości życia chorych. Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że talazoparyb w porównaniu do olaparybu nie różnił się istotnie w ocenie skuteczności klinicznej, choć ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs ≥ 3 . stopnia było istotnie wyższe dla talazoparybu, to jednak nie stwierdzono znamiennych różnic między ocenianymi terapiami pod względem poszczególnych tego rodzaju AEs, w tym mielotoksyczności.

Talazoparyb jest obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i mutacjami *BRCA1/2*, odpowiadającą na ich niezaspokojone potrzeby kliniczne.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Talzena (talazoparyb) w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, 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 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.2.0 (*Higgins 2017*).

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 (M.R., Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

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 3 grudnia 2020 r.; w latach 2017-2020 poszukiwano zaktualizowanych lub dodatkowych danych dla próby *OlympiAD*, a w latach 2018-2020 dla badania *EMBRACA*):

- *ASCO Annual Meeting*: 2017-2020 r.;
- *AACR (American Association for Cancer Research)*: 2017-2020 r.;
- *SABCS (San Antonio Breast Cancer Symposium)*: 2017-2019 r.;
- *ESMO Targeted Anticancer Therapy*: 2018-2020 r.;
- *MAP (Molecular Analysis for Personalized Therapy)*: 2017-2020 r.;
- *ESMO Breast Cancer*: 2019-2020 r.;
- *ESMO Immuno-Oncology Congress*: 2017-2019 r.;
- *ESMO Congress*: 2017-2020 r.;
- *ESMO Asia Congress*: 2017-2020 r.;
- *EACR European Association for Cancer Research Congress*: 2018 r.;
- *ECCO European Breast Cancer Conference*: 2018 i 2020 r.

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. Dodatkowo w strategii uwzględniono możliwość odnalezienia badań z randomizacją dla olaparybu (komparator dodatkowy) celem oceny możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator.

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 i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	talazoparib[all] OR talazoparib[nm]
2	breast cancer[all] OR "breast neoplasms"[mh]
3	#1 AND #2
4	olaparib[all] OR olaparib[nm]
5	#2 AND #4
6	randomized controlled trial[pt]
7	random allocation[mh]
8	random*[tiab]
9	controlled[tiab]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	#3 OR #11

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

Nr	Kwerendy
1	('talazoparib'/exp OR talazoparib) AND [embase]/lim
2	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim
3	#1 AND #2
4	('olaparib'/exp OR olaparib) AND [embase]/lim
5	#2 AND #4
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
7	random*:ab,ti AND [embase]/lim

Nr	Kwerendy
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
9	randomization:de AND [embase]/lim
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	#5 AND #10
12	#3 OR #11

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

Nr	Kwerendy
1	talazoparib
2	[mh "breast cancer"] OR breast cancer
3	#1 AND #2
4	olaparib in Trials
5	#2 AND #4
6	#3 OR #5

Wyszukiwanie przeprowadzono do 1 grudnia 2020 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 Talzenna 2020*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS.

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> talazoparyb stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego 	<ul style="list-style-type: none"> dawkowanie niezgodne z zalecanym
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia standardowa olaparyb (komparator dodatkowy) dotychczasowym celem możliwości oceny wykonania porównania pośredniego włączano badania porównujące olaparyb (stosowany zgodnie z zalecanym dawkowaniem w Charakterystyce Produktu Leczniczego) ze standardową chemioterapią 	<ul style="list-style-type: none"> inne schematy leczenia jako chemioterapię standardową reprezentatywną dla aktualnych polskich warunków zdefiniowano monoterapię: kapecytabiną, gemcytabiną, winorelbiną lub karboplatiną, niemniej biorąc pod uwagę zmieniające się w międzyczasie wytyczne kliniczne, różną praktykę kliniczną i dostępność refundacyjną w poszczególnych krajach oraz populację docelową obejmującą pacjentów w różnych liniach leczenia, dopuszczano badania stosujące w grupie komparatora ogólnie określoną monochemioterapię standardową z wyboru lekarza, gdzie w możliwość wyboru mogły wchodzić także chemioterapeutyki nie wskazane w jako komparator dla aktualnych polskich warunków (np. nieobjęta refundacją w polskich warunkach erybulina, choć zalecana przez wytyczne kliniczne)
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), przeżycie całkowite (OS), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyczna i farmakodynamiczna
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, post-marketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do 	<ul style="list-style-type: none"> badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków i analizy ekonomiczne; abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż włączone do analizy w formie pełnotekstowej

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>włączonych badań pełnotekstowych – dla talazoparybu</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną w formie pełnotekstowej oraz abstrakty doniesień konferencyjnych, prezentujące dodatkowe dane do włączonych badań pełnotekstowych – dla olaparibu 	

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

2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

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

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa talazoparybu, w których opisano badania oceniające talazoparyb w terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi

BRCA1/2, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat.

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

2.2 Ocena bezpieczeństwa

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

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

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

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (M.R., Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych

zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, (Sterne 2019, Higgins 2020). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).

2.5 Analiza statystyczna

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

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2020). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2020).

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

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 względy 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).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Przeprowadzenie przeglądu systematycznego pozwoliło zidentyfikować 26 opracowań wtórnych, które postanowiono poddać analizie w postaci pełnych tekstów, poszukując przeglądów systematycznych, w których opisano badania oceniające talazoparyb w terapii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi *BRCA1/2*. Łącznie siedem opracowań wtórnych spełniło te kryteria: *Haddad 2020*, *Nur Husna 2018*, *Poggio 2018*, *Wang 2020*, oraz dodatkowo zidentyfikowane poza strategią (bardziej aktualne) przeglądy *Chen 2021*, *Jiang 2021* oraz *Taylor 2021*. Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań wtórnych przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Publikacja *Nur Husna 2018* zestawiała skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów drobnocząsteczkowych (SMI, z ang. *small molecule inhibitors*) kinaz cyklozależnych 4 i 6 (CDK4/6), polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP) oraz kinaz 3-fosfatydyloinozytoli (PI3K) w leczeniu raka piersi na podstawie wykonanego przeglądu systematycznego (bazy danych MEDLINE oraz *clinicaltrials.gov*, a także referencje odnalezionych publikacji). Wyszukiwanie przeprowadzono dla hasła „rak piersi”, bez ograniczeń co do typu nowotworu czy statusu receptora HER2, ale z uwzględnieniem tylko publikacji w języku angielskim. W ocenie uwzględniono także badania w toku, doniesienia konferencyjne, dotyczące 8 wybranych inhibitorów drobnocząsteczkowych, zaakceptowanych przez FDA w leczeniu pacjentów z rakiem piersi.

Opracowanie wtórne *Poggio 2018* oceniało z kolei skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów PARP w leczeniu HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami w genach *BRCA*, w oparciu o przegląd systematyczny i metaanalizę. W celu przeprowadzenia oceny przeszukano bez ograniczeń językowych elektroniczne bazy danych Medline oraz Embase. W ocenie uwzględniono randomizowane badania kontrolowane (RCT) II i III fazy z opublikowanymi wynikami oraz badania RCT w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitora PARP w porównaniu do chemioterapii (monoterapia), w leczeniu pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacjami w genach *BRCA*.

Celem opracowania *Haddad 2020* było podsumowanie informacji na temat inhibitorów PARP zarejestrowanych od 2014 roku w leczeniu różnych nowotworów (raka piersi, jajnika, jajowodów czy pierwotnych nowotworów otrzewnej). Przeprowadzono w nim systematyczne wyszukiwanie w bazie MEDLINE i ograniczono się do poszczególnych czasopism naukowych, np. *NEJM*. Ostatecznie w wynikach przedstawiono dane na temat terapii olaparybem, rukaparybem, niraparybem, talazoparybem w populacji chorych z rakiem piersi lub jajnika.

Przeglądy *Chen 2021* oraz *Taylor 2021* (nowsze, zidentyfikowane poza strategią) były opracowaniami wtórnymi z metaanalizą, których celem było ogólnie porównanie inhibitorów PARP ze schematami nie zawierającymi tych inhibitorów w populacji chorych na raka piersi – w obu uwzględniono w obliczeniach badanie *EMBRACA*, ale nie prezentowano osobno wyników dla talazoparybu, a jedynie w kontekście uwzględnienia danych tego badania w szerszej metaanalizie (nie prezentowano dodatkowych wyników, które nie byłyby przedstawione w dostępnych źródłach dla badania *EMBRACA*). Dlatego oba przeglądy należy traktować raczej w kategorii opracowań potwierdzających zastosowaną strategię wyszukiwania – w obu potwierdzono, że próba *EMBRACA* była jedynym badaniem obecnie opublikowanym, które spełniało kryteria włączenia przyjęte w niniejszej analizie. Z kolei, w przeglądach *Wang 2020* oraz *Jiang 2021* przedstawiono wyniki metaanaliz sieciowych, w ramach których uwzględniono różne interwencje, w tym talazoparyb, olaparyb oraz chemioterapię.

Ocenę jakości włączonych przeglądów systematycznych według wybranych domen w ramach skali AMSTAR 2 przedstawiono w tabeli poniżej – we wszystkich opracowaniach jakość metodologiczna została uznana za krytycznie niską. Pełna ocena w skali AMSTAR 2 znajduje się w załączniku niniejszego raportu.

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

	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Haddad 2020</i>	-	-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Nur Husna 2018</i>	-	-	-	-	nd.	-	nd.	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Poggio 2018</i>	-	-	-	-	+	-	-	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Wang 2020</i>	+	+/-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Jiang 2021</i>	-	+/-	-	+	+	-	+	Krytycznie niska wiarygodność

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły czułość zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania. W każdym z nich odnaleziono próbę *EMBRACA*, przedstawiającą porównanie TALA z PCT, która została opisana w niniejszej analizie. Dodatkowo w opracowaniu *Nur Husna 2018* uwzględniono jeszcze dwa inne badania dotyczące talazoparybu: *ABRAZO*, które nie włączono do niniejszego raportu, gdyż mogli w nim uczestniczyć pacjenci z HER2+ rakiem piersi (a więc pacjenci nie spełniający kryteriów leczenia talazoparybem przyjętych w niniejszej analizie) oraz *de Bono 2017*, które także nie zostało

opisane w niniejszym raporcie, gdyż w jego kryteriach włączenia dla chorych z rakiem piersi i potwierdzoną mutacją BRCA nie zawarto wymogów odnośnie braku ekspresji receptora, a także nie sprecyzowano stopnia zaawansowania nowotworu. Ponadto, przegląd *Poggio 2018* potwierdził również trafność wyszukiwania prób dla komparatora przyjętego w ramach porównania pośredniego, czyli olaparybu – uwzględniono w nim tylko badanie *OlympiAD*, które zostało zidentyfikowane także w ramach przeprowadzonego w niniejszej analizie przeglądu systematycznego.

Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych przeglądów (zidentyfikowanych w ramach strategii wyszukiwania oraz istotnego przeglądu *Jiang 2021* zidentyfikowanego dodatkowo) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa talazoparybu.

	<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
Cel i źródło finansowania	<p>Ocena inhibitorów PARP zarejestrowanych przez FDA od 2014 r. w terapii raka piersi, jajnika, jajowodów czy pierwotnych nowotworów otrzewnej</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p>Zestawienie oraz analiza skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów drobnocząsteczkowych (SMI, z ang. <i>small molecule inhibitors</i>) CDK4/6, PARP i PI3K w leczeniu pacjentów z rakiem piersi</p> <p>Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów. Praca jednego z autorów była finansowana z grantu uniwersyteckiego (<i>Universiti Sains Malaysia</i>).</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP, stosowanych w monoterapii, w leczeniu pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, z mutacjami w genach BRCA</p> <p>Zadeklarowano brak zewnętrznego finansowania przeglądu. Autorzy zgłosili konflikty interesów.</p>	<p>Celem opracowania było porównanie inhibitorów PARP stosowanych w monoterapii u pacjentów z HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, z mutacją BRCA, w ramach metaanalizy sieciowej (wnioskowanie bayesowskie)</p> <p>Opracowanie było finansowane z programu „Talents Training Program of the Third Military Medical University (No.2017MPCR-18)” oraz „Military Medical Staff Innovation Plan of Southwest Hospital (No. SWH2018BJLC-04)”</p>	<p>Celem opracowania było porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa różnych schematów leczenia stosowanych u pacjentów z rakiem piersi, z obecnymi mutacjami genu BRCA, w ramach metaanalizy sieciowej (wnioskowanie częstościowe)</p> <p>Opracowanie było finansowane z programu „Youth Innovative Talents Training Program in General Undergraduate Colleges and Universities in Heilongjiang Province (No.2020-QC23)”</p>
Metodyka przeglądu	<p>Przegląd systematyczny</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE (data ostatniej aktualizacji: październik 2019 r.; poza słowami określającymi terapię w strategii zastosowano również: „<i>NEJM</i>”; „<i>Lancet</i>”; „<i>Lancet Oncology</i>”)</p> <p>Dodatkowo przeszukano rejestr <i>clinicaltrials.gov</i>. Nie podano informacji o zastosowaniu</p>	<p>Przegląd systematyczny</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, Google Scholar</p> <p>Dodatkowo przeszukano listy referencji odnalezionych badań, a także rejestr <i>clinicaltrials.gov</i>. Nie wprowadzono ograniczeń na czas publikacji, uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory drobnocząsteczkowe</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> MEDLINE, EMBASE do 31 stycznia 2018 roku.</p> <p>Przeszukano również konferencje towarzystw naukowych: ESMO, ASCO oraz SABCS, oraz listy referencji odnalezionych badań</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową ▪ Przejrzano bazy danych Embase, PubMed, Medline, clinicaltrials.gov, Cochrane, Web of Science, WHO International Clinical Trials Registry Platform, do 20 lipca 2019 roku 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową ▪ Przejrzano bazy danych Embase, PubMed, Scopus, EBSCOhost, Cochrane, do 29 kwietnia 2021 roku; nie zastosowano restrykcji językowych; przejrano również listy referencji odnalezionych źródeł

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

	<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
	<p>ograniczeń czasowych oraz ze względu na język publikacji.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> olaparyb, rukaparyb, niraparyb, talazoparyb</p> <p><u>Komparatory:</u> nie zdefiniowano ocenianych komparatorów</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania I, II i III fazy</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> rak piersi i rak jajnika</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> nie zdefiniowano punktów końcowych, przedstawiono opisowo wyniki badań</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>CDK4/6 (palbocycylib, rybocycylib i abemacycylb), PARP (olaparyb, weliparyb i talazoparyb) oraz PI3K (buparlisyb i alpelisyb); nie wprowadzono ograniczeń na dawki, rodzaj skojarzeń i schemat podawania oraz terapię adjuwantową</p> <p><u>Komparatory:</u> nie zdefiniowano ocenianych komparatorów</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania I, II i III fazy, doniesienia konferencyjne; wykluczono opisy przypadków, opracowania wtórne i artykuły typu <i>editorials</i></p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci z rakiem piersi, bez względu na podtyp i status HER2</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> nie zdefiniowano punktów końcowych, przedstawiono opisowo wyniki badań</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Nie zastosowano ograniczeń czasowych oraz ze względu na język publikacji.</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> inhibitory PARP stosowane w monoterapii</p> <p><u>Komparatory:</u> chemioterapia (w monoterapii)</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> opublikowane badania RCT II lub III fazy</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci z HER2-ujemnym, przerzutowym rakiem piersi, z mutacjami w genach BRCA</p> <p><u>Oceniane punkty końcowe:</u> PFS, OS, ORR, AEs, jakość życia</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> Krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Włączono badania RCT II oraz III fazy, porównujące inhibitory PARP ze standardową chemioterapią, z podwójnym zaślepieniem, które prezentowały wyniki skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa</p>	<p>Włączono badania RCT prowadzone w układzie równoległym, uwzględniające populację pacjentów z rakiem piersi i mutacją genu BRCA, oceniające leki ukierunkowane molekularnie lub chemioterapię</p>
Włączone badania	<p>W opracowaniu uwzględniono tylko 1 próbę oceniającą talazoparyb – badania <i>EMBRACA</i>, którą analizowano na podstawie publikacji <i>Litton 2018</i></p>	<p>Włączone publikacje uwzględniały badania dotyczące 8 wybranych SMI, zaakceptowanych przez FDA w leczeniu pacjentów z rakiem piersi. W opracowaniu przytoczono wyniki badań I fazy oraz badań w toku, a także bardziej szczegółowo wyniki 36 badań II fazy, które podsumowano</p>	<p>W przeglądzie systematycznym uzyskano 183 trafienia- uwzględniono ostatecznie 2 badania RCT włączające następujące interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> OLA vs PCT (erybulina, kapecytabina lub winorelbina): <i>OlympiAD (Robson 2017)</i> 	<p>Ostatecznie uwzględniono 2 badania: próbę <i>EMBRACA (Litton 2018)</i> porównującą talazoparyb z chemioterapią, oraz <i>OlympiAD (Robson 2017)</i> porównującą olaparyb z chemioterapią</p>	<p>Ostatecznie uwzględniono 17 publikacji, w tym 2 badania porównujące talazoparyb lub olaparyb w monoterapii, z chemioterapią standardową: próbę <i>EMBRACA (Rugo 2020)</i> porównującą talazoparyb z chemioterapią, oraz <i>OlympiAD (Robson 2019)</i> porównującą olaparyb z chemioterapią</p>

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
		<p>tabelarycznie; ogółem opisano 3 badania dotyczące talazoparybu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie I fazy oceniające możliwe dawkowanie (ang. <i>dose escalating</i>) (<i>de Bono 2017</i>) ▪ badanie II fazy oceniające dawkowanie ustalone w badaniu I fazy, wśród pacjentów po niepowodzeniu chemioterapii opartej na platynie, lub niepowodzeniu przynajmniej 3 linii leczenia nie opartej na platynie: <i>ABRAZO</i> (<i>Turner 2017</i>) ▪ badanie III fazy, porównujące talazoparyb z chemioterapią z wyboru lekarza w populacji chorych z zaawansowanym rakiem piersi: <i>EMBRACA</i> (<i>Litton 2018</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TALA vs PCT (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina): <i>EMBRACA</i> (<i>Litton 2018</i>) 		
Najważniejsze wyniki	<p>W opracowaniu przedstawiono jedynie szczątkowe wyniki dotyczące skuteczności talazoparybu na podstawie badania <i>EMBRACA</i>. Wskazano na znaczące korzyści ze stosowania TALA względem standardowej chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i mutacjami</p>	<p><u><i>EMBRACA</i></u>: TALA vs PCT PFS: 8,6 miesiąca vs 5,6 miesiąca, p < 0,0001 OS: 22,3 miesiąca vs 19,5 miesiąca, p = 0,105 ORR: 62,6% vs 27,2%</p>	<p><i>EMBRACA</i> TALA vs PCT <u>Pacjenci z HER2- rakiem piersi z mutacjami BRCA:</u> PFS: HR = 0,54 (95%CI: 0,41; 0,79) OS: HR = 0,76 (95%CI: 0,54; 1,06)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), olaparyb vs talazoparyb: HR = 1,08 (95% CrI: 0,344; 3,45); wynik był spójny we wszystkich analizowanych podgrupach i wskazywał na brak 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), olaparyb vs talazoparyb: 1,07 (95% CI: 0,71; 1,63) ▪ Przeżycie całkowite (OS), olaparyb vs

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
germinalnymi <i>BRCA1/2</i> , ale podano tylko, że mediana PFS wyniosła 8,6 mies. w grupie TALA i 5,6 mies. w grupie PCT	<p>CBR: 68,6% vs 36,1%</p> <p>Najczęstsze AEs ogółem, odnotowane u około połowy pacjentów w próbach <i>ABRAZO</i> i <i>EMBRACA</i> to niedokrwistość, nudności, natomiast zmęczenie stwierdzano u 37-50% chorych uczestniczących w badaniach fazy I-III.</p> <p>Najczęstsze hematologiczne AEs w stopniu nasilenia 3 lub 4, odnotowane u 50-70% chorych z badań I, II i III fazy: niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość</p>	<p>ORR: OR = 4,47 (95%CI: 2,73; 7,34)</p> <p><u>Pacjenci w podgrupie z HR-:</u> PFS: HR = 0,60 (95%CI: 0,41; 0,87)</p> <p><u>Pacjenci w podgrupie z HR+:</u> PFS: HR = 0,47 (95%CI: 0,32; 0,71)</p> <p>Autorzy przeprowadzili metaanalizę w celu porównania skuteczności inhibitorów PARP (talazoparybu i olaparybu) vs PCT, oceniając PFS, OS, ORR oraz bezpieczeństwo:</p> <p>PARPi vs PCT</p> <p><u>Pacjenci z HER2- rakiem piersi z mutacjami BRCA:</u> PFS: HR = 0,56 (95%CI: 0,45; 0,70), $p < 0,001$, $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,756$</p> <p>OS: HR = 0,82 (95%CI: 0,64; 1,05), $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,501$</p> <p>ORR: OR = 4,15 (95%CI: 2,82; 6,10), $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,634$</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> AEs dowolnego stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: OR = 1,37 (95%CI: 0,49; 3,85), 	<p>różnic pomiędzy analizowanymi lekami</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS), olaparyb vs talazoparyb: HR = 1,18 (95% CrI: 0,614; 2,31) Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), talazoparyb vs olaparyb: OR = 0,827 (95% CrI: 0,054; 12,6) (wynik i opis sugerują kierunek porównania talazoparyb vs olaparyb) Czas do pogorszenia jakości życia, olaparyb vs talazoparyb: HR = 1,16 (95% CrI: 0,188; 7,17) Niedokrwistość w stopniu 3 lub 4, olaparyb vs talazoparyb: OR = 0,336 (95% CrI: 0,00338; 34,7) Niedokrwistość bez względu na stopień, olaparyb vs talazoparyb: OR = 0,374 (95% CrI: 0,0201; 6,84) Neutropenia 3 lub 4 stopnia, olaparyb vs talazoparyb: OR = 	<p>talazoparyb: HR = 1,06 (95% CrI: 0,72; 1,57)</p> <ul style="list-style-type: none"> Ogólna odpowiedź na leczenie (ORR), olaparyb vs talazoparyb: OR = 1,06 (95% CrI: 0,35; 3,20) SAEs, olaparyb vs talazoparyb, OR = 0,59 (95% CI: 0,30; 1,16)

<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
		<p>p=0,546, I² = 0,0%, p=0,691)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ neutropenia: OR = 0,53 (95%CI: 0,29; 0,96), p = 0,036, I² = 68,6%, p = 0,075 ▪ niedokrwistość: OR = 3,07 (95%CI: 1,16; 8,10), p = 0,024, I² = 85,3%, p = 0,009 ▪ zmęczenie: OR = 1,35 (95%CI: 0,96; 1,90), p = 0,083, I² = 0,0%, p = 0,992 ▪ mdłości: OR = 1,63 (95%CI: 0,70; 3,81), p = 0,256, I² = 84,8%, p = 0,010 ▪ wymioty: OR = 1,56 (95%CI: 0,75; 3,23), p = 0,234, I² = 69,3%, p = 0,071 ▪ zmniejszone łaknienie: OR = 1,08 (95%CI: 0,71; 1,63), p = 0,734, I² = 0,0%, p = 0,396 ▪ bóle głowy: OR = 1,57 (95%CI: 1,06; 2,33), p = 0,024, I² = 0,0%, p = 0,627 ▪ biegunka: OR = 0,84 (95%CI: 0,58; 1,23), p 	<p>0,571 (95% CrI: 0,0558; 5,87)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutropenia bez względu na stopień, olaparyb vs talazoparyb: OR = 0,538 (95% CrI: 0,0928; 3,26) ▪ Zmniejszenie liczby leukocytów 3 lub 4 stopnia, olaparyb vs talazoparyb: OR = 0,421 (95% CrI: 0,0432; 4,22) ▪ Zmniejszenie liczby leukocytów bez względu na stopień, olaparyb vs talazoparyb: OR = 0,545 (95% CrI: 0,195; 1,50) ▪ Zmęczenie stopnia 3 lub 4, olaparyb vs talazoparyb: OR = 6,82 (95% CrI: 0,460; 240,0) ▪ Zmęczenie bez względu na stopień, olaparyb vs talazoparyb: OR = 1,01 (95% CrI: 0,424; 2,41) ▪ Ból głowy stopnia 3 lub 4, olaparyb vs talazoparyb: OR = 0,137 (95% CrI: 0,00247; 4,04) 	

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Haddad 2020	Nur Husna 2018	Poggio 2018	Wang 2020	Jiang 2021
		<p>= 0,369, $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,725$</p> <ul style="list-style-type: none"> zespół ręka-stopa: OR = 0,04 (95%CI: 0,02; 0,20), $p < 0,001$, $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,393$ <p>AEs 3-4 stopnia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ogółem: OR = 0,76 (95%CI: 0,43; 1,33), $p = 0,336$, $I^2 = 62,6\%$, $p = 0,102$ neutropenia: OR = 0,40 (95%CI: 0,23; 0,67), $p = 0,001$, $I^2 = 43,8\%$, $p = 0,182$ niedokrwistość: OR = 7,69 (95%CI: 2,55; 23,19), $p < 0,001$, $I^2 = 61,9\%$, $p = 0,105$ <p>Zakończenie leczenia: OR = 0,72 (95%CI: 0,40; 1,31), $p = 0,287$, $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,691$</p> <p>Czas do pogorszenia wyniku QoL: OR = 0,40 (95%CI: 0,29; 0,54), $p < 0,001$, $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,671$</p> <p><u>Pacjenci w podgrupie z HR-:</u></p> <p>PFS: HR = 0,51 (95%CI: 0,37; 0,71), $p < 0,001$, $I^2 = 31,5\%$, $p = 0,227$</p> <p><u>Pacjenci w podgrupie z HR+:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> Ból głowy bez względu na stopień, olaparyb vs talazoparyb: OR = 0,821 (95% CrI: 0,248; 2,75) <p>Ryzyko przerwania leczenia, olaparyb vs talazoparyb: OR = 0,932 (95% CrI: 0,202; 4,37)</p>	

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

	<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
			PFS: HR = 0,62 (95%CI: 0,36; 1,07), p = 0,085 I ² = 72,2%, p = 0,058		
Wnioski przeglądów	Autorzy opracowania wskazali, że inhibitory PARP stały się istotnym elementem onkologicznych strategii terapeutycznych. Zaznaczono konieczność zidentyfikowania odpowiednich biomarkerów odpowiedzi na analizowaną grupę leków.	Autorzy wskazują badania wykazujące korzyść ze stosowania SMI, jednak badania uwzględnione w przeglądzie cechują pewne ograniczenia, w tym względnie krótkie czasy PFS (poniżej 36 miesięcy) oraz obecność zdarzeń niepożądanych takich jak neutropenia, zmęczenie biegunka oraz zakażenia. Dodatkowo, obserwowano wytworzenie oporności na część ocenianych inhibitorów, co obniżało ich skuteczność. W przypadku talazoparybu zaznaczono, że wykazano większą korzyść kliniczną względem chemioterapii, jednak przy wzroście toksyczności.	W badaniu metaanalizowano wyniki badania <i>EMBRACA</i> oraz <i>OlympiAD</i> – podobnie jak w przypadku samego badania <i>EMBRACA</i> , metaanaliza obu prób wskazywała na istotnie wydłużenie okresu wolnego od progresji choroby oraz okresu bez pogorszenia jakości życia w porównaniu do samej chemioterapii, bez istotnych różnic w OS oraz odpowiedzi na leczenie.	Autorzy wnioskowali, że oceniane inhibitory PARP miały podobną skuteczność i bezpieczeństwo, w populacji chorych z HER2-, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, z obecnymi mutacjami genu BRCA	Wyniki oceny PFS (główny efekt brany pod uwagę w metaanalizie sieciowej) wskazywały ogólnie na wysoką skuteczność talazoparybu, olaparybu oraz schematu z weliparybem/chemioterapią. Kryteria wyboru konkretnego schematu nadal wymagają dalszej oceny
Ocena czułości strategii zastosowanej w raporcie w odniesieniu do wyników włączonych przeglądów systematycznych	Wszystkie opisane przeglądy systematyczne zawierają opis podstawowych wyników badania <i>EMBRACA</i> . Ponadto w opracowaniu <i>Nur Husna 2018</i> uwzględniono jeszcze dwa badania dotyczące talazoparybu: <i>ABRAZO</i> , które nie włączono do niniejszego raportu, gdyż mogli w nim uczestniczyć pacjenci z HER2+ rakiem piersi (a więc pacjenci nie spełniający kryteriów leczenia talazoparybem przyjętych w niniejszej analizie) oraz <i>de Bono 2017</i> , które także nie zostało opisane w niniejszym raporcie, gdyż w jego kryteriach włączenia dla chorych z rakiem piersi i potwierdzoną mutacją BRCA nie zawarto wymogów odnośnie braku ekspresji receptora HER2, a także nie sprecyzowano stopnia zaawansowania nowotworu				

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

W przeglądzie *Nur Husna 2018* nie przeprowadzono metaanalizy ani własnych obliczeń – opisano tylko wyniki z poszczególnych publikacji. Podobnie było w opracowaniu *Haddad 2020*. W przypadku pierwszego z nich odnośnie do talazoparybu zaznaczono, że wykazano większą korzyść kliniczną względem chemioterapii, jednak przy wzroście toksyczności – jest to kwestią dyskusyjną, ponieważ w abstrakcie, na który powołują się autorzy przeglądu wspomniano jedynie, że talazoparyb był ogólnie dobrze tolerowany, z minimalną toksycznością niehematologiczną oraz z małą liczbą zdarzeń niepożądanych związanych z koniecznością zakończenia leczenia. Podobnie, dyskusyjny jest fakt zwrócenia przez autorów przeglądów uwagi na ograniczenia badań w postaci krótkiego (ich zdaniem) czasu PFS, wynoszącego poniżej 36 miesięcy – wydaje się, że w przypadku chorób onkologicznych wydłużenie przeżycia wolnego od progresji o taki okres jest bardzo dobrym wynikiem. Z kolei w przeglądzie *Haddad 2020* z próby *EMBRACA* przedstawiono tylko wyniki dotyczące mediany PFS (wynoszącej 8,6 mies. w grupie TALA i 5,6 mies. w grupie PCT) i wskazano na znaczące korzyści ze stosowania TALA względem standardowej chemioterapii u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i mutacjami germinalnymi *BRCA1/2*.

Natomiast w publikacji *Poggio 2018* wykonano metaanalizę dwóch badań: *EMBRACA* dotyczącego talazoparybu i *OlympiAD*, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo olaparybu w porównaniu z chemioterapią. Metaanaliza obu badań wskazywała na podobne zależności zarówno dla obu inhibitorów PARP łącznie, jak i dla talazoparybu – istotne wydłużenie PFS oraz czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu do chemioterapii, bez istotnego wpływu na przeżycie całkowite lub odpowiedź na leczenie. Warto zauważyć, że w przeprowadzonej metaanalizie nie stwierdzono heterogeniczności wyników uwzględnionych badań, co świadczy o spójności prób *EMBRACA* oraz *OlympiAD* i potwierdza zasadność porównania talazoparybu i olaparybu w ramach porównania pośredniego przez wspólny komparator – chemioterapię, które przeprowadzono w niniejszym raporcie.

Oba przeglądy *Wang 2020* oraz *Jiang 2021* przedstawiały metaanalizy sieciowe, w ramach których oceniano albo inhibitory PARP stosowane w monoterapii (*Wang 2020*), albo ogółem schematy stosowane w leczeniu raka piersi z mutacjami genu *BRCA* (w tym inhibitory PARP w monoterapii, *Jiang 2021*). W pierwszym z tych przeglądów metaanalizę sieciową prowadzono przy wykorzystaniu statystyki bayesowskiej, natomiast w drugim stosowano metody klasycznej statystyki (częstotliwościowej). W przypadku obu opracowań przedstawiono wyniki porównania pośredniego talazoparybu oraz olaparybu, i w obu w obliczeniach wykorzystano badania *EMBRACA* oraz *OlympiAD*. Ogółem, zgodnie z obserwacjami w pozostałych przeglądach systematycznych oraz zgodnie z wynikami porównania pośredniego przedstawionego w raporcie analizy klinicznej, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy talazoparybem oraz

olaparybem w zakresie oceny OS, PFS, odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie zmian jakości życia pacjentów. Nie stwierdzono również istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych leków. W związku z tym, dodatkowe przeglądy systematyczne potwierdzają obserwacje wskazujące na zbliżoną skuteczności i bezpieczeństwo talazoparybu oraz olaparybu stosowanych w leczeniu chorych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, z obecnymi mutacjami genu BRCA.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 1 grudnia 2020 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 958 trafień: 136 w Pubmed, 664 w Embase oraz 158 w Cochrane. Wśród nich zidentyfikowano 184 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła łącznie 774 pozycje, spośród których 760 wykluczono na tym etapie – 10 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 236 było doniesieniami konferencyjnymi, a 328 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 167 rekordach prezentowano wyniki badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 11 oceniało niewłaściwą interwencję, a 8 nieprawidłową populację.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 14 publikacji, spośród których 5 nie spełniło kryteriów selekcji przyjętych w raporcie. Wśród wykluczonych publikacji, w 3 była oceniana nieodpowiednia populacja. Ponadto 2 publikacje wykluczono z uwagi na prezentację wyników dotyczących punktów końcowych nie opisywanych w raporcie.

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

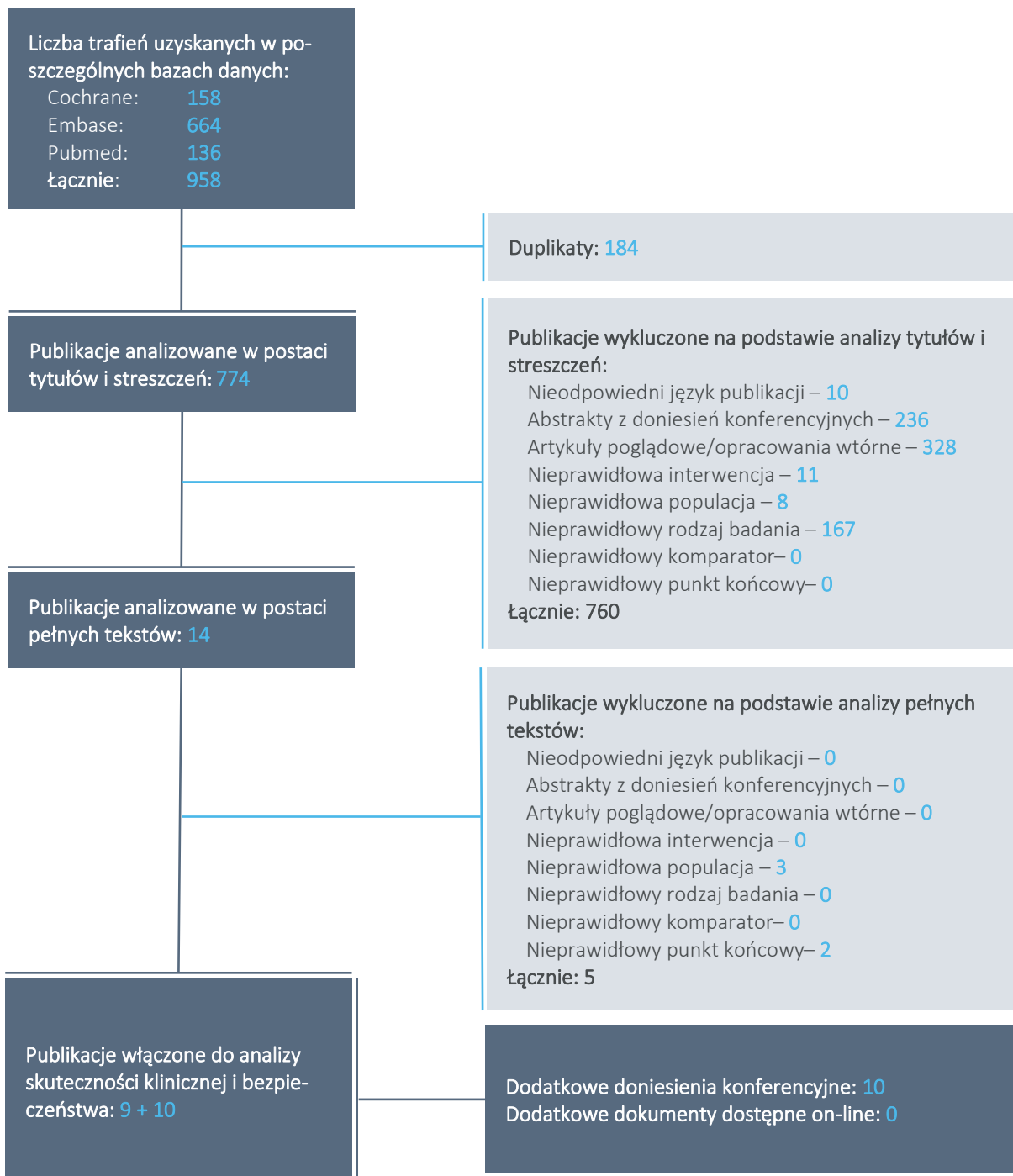
Do raportu włączono ostatecznie 9 publikacji zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego wyszukiwania, w tym:

- 6 publikacji opisujących 1 badanie z randomizacją oceniające porównanie talazoparybu z chemioterapią – próbę *EMBRACA: Litton 2018* (główna publikacja), *Ettl 2018* (jakość życia), *Hurvitz 2020* (szczegółowa analiza bezpieczeństwa), *Litton 2020* (końcowe wyniki oceny przeżycia), *Rugo 2020* (dodatkowe analizy w podgrupach), *Yu 2020* (ocena korelacji ekspozycji ze skutecznością);
- 3 publikacje opisują badanie porównujące olaparyb z chemioterapią – badanie *OlympiAD: Robson 2017* (główne wyniki), *Robson 2019* (końcowe wyniki oceny przeżycia) oraz *Robson 2019a* (wyniki oceny jakości życia).

Odnaleziono również 10 doniesień konferencyjnych, które uwzględniono w analizie – 9 prezentujących uaktualnione lub poszerzone wyniki dla badania *EMBRACA: Eierman 2018, Ettl 2019a, Ettl 2019b, Goncalves 2019, Quek 2019, Quek 2019a, Martin 2018, Rugo 2018, Rugo 2019* oraz 1 doniesienie konferencyjne prezentujące dodatkowe wyniki do badania *OlympiAD – Robson 2019b*.

Wyniki wyszukiwania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



5 Talazoparyb vs chemioterapia – badanie z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją III fazy, w którym porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania talazoparybu w monoterapii (TALA) ze standardową chemioterapią z udziałem jednego leku, z wyboru lekarza (PCT, z ang. *physician's choice therapy*) u pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi. Badanie opisano w 6 publikacjach: *Litton 2018* (publikacja główna), *Hurvitz 2020* (szczegółowa ocena bezpieczeństwa), *Ettl 2018* (jakość życia), *Rugo 2020* (dodatkowe analizy w podgrupach) oraz *Litton 2020*, gdzie przedstawiono końcowe wyniki oceny przeżycia i *Yu 2020*, gdzie przedstawiono dodatkową analizę zależności skuteczności talazoparybu od ekspozycji.

Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.1, ocena centralna przez zaślepioną, niezależną komisję) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowymi punktami końcowymi była przeżycie całkowite, obiektywna odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna w 24 tygodniu, czas trwania odpowiedzi oraz jakość życia i bezpieczeństwo.

Badanie *EMBRACA* zakładało ocenę wyższości talazoparybu nad standardową chemioterapią z udziałem jednego leku, z wyboru lekarza. Zostało przeprowadzone bez zaślepienia, dlatego uzyskało 3 na 5 punktów w ocenie jakości według skali Jadad. Próba była wieloośrodkowa – do badania włączano chorych ze 145 ośrodków z 16 krajów.

Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania *EMBRACA*; (publikacje *Litton 2018*, *Hurvitz 2020*, *Ettl 2018*, *Rugo 2020* oraz *Litton 2020* i *Yu 2020*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy statystycznej	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Superiority</i>	IIA, 3 (R2, B0, W1)	mediana w ocenie PFS: 11,2 miesiąca (data odcięcia danych: 15 wrzesień 2017 r.)	Tak	TALA vs PCT: 287 vs 144 (populacja ITT [^]) 286 vs 126 (populacja bezpieczeństwa)	analiza skuteczności: populacja ITT [^] analiza bezpieczeństwa: populacja <i>safety</i> *	wieloośrodkowe: 145 ośrodków w 16 krajach	<i>Medivation, Pfizer company</i>

[^] ocenę ORR przeprowadzono w obrębie populacji ITT u pacjentów z chorobą mierzalną, odpowiednio 219 vs 114 chorych;

*chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku.

Badacze oszacowali, że, aby z 90% mocą statystyczną wykazać istotną różnicę w przeżyciu wolnym od progresji choroby między talazoparybem, a grupą PCT przy docelowym HR wynoszącym 0,67 i poziomem istotności $\alpha = 0.05$ w teście dwustronnym, konieczne jest odnotowanie 288 zdarzeń progresji lub zgonu (liczba zdarzeń wymagana dla analizy głównej PFS) po włączeniu 429 pacjentów. Podano, że w celu zachowania ogólnego prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju na poziomie 5%, w analizie głównego punktu końcowego, jak i kluczowego dodatkowego punktu końcowego (OS) zastosowano schemat wielokrotnych dopasowań z użyciem metody *gatekeeping*. Dodatkowo podano, że analizy dodatkowych punktów końcowych (ORR i OS), zostaną przeprowadzone, gdy wyniki oceny PFS będą istotne statystycznie, i że formalne hipotezy ORR i OS będą testowane hierarchicznie na poziomie $p = 0,05$ (w pierwszej kolejności zaplanowano testowanie ORR, a następnie – w przypadku odnotowania istotnych wyników w tym punkcie końcowym – OS). Do obliczenia hazardu względnego wykorzystywano model regresji Coxa. Analizę wstępną (interim) przeżycia całkowitego zaplanowano w momencie przeprowadzenia oceny końcowej PFS, natomiast końcową analizę OS zaplanowano po uzyskaniu około 321 przypadków zgonów. Oszacowano, że tyle przypadków pozwoli z 80% mocą statystyczną, przy poziomie istotności $p = 0,05$, wykryć 39% wzrost całkowitego przeżycia, przy założeniu docelowego HR wynoszącego 0,72. Analiza końcowa OS została przedstawiona w publikacji *Litton 2020*.

Do badania *EMBRACA* włączono 431 pacjentów – w wyniku randomizacji do grupy TALA przydzielono 287 chorych, natomiast do grupy kontrolnej 144 pacjentów. Z tego leczenie otrzymało odpowiednio 286 (99,7%) i 126 (87,5%) chorych. W momencie przeprowadzenia końcowej analizy PFS, znaczny odsetek chorych zakończył terapię przedwcześnie – w grupie TALA 77,6%, a w grupie PCT 94,4%. Różnice między grupami w tym zakresie były znamienne statystycznie. Najczęstszym powodem wcześniejszego zakończenia leczenia była progresja choroby. Ogółem, w momencie przeprowadzenia końcowej analizy PFS udział w badaniu zakończył istotnie więcej chorych z grupy PCT niż TALA, 54,9% vs 42,2%. Z obserwacji utracono 7 pacjentów z grupy talazoparybu i 6 z grupy chemioterapii. W momencie końcowej analizy OS, leczenie zakończyło 269 (94,1%) chorych z grupy talazoparybu oraz 125 (99,2%) z grupy chemioterapii, natomiast udział w badaniu zakończyło odpowiednio 231 (80,8%) oraz 125 (99,2%) chorych. Najczęstszą przyczyną zakończenia udziału w badaniu był zgon (73,4% vs 77,0%), natomiast utrata z obserwacji dotyczyła jedynie kilku procent chorych: 3,8% vs 5,6%.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje na temat przepływu pacjentów w badaniu *EMBRACA*.

Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu *EMBRACA*; .

Status	TALA, n (%*^)	PCT, n (%*^)
Włączenie do badania		431
Populacja ITT	287	144
Populacja oceny bezpieczeństwa (chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę przepisane go leczenia)	286 (99,7%)	126 (87,5%)
Przepływ pacjentów w momencie przeprowadzenia końcowej analizy PFS (publikacja <i>Litton 2018</i>)		
Zakończenie udziału w badaniu	121 (42,2%)^^	79 (54,9%)
• Zgon	107 (37,3%)	53 (36,8%)
• Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	7 (2,4%)	6 (4,2%)
• Wycofanie zgody	7 (2,4%)^^	20 (13,9%)
Pacjenci otrzymujący terapię w momencie odcięcia danych	64 (22,4%)^^	7 (5,6%)
Pacjenci, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie:	222 (77,6%)^^	119 (94,4%)
• Zgon	0 (0%)	1 (0,8%)
• Na żądanie pacjentki	3 (1%)^^	27 (21,4%)
• Utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)
• Z powodu progresji choroby	197 (68,9%)	87 (69%)
• Z powodu AEs	13 (4,5%)	8 (6,3%)
• Decyzja lekarza	10 (3,5%)^^	13 (10,3%)
• Inne	0 (0%)	1 (0,8%)
Przepływ pacjentów w momencie przeprowadzenia końcowej analizy OS (publikacja <i>Litton 2020</i>)		
Zakończenie udziału w badaniu	231 (80,8%)^^^	125 (99,2%)^^^
Zgon	210 (73,4%)	97 (77,0%)
Utrata z obserwacji (<i>lost to follow-up</i>)	11 (3,8%)	7 (5,6%)
Wycofanie zgody	10 (3,5%)^^^	21 (16,7%)^^^
Pacjenci otrzymujący terapię w momencie odcięcia danych	17 (5,9%)^^^	1 (0,8%)^^^
Pacjenci, którzy zakończyli przedwcześnie leczenie:	269 (94,1%)^^^	125 (99,2%)^^^
Zgon	0 (0%)	1 (0,8%)

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Status	TALA, n (%*^)	PCT, n (%*^)
Na żądanie pacjenta	5 (1,7%) ^{^^}	11 (8,7%) ^{^^^}
Utrata z obserwacji	0 (0%)	0 (0%)
Z powodu progresji choroby	234 (81,8%)	92 (73,0%)
Z powodu AEs	16 (5,6%)	8 (6,3%)
Decyzja lekarza	13 (4,5%) ^{^^}	13 (10,3%) ^{^^^}
Inne	1 (0,3%)	0 (0%)
Chorzy pozostający w długoterminowej obserwacji	56 (19,6%)	19 (15,1%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ odsetki populacji bezpieczeństwa oraz dotyczący przyczyn przedwczesnego przerwania terapii względem populacji ITT, natomiast odsetki dotyczące poszczególnych przyczyn przedwczesnego przerwania terapii względem populacji bezpieczeństwa;

^^ istotne statystycznie różnice między grupami: zakończenie udziału w badaniu – RR = 0,77 (95% CI: 0,63; 0,94), p = 0,0102, zakończenie udziału w próbie poprzez wycofanie zgody – RR = 0,18 (95% CI: 0,08; 0,41), p < 0,0001, kontynuowanie terapii w momencie odcięcia danych – RB = 4,03 (95% CI: 1,90; 8,54), p = 0,0003, przedwczesne zakończenie leczenia – RR = 0,82 (95% CI: 0,76; 0,89), p < 0,0001, zakończenie leczenia na żądanie pacjenta – RR = 0,05 (95% CI: 0,02; 0,16), p < 0,0001 i zakończenie terapii decyzją lekarza – RR = 0,34 (95% CI: 0,15; 0,75), p = 0,0078;

^^^ istotne statystycznie różnice między grupami: zakończenie udziału w badaniu – RR = 0,81 (95% CI: 0,77; 0,86), p < 0,0001, zakończenie udziału w próbie poprzez wycofanie zgody – RR = 0,21 (95% CI: 0,10; 0,43), p < 0,0001, kontynuowanie terapii w momencie odcięcia danych – RB = 7,49 (95% CI: 1,01; 55,67), p = 0,0491, przedwczesne zakończenie leczenia – RR = 0,95 (95% CI: 0,92; 0,98), p = 0,0016, zakończenie leczenia na żądanie pacjenta – RR = 0,20 (95% CI: 0,07; 0,56), p = 0,0024 i zakończenie terapii decyzją lekarza – RR = 0,44 (95% CI: 0,21; 0,92), p = 0,0298;

Jakość badania *EMBRACA* oceniano za pomocą narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. Podsumowanie oceny dla głównych punktów końcowych (OS, PFS, ORR, ocena jakości życia i analiza bezpieczeństwa) według tego narzędzia przedstawiono w tabeli poniżej, natomiast szczegółową ocenę zamieszczono w załączniku do niniejszego raportu.

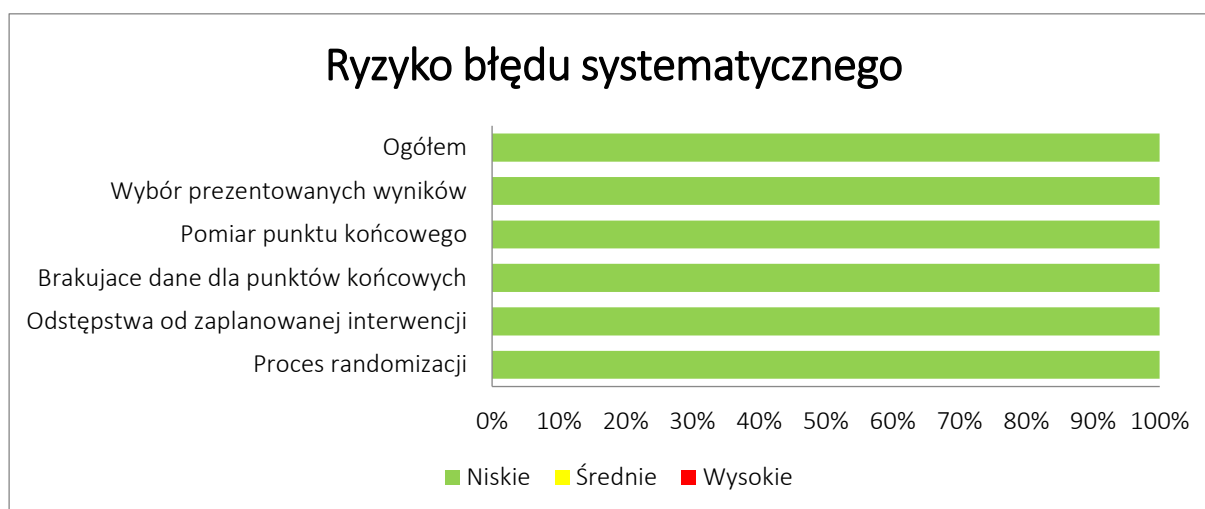
Tabela 9. Podsumowanie oceny jakości badania *EMBRACA* według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie całkowite (OS) – populacja ITT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – populacja ITT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – populacja pacjentów z chorobą mierzalną	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (QLQ-C30) – populacja pacjentów z wykonaną oceną tym kwestionariuszem	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Ocena bezpieczeństwa - populacja chorych, którzy otrzymali leczenie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Badanie *EMBRACA* było próbą kliniczną z randomizacją, w której przeprowadzono odpowiednią procedurę randomizacji – wykonano ją centralnie z zastosowaniem wybranych czynników stratyfikacji. Utajenie randomizacji również było prawidłowe – wykorzystano systemy zautomatyzowane (interaktywny system głosowy i internetowy). W badaniu nie zastosowano jednak zaślepienia pacjentów, nie wprowadzono także zaślepienia oceny wyników, z wyjątkiem oceny PFS wykonywanej przez zaślepioną, niezależną komisję. W związku z tym ryzyko błędu wynikające z pomiaru punktu końcowego uznano za średnie w przypadku oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie i analizy bezpieczeństwa, a wysokie dla oceny jakości życia, gdyż wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentów. Z kolei brak zaślepienia odnośnie oceny OS i PFS uznano za ryzyko niskie, gdyż zgon jest obiektywnym punktem końcowym, a analizę przeżycie wolnego od progresji choroby została przeprowadzona przez zaślepioną i niezależną komisję. W badaniu opisano przepływ pacjentów, w którym odsetki chorych utraconych z obserwacji (*lost to follow-up*) nie przekroczyły 5% w żadnej z grup i nie różniły się między nimi znamienne, stąd ryzyko odnośnie brakujących danych dla analiz uznano za niskie. Nie stwierdzono także uchybień związanych z selektywnym prezentowaniem wyników. Ogółem, badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem wystąpienia błędów systematycznych w zakresie najważniejszych punktów końcowych – OS oraz PFS. Wynik oceny wg ROB2 w zakresie tych punktów końcowych przedstawiono również w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania *EMBRACA* według skali ROB2 w zakresie najważniejszych punktów końcowych – OS i PFS.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *EMBRACA* uwzględniono dorosłych (wiek ≥ 18 lat) pacjentów (kobiety oraz mężczyźni) z miejscowo zaawansowanym (nie kwalifikującym się do terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowym rakiem piersi, z obecnością patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji germinalnych w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. U chorych występował nowotwór bez ekspresji receptora HER2 (HER2-), bez względu na status receptorów hormonalnych (uwzględniono chorych HR+/HR-). Chorzy mogli otrzymać maksymalnie 3 wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej, przy czym wymagano wcześniejszego leczenia schematami opartymi na taksoidach i/lub antracyklinach (o ile chorzy kwalifikowali się do takich terapii) na etapie neoadjuwantowym, adjuwantowym, choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej. Dopuszczano zastosowanie związków platyny w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym, o ile wystąpił trwający przynajmniej 6 miesięcy okres wolny od choroby od podania ostatniej dawki. Progresja choroby w trakcie chemioterapii opartej na związkach platyny z powodu choroby zaawansowanej była kryterium wykluczającym z badania (tj., u chorego nie mogła wystąpić progresja choroby zgodnie z kryteriami RECIST do około 8 tygodni od ostatniej dawki). Pacjent mógł otrzymać dowolną liczbę linii hormonoterapii w przypadku ekspresji receptorów hormonalnych (w tym także inhibitory CDK4/6). Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP było czynnikiem wykluczającym z badania.

W badaniu włączono chorych z dobrą sprawnością fizyczną (ECOG \leq 2), z prawidłową czynnością narządów wewnętrznych. Pacjenci z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) mogli uczestniczyć w badaniu, pod warunkiem, że zakończyli ostatecznie leczenie miejscowe, mieli ustabilizowane zmiany chorobowe w kolejnych badaniach obrazowych i otrzymywali glikokortykosteroidy w niskiej dawce lub nie wymagali stosowania takiego leczenia. Obecność nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych było kryterium wykluczającym udział w badaniu, podobnie jak zakażenie wirusami: HIV, HCV lub HBV.

Tabela 10. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniu *EMBRACA*.

Kategoria kryteriów	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Diagnoza i stopień zaawansowania choroby	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Miejscowo zaawansowany (nie kwalifikujący się do terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowy rak piersi potwierdzony histologicznie lub cytologicznie ▪ Obecność mutacji germinalnych w genach BRCA1 lub BRCA2, potwierdzona przez badanie centralne (patogennych lub prawdopodobnie patogennych) ▪ Uwzględniono pacjentów z i bez mierzalności zmian chorobowych, możliwych do oceny wg kryteriów RECIST 1.1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nowotwór HER2+ ▪ Zapalny rak piersi
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ \leq 3 wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu zaawansowanej choroby – nie wprowadzono ograniczenia dla liczby wcześniej stosowanych terapii hormonalnych lub terapii celowanych takich jak leki ukierunkowane na receptor mTOR, inhibitory CDK4/6, leki immunonkologiczne, inhibitory kinaz tyrozynowych lub przeciwciała monoklonalne przeciwko CTL4 i VEGF ▪ Wcześniejsze leczenie schematami opartymi na taksoidach i/lub antracyklinach na etapie neoadjuwantowym, adjuwantowym, choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej, o ile nie występowały przeciwwskazania do ich stosowania ▪ Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresja choroby w trakcie wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny stosowanej w zaawansowanej chorobie (progresja choroby według RECIST w okresie około 8 tygodni po ostatniej dawce takiego leczenia) ▪ Pierwsza linia miejscowo zaawansowanego i/lub przerzutowego raka piersi bez wcześniejszego leczenia adjuwantowego, chyba że badacz zdecydował, że jeden z 4 leków cytotoksycznych w ramieniu kontrolnym i tak byłby zastosowany u danego pacjenta ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP (z wyjątkiem iniparybu) ▪ Chemioterapia w okresie 14 dni przed randomizacją

Kategoria kryteriów	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>związkami platyny była dozwolona, pod warunkiem, że okres bez wznowy choroby wynosił przynajmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce takiego leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze leczenie hormonalne pacjentów z guzami HR+, bez ograniczenia na liczbę linii 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radioterapia lub terapia przeciwhormonalna, lub inne leczenie celowane stosowane w leczeniu nowotworów podane w ciągu 14 dni przed randomizacją ▪ Stosowanie eksperymentalnych leków lub urządzeń medycznych w ciągu 14 dni przed randomizacją ▪ Duży zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni przed randomizacją
Pozostałe kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ ECOG ≤ 2 ▪ Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych: • Aktywność AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN; w przypadku, gdy zaburzenia czynności wątroby wynikają z obecności przerzutów w wątrobie, to $\leq 5 \times$ GGN • Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN ($\leq 3 \times$ GGN w przypadku zespołu Gilberta) • Obliczony klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min (według lokalnej praktyki, lub przy użyciu wzoru Cockcroft-Gault'a) • Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, jeśli pacjent otrzymywał przetoczenia to ostatnie musiało zostać podane przynajmniej 14 dni przed randomizacją • Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ • Liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ▪ Dopuszczono udział pacjentów z przerzutami do OUN, pod warunkiem, że zakończyli ostatecznie leczenie miejscowe, mieli ustabilizowane zmiany w kolejnych badaniach obrazowych i otrzymywali w celu kontroli objawów glikokortykosteroidy w niskich dawkach (prednizon ≤ 5 mg/dzień lub równoważna), lub nie wymagali stosowania takiego leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obecność nowotworowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (meningoza, ang. <i>leptomeningeal disease</i>) ▪ Zakażenie wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu C lub B ▪ Brak możliwości zastosowania jednej z 4 terapii uwzględnianych w leczeniu kontrolnym (kapecytabiny, erybuliny, gemcytabiny, winorelbiny) ▪ Brak ustąpienia toksycznych efektów/zdarzeń niepożądanych związanych z wcześniej prowadzoną chemioterapią, z wyjątkiem łysienia związanego z leczeniem lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych innych niż wyszczególnione w kryteriach włączenia ▪ Wcześniejsza inna choroba nowotworowa, z następującymi wyjątkami: • Wcześniejszy nowotwór związany z mutacjami BRCA, pod warunkiem braku dowodów na jego aktualną obecność • Rak <i>in situ</i> lub nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry • Nowotwór zdiagnozowany i wyleczony w okresie ≥ 5 lat przed randomizacją, bez dowodów na późniejszy nawrót ▪ Zawał serca w okresie 6 miesięcy przed randomizacją oraz obecność objawowej niewydolności serca (NYHA > klasy II), niestabilnej dławicy

Kategoria kryteriów	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Możliwość stosowania leków podawanych doustnie ▪ Ujemny wynik testu ciążyowego oraz gotowość stosowania uznanej metody antykoncepcji w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę (do 45 po ostatniej dawce leku) oraz mężczyźni biorących udział w badaniu (do 105 dni po ostatniej dawce leku) ▪ Możliwość wyrażenia zgody na warunki prowadzenia badania i wyrażenia gotowości współpracy w zakresie wymaganych procedur 	<p>piersiowej, lub niestabilnej arytmii wymagającej leczenia farmakologicznego</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schorzenia współistniejące lub stany kliniczne mogące wpływać na bezpieczeństwo uczestniczenia pacjenta w badaniu, w szczególności: <ul style="list-style-type: none"> • Aktywne, klinicznie istotne zakażenia > 2 stopnia nasilenia (CTCAE v4.03), lub wymagające zastosowania pozajelitowych leków antybakteryjnych, w ciągu 14 dni przed randomizacją • Istotna klinicznie skaza krwotoczna lub zaburzenia krzepnięcia, w tym znane zaburzenia płytek krwi ▪ Niegojące się rany, owrzodzenia lub złamania kości (wykluczając patologiczne złamania kości wynikające z istniejących wcześniej czynników) ▪ Znana nadwrażliwość na którykolwiek ze składników podawanej interwencji

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Informacje odnośnie wyjściowych charakterystyk pacjentów ocenianych w badaniu *EMBRACA* podsumowano w tabeli poniżej. Charakterystyki wyjściowe przedstawiono w publikacji *Litton 2018*, będącej główną publikacją badania *EMBRACA*, a także dodatkowo w publikacji *Rugo 2020* (dodatkowa ocena w wybranych podgrupach), gdzie przedstawiono dokładniejszą charakterystykę analizowanej populacji – tabela poniżej zawiera szerszą charakterystykę z tej publikacji.

Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów ocenianych w badaniu *EMBRACA*.

Charakterystyka wyjściowa	TALA, N = 287	PCT, N = 144
	Wiek [lata]	
Średnia (SD)	47,5 (11,6)	49,4 (12,1)
Mediana (zakres)	45 (27,0-84,0)	50 (24,0; 88,0)
Wiek < 50 r.ż., n (%)	182 (63,4%)	67 (46,5%)

Charakterystyka wyjściowa	TALA, N = 287	PCT, N = 144
Wiek ≥ 50 do < 65 r.ż., n (%)	78 (27,2%)	67 (46,5%)
Wiek ≥ 65 r.ż., n (%)	27 (9,4%)	10 (6,9%)
Rasa, n (%)		
Biała	192 (66,9%)	108 (75,0%)
Azjatycka	31 (10,8%)	16 (11,1%)
Czarna lub Afroamerykanie	12 (4,2%)	1 (0,7%)
Inna	5 (1,7%)	1 (0,7%)
Nie zgłoszono	47 (16,4%)	18 (12,5%)
Pochodzenie etniczne, n (%)		
Nie hiszpańska i nie latynoska	210 (73,2%)	111 (77,1%)
Hiszpańska lub latynoska	31 (10,8%)	15 (10,4%)
Nie zgłoszono	46 (16,0%)	18 (12,5%)
Płeć, n (%)		
Kobiety	283* (98,6%)	141* (97,9%)
Stopień sprawności ECOG, n (%)		
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)
Stopień zaawansowania nowotworu, n (%)		
Miejscowo zaawansowany ¹	15 (5,2%)	9 (6,2%)
Przerzutowy	271 (94,4%)	135 (93,8%)
Liczba miejsc przerzutów², n (%)		
1	68 (23,7%)	41 (28,5%)
2	88 (30,7%)	43 (29,9%)
≥ 3	131 (45,6%)	60 (41,7%)
Choroba wyjściowo mierzalna (w ocenie badacza), n (%)		
Tak	219 (76,3%)	114 (79,2%)
Nie	68 (23,7%)	30 (20,8%)
Przerzuty w OUN, n (%)		
Tak	42 (14,6%)	20 (13,9%)
Obecność przerzutów trzewnych (ang. <i>visceral disease</i>), n (%)		
Przerzuty trzewne ³	200 (69,7%)	103 (71,5%)
Przerzuty jedynie do kości	25 (8,7%)	16 (11,1%)

Charakterystyka wyjściowa	TALA, N = 287	PCT, N = 144
Status receptorów hormonalnych⁴, n (%)		
Nowotwór potrójnie ujemny (TNBC)	130 (45,3%)	60 (41,7%)
<i>BRCA1</i> + i TNBC	100 (76,9%)	43 (71,7%)
<i>BRCA2</i> + i TNBC	30 (23,1%)	17 (28,3%)
Nowotwór HR+	157 (54,7%)	84 (58,3%)
<i>BRCA1</i> + i HR+	33 (21,0%)	20 (23,8%)
<i>BRCA2</i> + i HR+	124 (79,0%)	64 (76,2%)
Status genu <i>BRCA</i>⁵, n (%)		
<i>BRCA1</i> +	133 (46,3%)	63 (43,8%)
<i>BRCA2</i> +	154 (53,7%)	81 (56,2%)
<i>BRCA</i> w ocenie centralnej	270 (94,1%)	138 (95,8%)
<i>BRCA1</i> +	123 (45,6%)	60 (43,5%)
<i>BRCA2</i> +	147 (54,4%)	78 (56,5%)
<i>BRCA</i> w ocenie lokalnej	17 (5,9%)	6 (4,2%)
<i>BRCA1</i> +	10 (58,8%)	3 (50,0%)
<i>BRCA2</i> +	7 (41,2%)	3 (50,0%)
Histologia nowotworu, n (%)		
Przewodowy	246 (85,7%)	131 (91,0%)
Zrazikowy	22 (7,7%)	5 (3,5%)
Inna/nieokreślona	19 (6,6%)	8 (5,6%)
Rak diagnozowany <i>de novo</i> (stopień IV w momencie diagnozy), n (%)		
Tak	53 (18,5%)	22 (15,3%)
Okres od diagnozy do choroby zaawansowanej		
< 12 miesięcy, n (%)	108 (37,6%)	42 (29,2%)
≥ 12 miesięcy, n (%)	178 (62,0%)	102 (70,8%)
Mediana czasu od diagnozy do randomizacji (zakres) [lata]	3,9 (0-35)	5,0 (0-28)
Wcześniejsze leczenie, n (%)		
Wcześniejsze leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe	238 (82,9%)	121 (84,0%)
Wcześniejsza hormonoterapia	161 (56,1%)	77 (53,5%)
Liczba wcześniejszych schematów hormonoterapii bez względu na zaawansowanie choroby (w populacji chorych HR+, 157 vs 84, TALA vs PCT)		
Mediana (zakres)	2,0 (0-6)	2,0 (0-6)
≥ 1 schemat hormonoterapii, n (%)	142 (90,4%)	70 (83,3%)

Charakterystyka wyjściowa	TALA, N = 287	PCT, N = 144
Liczba wcześniejszych schematów hormonoterapii w leczeniu choroby zaawansowanej (w populacji chorych HR+, 157 vs 84, TALA vs PCT)		
Mediana (zakres)	1,0 (0-6)	1,0 (0-5)
≥ 1 schemat hormonoterapii, n (%)	92 (58,6%)	49 (58,3%)
Wcześniejsza chemioterapia w leczeniu choroby zaawansowanej, n (%)		
Mediana liczby stosowanych chemioterapeutyków (zakres)	1,0 (0-10)	1,0 (0-3)
Antracykliny	243 (84,7%)	115 (79,9%)
Taksoidy	262 (91,3%)	130 (90,3%)
Kapecytabina	73 (25,4%)	43 (29,9%)
Erybulina	11 (3,8%)	7 (4,9%)
Chemioterapia oparta na platynie	46 (16,0%)	30 (20,8%)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej, n (%)		
0	111 (38,7%)	54 (37,5%)
1	107 (37,3%)	54 (37,5%)
2	57 (19,9%)	28 (19,4%)
3	11 (3,8%)	8 (5,6%)
≥ 4	1 (0,3%)	0 (0,0%)

¹ Chorobę w stadium miejscowo zaawansowanym stwierdzano w przypadku braku informacji o dacie pojawienia się pierwszego przerzutu odległego;

² Liczbę miejsc przerzutów określano na podstawie docelowych i niedocelowych ognisk choroby (ang. *target and non-target lesions*), w ocenie wyjściowej wykonanej przez badaczy; uwzględniono zmiany w tkance piersi, a w przypadku więcej niż jednej zmiany w danym narządzie liczono je jako jedno miejsce przerzutu;

³ Przerzuty trzewne zdefiniowano jako docelowe i niedocelowe ogniska choroby (ang. *target and non-target lesions*), umiejscowione poza węzłami chłonnościami, w narządach: płucach, wątrobie, nerkach, sercu, żołądku, jelicie cienkim, jelicie grubym, odbytnicy, jajnikach, macicy, trzustce, tarczycy, nadnerczach oraz śledzionie;

⁴ Określony lokalnie lub centralnie; w przypadku dostępności obu ocen, wykorzystywano ocenę centralną jeśli miała wynik dodatni – jeśli obie oceny były dostępne i centralna miała wynik ujemny, wykorzystywano ocenę lokalną;

⁵ Tylko 10 pacjentów (6 [2,1%] w grupie TALA oraz 4 [2,8%] w grupie PCT) miało warianty mutacji, które określono jako potencjalnie patogene (ang. *deleterious*) – w pozostałych przypadkach zidentyfikowano mutacje o znanym patogennym wpływie.

W badaniu *EMBRACA* uwzględniano dorosłych chorych (wiek ≥ 18 lat) i średni wiek uwzględnionych pacjentów wynosił około 48-49 lat (zakres od 24 do 88 lat), przy czym odsetek pacjentów w wieku 65 lat lub więcej był stosunkowo niski i zbliżony w obu grupach (9,4% vs 6,9%). Odnotowano jednak dysproporcje w udziale pacjentów z pozostałych grup wiekowych pomiędzy analizowanymi grupami: wśród chorych otrzymujących talazoparyb, większość pacjentów (63,4%) miała mniej niż 50 lat – w grupie kontrolnej ta grupa pacjentów stanowiła z kolei 46,5% całej ocenianej populacji. W konsekwencji, obserwowano również różnice w odsetkach pacjentów w wieku od 50 do < 65 lat: 27,2% vs 46,5%, TALA vs PCT. Autorzy badania odnotowali ten fakt, jednak nie przedyskutowali potencjalnego wpływu tych różnic na prowadzone analizy. Większość populacji badania stanowili biali pacjenci (67% w grupie TALA oraz 75%

w grupie PCT), a chorzy deklarujący hiszpańskie lub latynoskie pochodzenie stanowili około 10% ocenianej populacji. W badaniu nie wprowadzono kryteriów włączenia odnośnie płci, więc mogli w nim również uczestniczyć mężczyźni, ale ich odsetek był niewielki: 1,4% w grupie TALA oraz 2,1% w grupie PCT – większość populacji badania stanowiły kobiety. Ogółem, uwzględniona populacja charakteryzowała się dobrym stopniem sprawności i większość pacjentów uzyskała ocenę 0 lub 1 w skali ECOG. Odsetek pacjentów ze stopniem sprawności ocenionym na 2 w skali ECOG był niewielki (2,1% vs 1,4%).

W badaniu uwzględniono chorych z miejscowo zaawansowaną, nieoperacyjną chorobą oraz z nowotworem w stadium przerzutowym, jednak tak pierwsza grupa była stosunkowo niewielka – 5% chorych z grupy TALA oraz 6% chorych z grupy PCT – znaczną większość pacjentów uczestniczących w badaniu stanowili chorzy z nowotworem w stadium przerzutowym, przy czym ponad 40% pacjentów w obu grupach miało zajęte przerzutami ≥ 3 miejsca/narządy – ogółem, przerzuty ograniczone jedynie do kości (bez zmian w narządach trzewnych) miało około 9% chorych w grupie TALA oraz 11% chorych w grupie PCT. Przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie były częste i dotyczyły 15% chorych otrzymujących TALA oraz 14% chorych otrzymujących wybraną chemioterapię. W badaniu nie wymagano, by zmiany nowotworowe były mierzalne, jednak u większości pacjentów były: u 76,3% chorych z grupy TALA oraz u 79,2% chorych z grupy PCT.

Wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu mieli nowotwór HER2-, natomiast guzy u części pacjentów dodatkowo nie wykazywały ekspresji receptorów hormonalnych – populacja z potrójnie ujemnym rakiem piersi (brak ekspresji HER2 oraz receptorów hormonalnych) stanowiła 45% chorych otrzymujących TALA, oraz 42% chorych otrzymujących terapię PCT. Wszyscy pacjenci kwalifikowani do badania musieli mieć również mutacje w genach BRCA – ogółem, mutacje w genach BRCA1 oraz BRCA2 rozkładały się niemal po równo w badanej populacji, z niewielką przewagą chorych z mutacjami genu BRCA2: mutacje genu BRCA1 miało 45,3% vs 41,7% chorych (TALA vs PCT), natomiast genu BRCA2 odpowiednio 53,7% vs 56,2%. Znaczna większość pacjentów (powyżej 94%) miała wykonaną ocenę mutacji genów BRCA centralnie.

Uwzględniona w badaniu populacja charakteryzowała się jednolitą histologią nowotworu – ponad 86% chorych miało raka piersi o histologii przewodowej; rak zrazikowy diagnozowano u 8% chorych z grupy TALA oraz 4% w grupie PCT, natomiast około 6% ocenianych chorych miało nowotwory o innej lub nieznannej histologii. W grupie TALA, mediana czasu od diagnozy choroby do pojawienia się choroby zaawansowanej była o rok mniejsza niż w grupie kontrolnej: 3,9 (zakres: 0-35) lat vs 5,0 (zakres: 0-28) lat, co mogło wynikać z różnic w odsetku pacjentów z okresem od diagnozy do rozwoju choroby

zaawansowanej poniżej 12 miesięcy: 37,6% vs 29,2%, TALA vs PCT. Autorzy publikacji wskazywali na te różnice, jednak nie przeprowadzili szczegółowej dyskusji ich potencjalnego wpływu na uzyskane wyniki.

Uwzględnieni w badaniu pacjenci mogli, ale nie musieli, otrzymywać wcześniejszego leczenia w chorobie zaawansowanej. Ogółem, około 39% chorych z grupy TALA oraz 38% z grupy PCT nie otrzymywało wcześniejszej linii chemioterapii w ramach leczenia choroby zaawansowanej, natomiast pozostali otrzymali przynajmniej 1 linię leczenia. Większość pacjentów zostało zdiagnozowanych na wcześniejszych stadiach choroby, która następnie uległa progresji – natomiast około 19% chorych z grupy TALA oraz 15% z grupy PCT zostało zdiagnozowanych *de novo* w stadium przerzutowym. Warunkiem włączenia do badania było wcześniejsze leczenie nie więcej niż 3 liniami chemioterapii w ramach leczenia choroby zaawansowanej, ale w badaniu znalazła się jedna osoba (w grupie TALA, 0,3%), która otrzymała wcześniej 4 lub więcej linii leczenia – jest mało prawdopodobne, by obecność takiej osoby w jakikolwiek sposób wpływała na obserwowane wyniki badania. Najczęściej uprzednio stosowanymi chemioterapeutykami były antracykliny (85% w grupie TALA oraz 80% w grupie PCT) oraz taksoidy (91,3% vs 90,3%). Chemioterapię opartą na platynie otrzymało 46 (16%) chorych z grupy TALA oraz 30 (21%) z grupy PCT, przy czym wiadomo, że wśród tych chorych odpowiednio 19/46 (41,3%) oraz 12/30 (40,0%) chorych otrzymywało karboplatinę w ramach terapii choroby zaawansowanej. Hormonoterapia z kolei była wcześniej stosowana u 56,1% chorych przypisanych do grupy TALA, oraz u 54% chorych z grupy PCT, co koresponduje z liczebnością pacjentów HR+.

Ogółem, w większości przypadków charakterystyki pacjentów w obu ocenianych grupach były dobrze zbalansowane, niemniej jednak odnotowano pewne odstępstwa (stwierdzone również przez autorów badania *EMBRACA*, ale nie były dyskutowane szerzej). W grupie TALA uwzględniono więcej pacjentów poniżej 50 roku życia, nie wydaje się jednak prawdopodobne, by ta różnica mogła wpływać na wyniki – co prawda młodszy pacjenci mogli potencjalnie lepiej tolerować stosowane leczenie, jednak ogółem efekt ten nie powinien być widoczny, szczególnie z uwagi na fakt uwzględnienia pacjentów w podobnym stanie sprawności w obu ramionach badania (tylko 6% w obu grupach oceniono na ECOG 2). Z kolei, chorzy uwzględnieni w ramieniu TALA mieli szybszy czas progresji choroby – u większego odsetka tych pacjentów, w porównaniu do grupy PCT, czas od diagnozy do choroby zaawansowanej wynosił poniżej roku. Nie jest jasne, jak duży wpływ na obserwowane wyniki mogła mieć ta różnica – w każdym razie, potencjalnie chorzy z szybszą progresją choroby mogli trudniej odpowiadać na leczenie, co w efekcie zaniżałoby rzeczywistą efektywność terapii TALA, w konsekwencji utrudniając wykazanie istotnego efektu względem kontroli. Nieco więcej pacjentów w ramieniu TALA miało potrójnie ujemnego raka piersi

(45,3% vs 41,7%), histologię zrazikową nowotworu (7,7% vs 3,5%) oraz otrzymywało nieco częściej chemioterapię opartą na antracyklinach (84,7% vs 79,9%), ale różnice te były stosunkowo niewielkie i wydaje się mało prawdopodobne, by przekładały się na efektywność terapii w ocenianych grupach.

5.2.3 Zgodność populacji badania *EMBRACA* z wnioskowanym programem lekowym – ocena wiarygodności zewnętrznej

W tabeli poniżej zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia do proponowanego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania *EMBRACA*, w celu oceny zgodności populacji ocenianej w ramach tego badania z populacją, która będzie się kwalifikować do proponowanego programu lekowego.

Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do uzgodnionego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania *EMBRACA* (ocena wiarygodności zewnętrznej).

Kategoria	Kryteria włączenia w uzgodnionym programie lekowym	Kryteria włączenia w badaniu <i>EMBRACA</i>	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Kategoria	Kryteria włączenia w uzgodnionym programie lekowym	Kryteria włączenia w badaniu <i>EMBRACA</i>	Komentarz
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]

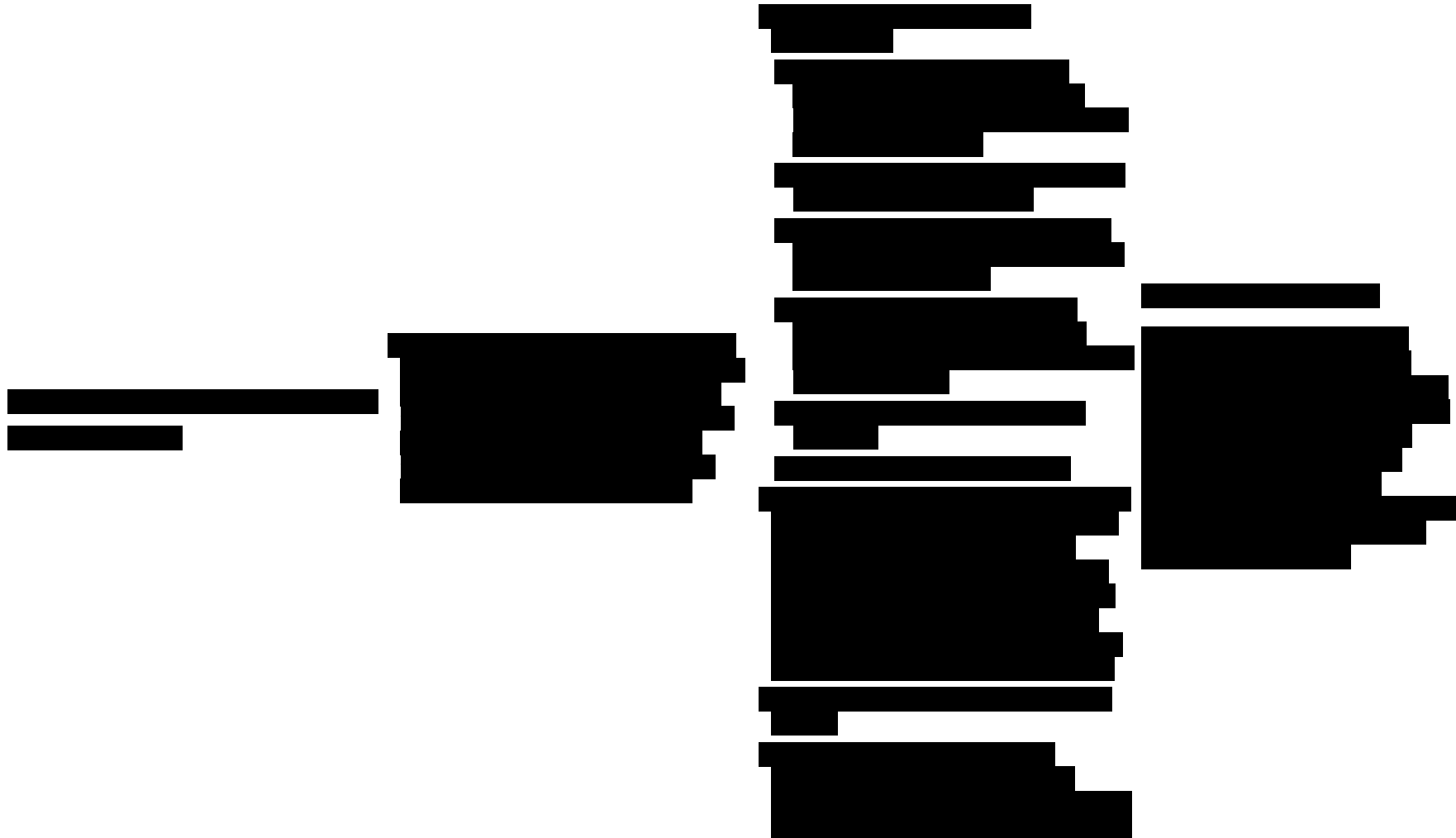
Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Kategoria	Kryteria włączenia w uzgodnionym programie lekowym	Kryteria włączenia w badaniu <i>EMBRACA</i>	Komentarz
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*



Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*



Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

Kategoria	Kryteria włączenia w uzgodnionym programie lekowym	Kryteria włączenia w badaniu <i>EMBRACA</i>	Komentarz
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	
		[REDACTED]	

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

W ramach badania *EMBRACA* ocenianą interwencją stanowił talazoparyb, podawany doustnie w dawce 1 mg raz dziennie. Grupę kontrolną stanowili pacjenci przyjmujący chemioterapię z wyboru lekarza (PCT, ang. *physician's choice therapy*): kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę lub winorelbinę, zgodnie z ustanowionym schematem leczenia. W grupie PCT pacjentów przypisano do poszczególnych leków jeszcze przed randomizacją. Szczegóły dotyczące dawkowania stosowanych leków oraz informacje o leczeniu dodatkowym w badaniu *EMBRACA* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie *EMBRACA*, TALA vs PCT (publikacja *Litton 2018*)

	TALA	PCT
Dawkowanie leków w ocenianych grupach	<p>Talazoparyb [TALA]: 1 mg doustnie raz dziennie w podobnych porach dnia (najlepiej rano), niezależnie od posiłku, w 21-dniowych cyklach.</p>	<p>Chemioterapia [PCT] przypisana pacjentom przed randomizacją (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina), podawana codziennie w 21-dniowych cyklach według dawkowania zalecanego w protokole:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kapecytabina: 1250 mg/m² powierzchni ciała, doustnie 2 razy dziennie w dniach 1-14 21-dniowego cyklu, 30 minut po posiłku, ▪ erybulina: 1,4 mg/m², dożylnie w ciągu 2-5 minut, w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu, ▪ gemcytabina: 1250 mg/m², dożylnie w ciągu 30 minut, w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu, ▪ winorelbina: 30 mg/m², dożylnie w ciągu 6-10 minut, w 1, 8 i 15 dniu 21-dniowego cyklu. <p>Jeśli schemat podawania określonej terapii według wytycznych danej instytucji różnił się od zalecanego, możliwa była modyfikacja dawki po zatwierdzeniu przez sponsora lub osobę do tego wyznaczoną.</p> <p>Zmiana terapii z PCT na TALA (<i>crossover</i>) nie była dopuszczalna.</p>

	TALA	PCT
Dodatkowe leczenia	<p>Dozwolone leczenie, obejmujące (ale nie ograniczone do)¹:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie wspomagające, używane terapeutycznie lub w ramach profilaktyki, z wyjątkiem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), którego stosowanie dozwolono jedynie w leczeniu ratunkowym (ang. <i>rescue setting</i>) leczenie wspomagające w celu zapobieżenia wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych (np. czynniki wzrostu komórek krwi, preparaty krwiopochodne) leki przeciwwymiotne, takie jak deksametazon (do 4 mg dziennie), metoklopramid, ondansetron czy aprepitant leki przeciwbiegunkowe, takie jak chlorowodorek loperamidu bisfosfoniary i denosumab, dozwolone jako leczenie lub profilaktyka przeciw przerzutom raka do kości teleradioterapia (radioterapia wiązką zewnętrzną), po konsultacji z osobą monitorującą stan pacjenta, jedynie w przypadku zapobiegania uszkodzenia kości przy odnotowanych przerzutach, lub w celu uśmierzania bólu leki stosowane w leczeniu braku łaknienia, jak np. octan megestrolu skierowanie chorego na zabieg chirurgiczny w celu usunięcia ognisk przerzutów po uprzedniej konsultacji <p>Zabronione leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> jakokolwiek interwencja w fazie eksperymentalnej inna niż talazoparyb jakokolwiek terapia przeciwnowotworowa inna niż talazoparyb, z wyjątkiem określonych w protokole chemioterapii (kapecytabina, erybulina, gemcytabina, winorelbina), bifosfonianów oraz denosumabu zalecane unikanie jednoczesnego stosowania talazoparybu i silnych inhibitorów glikoproteiny P (np. dronedaron, itrakonazol, chinidyna, ranolazyne, werapamil) lub jej induktorów (takich jak ryfampicyne czy typranawir/rytonawir), a także inhibitorów białek oporności raka piersi (BCRP, ang. <i>breast cancer resistant protein</i>), jak np. Elacridar (GF120918)² 	
Modyfikacja dawek	<p>Pacjenci w grupie TALA byli monitorowani hematologicznie – aby kontynuować leczenie talazoparybem, musieli posiadać odpowiednie parametry: stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl, poziom neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczbę płytek krwi $\geq 50,000/\text{mm}^3$. W przypadku wystąpienia niedokrwistości wymagającej modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia, powrót do poprzedniej dawki był możliwy po wzroście poziomu hemoglobiny do 9-10 g/dl. W przypadku wystąpienia toksyczności 1 lub 2 stopnia, modyfikacja dawki nie była konieczna. W przypadku utrzymywania się toksyczności 2 stopnia przez co najmniej 7 dni, możliwa była redukcja dawki według uznania badacza do następnego ustalonego poziomu (odpowiednio: z 1,0 mg dziennie do 0,75 mg, 0,5 mg, 0,25 mg, 0,10 mg dziennie). W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 stopnia uznanych za związane z leczeniem, wstrzymano podawanie talazoparybu. W razie ustąpienia AEs lub zmniejszenia ich nasilenia do 1 stopnia, możliwy był powrót do tych samych lub wyższych dawek leku. Wstrzymanie leczenia w celu poprawy stanu pacjentów, u których raportowano AEs, mogło trwać do 28 dni.</p>	
	<p>1 w sytuacjach wyjątkowych, możliwe było stosowanie leków bez wcześniejszego porozumienia z badaczem lub osobą uprawnioną (jednakże, należało przekazać informację o zastosowanym leku możliwie jak najszybciej);</p> <p>2 inne inhibitory glikoproteiny P (takie jak amidaron, azytromycyna, kaptopryl, karwedylol, klarytromycyna, koniwaptan, cyklosporyna, diltiazem, erytromycyna, felodypina, ketokonazol, lopinawir, rytonawir, kwercetyna), induktory glikoproteiny P (np. awasymib, karbamazepina, fenytoina, preparaty dziurawca), a także inhibitory BCRP (takie jak cyklosporyna, eltrombopag oraz gefitynib), przy jednoczesnym podawaniu talazoparybu, powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością.</p>	

Pacjenci z obu grup otrzymywali przypisaną terapię do momentu progresji choroby lub wystąpienia nie-dopuszczalnej toksyczności. Leczenie trwale przerywano także w przypadku wycofania zgody na udział w badaniu lub w wyniku decyzji lekarza o zakończeniu leczenia. Zmiana terapii z PCT na talazoparyb (*crossover*) nie była dopuszczalna. Pacjentom, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia niepożądane, podawano odpowiednie leki np. przeciwwymiotne lub przeciwbiegunkowe, w celu zmniejszenia odczuwanych skutków tychże zdarzeń.

5.4 Skuteczność kliniczna

Punkty końcowe oceniane w badaniu *EMBRACA*, wraz z ich definicjami, podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy badania przedstawili wyniki w populacji ITT, natomiast dla niektórych punktów końcowych przedstawiono również wyniki w wybranych podgrupach.

Tabela 14. Definicje ocenianych punktów końcowych w badaniu *EMBRACA*.

Punkt końcowy	Definicja
Główny punkt końcowy	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression-free survival</i>)	Czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.1, ocena centralnie przez zaślepioną, niezależną komisję) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny W badaniu podano również wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji w ocenie lokalnej badaczy
Dodatkowe punkty końcowe	
Przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>)	Czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>)	Odsetek pacjentów (wśród osób z chorobą mierzalną) uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, ocenianą według badaczy
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, ang. <i>duration of response</i>)	Czas od randomizacji do progresji choroby (według kryteriów RECIST wersja 1.1) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wśród chorych którzy uzyskali obiektywną odpowiedź na leczenie (ocena według badaczy)
Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24, ang. <i>clinical benefit rate at 24 weeks</i>)	Odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie lub chorobą stabilną w okresie 24 tygodni od randomizacji (ocena według badaczy)
Ocena jakości życia (punkty końcowe oceniane przez pacjentów, PRO)	
Czas do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku ogólnego wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) kwestionariusza QLQ-C30	Czas od randomizacji do pierwszego zaobserwowanego zmniejszenia wyniku wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 o ≥ 10 punktów oraz utrzymywanie się tego wyniku w kolejnych obserwacjach (tzn. brak kolejnych wyników oceny wskazujących na zmniejszenie < 10 punktów od wartości wyjściowej)

Punkt końcowy	Definicja
Czas do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku podskali objawów raka piersi (ang. <i>breast symptom scale</i>) kwestionariusza QLQ-BR23	Czas od randomizacji do pierwszego zaobserwowanego zwiększenia wyniku podskali objawów raka piersi kwestionariusza QLQ-BR23 o ≥ 10 punktów oraz utrzymywanie się tego wyniku w kolejnych obserwacjach (tzn. brak kolejnych wyników oceny wskazujących na wzrost < 10 punktów od wartości wyjściowej)

Autorzy dodatkowo przedstawili również odsetek pacjentów uzyskujących określoną odpowiedź na leczenie, a w ramach oceny jakości życia przedstawiono zmiany od wartości wyjściowej wyniku ogólnego oraz poszczególnych podskal opisywanych kwestionariuszy (QLQ-C30, QLQ-BR23). Ponadto, przedstawiono również informacje o ekspozycji pacjentów na leczenie stosowane w ramach badania, oraz informacje o terapii, jaką otrzymywali pacjenci po zakończeniu udziału w badaniu.

Badania obrazowe wykonywano u pacjentów wyjściowo, następnie co 6 tygodni do 30 tygodnia, a potem co 9 tygodni. Badania obrazowe głowy powtarzano w trakcie badania według wskazań klinicznych, natomiast skany kośćca wykonywano co 12 tygodni po 30 tygodniu badania. Wszystkie obrazy nowotworu oceniano centralnie przez 2 radiologów, z dodatkową oceną w przypadku niezgodności odnośnie oceny progresji choroby. Po wycofaniu stosowanego leczenia, pacjenci byli monitorowani w ramach analizy przeżycia całkowitego oraz oceny kolejnych stosowanych terapii co 12 tygodni. W badaniu przedstawiono dane z datą odcięcia 15 września 2017 roku.

Szczegółowa lista punktów końcowych ocenianych w ramach badania *EMBRACA* przedstawiała się następująco:

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- Ocena odpowiedzi na leczenie, w tym:
 - Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
 - Odpowiedź całkowita
 - Odpowiedź częściowa
 - Choroba stabilna
 - Kategoria „brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie”
 - Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)
 - Ocena korzyści klinicznej (CBR)
- Opis ekspozycji na leczenie
- Czas do zakończenia pierwszej linii terapii stosowanej po progresji na ocenianym leczeniu
- Ocena jakości życia, w tym:

- Kompletność odpowiedzi na dany kwestionariusz
- Czas do istotnego klinicznie pogorszenia (time to deterioration) jakości życia na podstawie zmian elementów kwestionariusza QLQ-C30:
 - Ogólnego wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia GHS/QoL
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie fizyczne
 - Wyniku podskali oceniającego pełnienie ról
 - Wyniku podskali oceniającego funkcjonowanie emocjonalne
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie poznawcze
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie społeczne
 - Wyniku podskali oceniającej objawy zmęczenia
 - Wyniku podskali oceniającej objawy nudności/wymiotów
 - Wyniku podskali oceniającej objaw bólu
 - Wyniku podskali oceniającej objaw duszności
 - Wyniku podskali oceniającej objaw bezsenności
 - Wyniku podskali oceniającej objaw utraty apetytu
 - Wyniku podskali oceniającej objaw zaparcia
 - Wyniku podskali oceniającej objaw biegunki
- Czas do istotnego klinicznie pogorszenia (time to deterioration) jakości życia na podstawie zmian elementów kwestionariusza QLQ-BR23:
 - Wyniku ogółem podskali objawów raka piersi (breast symptom scale)
 - Wyniku podskali oceniającej obraz własnego ciała
 - Wyniku podskali oceniającej przyszłe perspektywy
 - Wyniku podskali oceniającej działania niepożądane terapii systemowej
 - Wyniku podskali oceniającej objawy ze strony ramion (arm symptoms)
- Zmiana od wartości wyjściowej wyniku danego elementu kwestionariusza QLQ-C30:
 - Ogólnego wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia GHS/QoL
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie fizyczne
 - Wyniku podskali oceniającego pełnienie ról
 - Wyniku podskali oceniającego funkcjonowanie emocjonalne
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie poznawcze
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie społeczne
 - Wyniku podskali oceniającej objawy zmęczenia

- Wyniku podskali oceniającej objawy nudności/wymiotów
- Wyniku podskali oceniającej objaw bólu
- Wyniku podskali oceniającej objaw duszności
- Wyniku podskali oceniającej objaw bezsenności
- Wyniku podskali oceniającej objaw utraty apetytu
- Wyniku podskali oceniającej objaw zaparcia
- Wyniku podskali oceniającej objaw biegunki
- Zmiana od wartości wyjściowej wyniku danego elementu kwestionariusza QLQ-BR23:
 - Wyniku ogółem podskali objawów raka piersi (breast symptom scale)
 - Wyniku podskali oceniającej obraz własnego ciała
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie seksualne
 - Wyniku podskali oceniającej zadowolenie ze współżycia seksualnego
 - Wyniku podskali oceniającej przyszłe perspektywy
 - Wyniku podskali oceniającej działania niepożądane terapii systemowej
 - Wyniku podskali oceniającej objawy ze strony ramion (arm symptoms)
 - Wyniku podskali oceniającej dyskomfort związany z utratą włosów
- Ocena bezpieczeństwa, w tym ocena ryzyka wystąpienia:
 - AEs ogółem (bez względu na stopień nasilenia i 3-4 stopnia nasilenia)
 - Ciężkich (*serious*) AEs (bez względu na stopień nasilenia i 3-4 stopnia nasilenia)
 - Ciężkich (*serious*) AEs uznanych za związane z leczeniem
 - AEs prowadzących do zgonu
 - AEs prowadzących do zakończenia leczenia
 - AEs prowadzących do modyfikacji leczenia (ogółem oraz z wyszczególnieniem poszczególnych zdarzeń), w tym:
 - AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia
 - Przynajmniej 1 czasowe wstrzymanie leczenia
 - Całkowity czas wstrzymania leczenia z powodu AEs
 - AEs prowadzące do zmniejszenia dawki otrzymywanego leku
 - Przynajmniej 1 zdarzenie prowadzące do zmniejszenia dawki
 - Czas do pierwszego zmniejszenia dawki z powodu AEs
 - AEs hematologiczne, w tym:
 - Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń hematologicznych ogółem

- Ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń klasyfikowanych jako hematologiczne (ogółem i w podziale na stopnie nasilenia)
- Ocena hematologicznych parametrów laboratoryjnych
- AEs niehematologiczne, w tym:
 - Ocena ryzyka wystąpienia zdarzeń niehematologicznych ogółem
 - Ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych zdarzeń klasyfikowanych jako niehematologiczne (ogółem i w podziale na stopnie nasilenia)
- AEs specjalnego zainteresowania:
 - Poziom wyjściowy ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN przed rozpoczęciem badania
 - Poziom ALT lub AST $\geq 3 \times$ GGN
 - Poziom ALT lub AST $> 5 \times$ GGN
 - Wzrost poziomu AST/ALT $\geq 3 \times$ GGN, poziom bilirubiny $> 2 \times$ GGN w okresie 14 dni po rozpoczęciu badania
 - ≥ 1 AEs związane z hepatotoksycznością
- Zużycie zasobów medycznych, w tym:
 - Zużycie dodatkowego leczenia
 - Użycie preparatów czerwonych krwinek i przetoczenia krwi
 - Hospitalizacje z powodu SAEs

Lista punktów końcowych ocenianych w badaniu *OlympiAD*, które zostały wykorzystane w obliczeniach porównania pośredniego:

- Przeżycie całkowite (OS)
- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)
- Czas do istotnego klinicznie pogorszenia (time to deterioration) jakości życia na podstawie zmian elementów kwestionariusza QLQ-C30: ogólnego wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia GHS/QoL
- Ocena bezpieczeństwa, w tym:
 - AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia
 - AEs prowadzące do zakończenia leczenia
 - AEs prowadzące do zmniejszenia dawki leku
 - Niedokrwistość ≥ 3 stopnia

- Neutropenia ≥ 3 stopnia
- Leukopenia ≥ 3 stopnia
- Zmęczenie ≥ 3 stopnia
- Ból pleców ≥ 3 stopnia

Lista punktów końcowych ocenianych w badaniu *OlympiAD*, których wyniki dodatkowo zamieszczono w tabeli z podsumowaniem tej próby:

- Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2)
- Ocena jakości życia:
 - Średni wynik oceny kwestionariusza QLQ-C30
 - Czas do pogorszenia jakości życia na podstawie zmian elementów kwestionariusza QLQ-C30:
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie fizyczne
 - Wyniku podskali oceniającego pełnienie ról
 - Wyniku podskali oceniającego funkcjonowanie emocjonalne
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie poznawcze
 - Wyniku podskali oceniającej funkcjonowanie społeczne
- Czas do pierwszej linii leczenia stosowanej po progresji na ocenianym leczeniu lub zgonu
- Czas do drugiej linii leczenia stosowanej po progresji na ocenianym leczeniu lub zgonu

5.4.1 Ekspozycja na leczenie

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie ekspozycji na leczenie pacjentów uczestniczących w badaniu *EMBRACA* – dane dotyczyły populacji oceny bezpieczeństwa, czyli chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę przepisane go leczenia.

Tabela 15. Ekspozycja na leczenie w badaniu *EMBRACA*.

Oceniany parametr	TALA	PCT	Kapcytabina	Erybulina	Gemcytabina	Winorelbina
Analiza pierwotna (Litton 2018)						
Populacja bezpieczeństwa, n (%)	286	126	55 (43,7%*)	50 (39,7%*)	12 (9,5%*)	9 (7,1%*)
Mediana czasu trwania leczenia [miesiące]	6,1	3,9	4,1	2,9	5,5	4,2

Oceniany parametr	TALA	PCT	Kapecytabina	Erybulina	Gemcytabina	Winorelbina
Mediana względnej intensywności dawki [^] [%]	87,2	-	87,9	96,4	87,2	64,3
Analiza uaktualniona (Litton 2020)						
Mediana czasu trwania leczenia (zakres) [miesiące]	6,9 (0,03; 61,4)	3,9 (0,2; 36,3)	4,1 (0,3; 36,3)	2,9 (0,5; 18,1)	5,5 (0,5; 6,9)	4,2 (0,2; 9,2)
Mediana względnej intensywności [^] dawki (zakres) [%]	85,4 (26,2; 3000)	-	86,2 (33,3; 106,9)	95,6 (49,0; 101,6)	87,2 (65,6; 100,0)	64,3 (37,0; 100,0)
Pacjenci z ekspozycją < 1 miesiąca, n (%)	9 (3,1%)	9 (7,1%)	3 (5,5%)	4 (8,0%)	1 (8,3%)	1 (11,1%)
Pacjenci z ekspozycją 1 do < 3 miesięcy, n (%)	43 (15,0%)	47 (37,3%)	21 (38,2%)	21 (42,0%)	2 (16,7%)	3 (33,3%)
Pacjenci z ekspozycją 3 do < 6 miesięcy, n (%)	76 (26,6%)	34 (27,0%)	11 (20,0%)	15 (30,0%)	5 (41,7%)	3 (33,3%)
Pacjenci z ekspozycją 6 do < 12 miesięcy, n (%)	84 (29,4%)	27 (21,4%)	12 (21,8%)	9 (18,0%)	4 (33,3%)	2 (22,2%)
Pacjenci z ekspozycją 12 do < 24 miesięcy, n (%)	36 (12,6%)	8 (6,3%)	7 (12,7%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pacjenci z ekspozycją 24 do < 36 miesięcy, n (%)	25 (8,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Pacjenci z ekspozycją ≥ 36 miesięcy, n (%)	13 (4,5%)	1 (0,8%)	1 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] względna intensywność dawki była liczona jako stosunek dawki otrzymanej do planowanej.

W momencie przeprowadzenia analizy końcowej PFS (analiza podstawowa, przedstawiona w publikacji *Litton 2018*), mediana czasu leczenia była dłuższa w grupie chorych otrzymujących talazoparyb, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową chemioterapię: 6,1 miesiąca vs 3,9 miesiąca. W ramach grup otrzymujących określoną chemioterapię, mediany czasu trwania leczenia wynosiły od 2,9 miesiący wśród chorych leczonych erybuliną, do 5,5 miesiący wśród chorych leczonych gemcytabiną. Mediana względnej intensywności dawki wyniosła 87,2% w grupie talazoparybu i była zbliżona w grupach otrzymujących kapecytabinę (87,9%) oraz gemcytabinę (87,2%). W grupie erybuliny odnotowano największą medianę względnej intensywności dawki, 96,4%, natomiast w grupie winorelbiny najniższą, która wynosiła 64,3%.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

W momencie przeprowadzenia końcowej analizy OS (analiza uaktualniona, publikacja *Litton 2020*) ekspozycja na leczenie nie uległa większym zmianom. Mediana czasu leczenia w grupie TALA wyniosła 6,9 (zakres: 0,03; 61,4) miesiąca, natomiast w grupie kontrolnej - 3,9 (zakres: 0,2; 36,3) miesiąca. Najwięcej pacjentów zostało poddanych ekspozycji na leczenie przez okres 6 do 12 miesięcy: 84 (29,4%) w grupie TALA oraz 27 (21,4%) w grupie PCT. Leczenie przez 36 miesięcy lub dłużej otrzymywało 13 (4,5%) chorych z grupy TALA, w porównaniu do 1 (0,8%) w grupie chemioterapii.

5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu *EMBRACA*. Uwzględniono w niej odsetek pacjentów ze zdarzeniem PFS (progresja choroby lub zgon) oraz medianę czasu wolnego od progresji choroby, a także wynik obliczeń hazardu względnego wystąpienia zdarzenia progresji lub zgonu w grupie TALA w porównaniu z grupą PCT. Mediana okresu obserwacji, przy której oceniano PFS wyniosła 11,2 miesiąca (obliczona metodą odwróconego estymatora Kaplan-Meiera [ang. *reverse Kaplan-Meier estimator*]), natomiast analizę wykonano po zaobserwowaniu 269 zdarzeń progresji lub zgonu (z zaplanowanych 288, 93,4%).

Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Ocena	TALA (N = 287)		PCT (N = 144)		HR (95% CI), p
	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana PFS (95% CI)	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana PFS (95% CI)	
PFS w ocenie niezależnej komisji	186 (65%)	8,6 (7,2; 9,3)	83 (58%)	5,6 (4,2; 6,7)	0,54 (0,41; 0,71), p < 0,001
PFS w ocenie badaczy	bd.	bd.	bd.	bd.	0,54 (0,42; 0,69)
1-roczone PFS		37%		20%	-

Zastosowanie talazoparybu skutkowało istotnym wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w stosunku do chemioterapii kontrolnej – jego mediana wyniosła 8,6 (95% CI: 7,2; 9,3) miesiący w grupie TALA, w porównaniu do 5,6 (95% CI: 4,2; 6,7) w grupie PCT. Hazard wystąpienia progresji choroby lub zgonu było około 46% niższy w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT, a obserwowane różnice osiągnęły próg znamienności statystycznej: HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,71), p < 0,001. Wyniki potwierdzono także w ocenie badacza. Odsetek chorych bez progresji lub zgonu po roku leczenia (1-roczone PFS) wyniósł 37% w grupie TALA, oraz 20% w grupie PCT.

Autorzy badania *EMBRACE* przedstawili również wyniki oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w wybranych podgrupach chorych (publikacje *Litton 2018* oraz *Rugo 2020*) – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Oceniana podgrupa	TALA liczba chorych (%) mediana PFS (95% CI)	PCT liczba chorych (%) mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI), p
Wszyscy oceniani pacjenci	287 (100,0%) 8,6 (7,2; 9,3)	144 (100,0%) 5,6 (4,2; 6,7)	0,54 (0,41; 0,71), p < 0,0001
Rodzaj mutacji BRCA (ocena centralna)			
BRCA1	123 (42,9%) 6,9 (5,3; 8,5)	60 (41,7%) 3,5 (2,7; 6,7)	0,595 (0,393; 0,900)^{^^}, p = 0,0130
BRCA2	147 (51,2%) 9,8 (8,3; 13,0)	78 (54,2%) 5,7 (4,6; 8,6)	0,474 (0,320; 0,702)^{^^}, p < 0,0001
Status receptorów hormonalnych (najbardziej aktualna biopsja)[^]			
TNBC	130 (45,3%) 5,8 (5,3; 7,7)	60 (41,7%) 2,9 (1,7; 4,6)	0,596 (0,406; 0,874), p = 0,0075
HR+	157 (54,7%) 9,4 (8,8; 13,0)	84 (58,3%) 6,7 (5,6; 8,7)	0,474 (0,318; 0,708), p = 0,0002
Przerzuty w OUN			
Tak	43 (15,0%) 5,7 (4,1; 8,1)	20 (13,9%) 1,6 (1,2; 4,3)	0,322 (0,154; 0,675)^{^^}, p = 0,0016
Nie	244 (85,0%) 8,9 (7,6; 10,3)	124 (86,1%) 5,9 (5,4; 8,6)	0,58 (0,43; 0,78), p = 0,0003
Choroba trzewna			
Tak	200 (69,7%) 7,3 (6,8; 8,9)	103 (71,5%) 5,3 (2,9; 6,7)	0,505 (0,366; 0,698)^{^^}, p < 0,0001
Nie	87 (30,3%) 10,3 (8,5; 22,2)	41 (28,5%) 7,1 (5,6; 17,4)	0,59 (0,34; 1,02), p = 0,0586
Wcześniejsze leczenie związkami platyny			
Tak	46 (16,0%) 7,0 (4,2; 12,9)	30 (20,8%) 2,9 (1,5; 11,3)	0,762 (0,400; 1,451) ^{^^} , p = 0,4070
Nie	241 (84,0%) 8,8 (7,2; 9,4)	114 (79,2%) 5,8 (4,6; 8,2)	0,52 (0,39; 0,71), p < 0,0001
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej			
0	111 (38,7%) 9,8 (8,5; 13,3)	54 (37,5%) 8,7 (5,5; 18,0)	0,57 (0,34; 0,95), p = 0,0285
1	107 (37,3%) 8,1 (5,7; 9,2)	54 (37,5%) 4,6 (3,3; 8,2)	0,51 (0,33; 0,80), p = 0,0026

Oceniana podgrupa	TALA liczba chorych (%) mediana PFS (95% CI)	PCT liczba chorych (%) mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI), p
≥ 2	69 (24,0%) 5,8 (4,4; 8,9)	36 (25,0%) 4,2 (1,5; 5,7)	0,56 (0,34; 0,95), p = 0,0288
Wiek			
< 50 r.ż.	182 (63,4%) 7,6 (5,8; 8,9)	67 (46,5%) 4,2 (2,7; 6,7)	0,511 (0,348; 0,750)^{^^}, p = 0,0005
≥ 50 r.ż.	105 (36,6%) 10,9 (7,8; 15,2)	77 (53,5%) 5,9 (5,3; 9,7)	0,49 (0,32; 0,75), p = 0,0008
Rasa			
Biała	192 (66,9%) 9,0 (8,1; 12,9)	108 (75,0%) 5,8 (4,2; 8,6)	0,49 (0,35; 0,68), p < 0,0001
Inna	95 (33,1%) 7,0 (5,6; 8,9)	36 (25,0%) 4,2 (1,5; 7,1)	0,59 (0,34; 1,00), p = 0,0486
Region geograficzny			
Ameryka Północna	99 (34,5%) 9,0 (7,0; 12,9)	57 (39,6%) 5,8 (4,2; 7,6)	0,46 (0,29; 0,74), p = 0,0009
Europa	134 (46,7%) 8,8 (7,1; 9,8)	56 (38,9%) 4,2 (2,8; 10,1)	0,52 (0,33; 0,80), p = 0,0027
Pozostałe regiony	54 (18,8%) 5,6 (5,3; 10,9)	31 (21,5%) 5,5 (2,8; 8,9)	0,57 (0,31; 1,07), p = 0,0757
Stan sprawności ECOG			
0	153 (53,3%) 9,0 (7,1; 12,9)	84 (58,3%) 5,6 (4,2; 8,7)	0,60 (0,41; 0,87), p = 0,0058
> 0	133 (46,3%) 8,1 (5,8; 9,0)	59 (41,0%) 5,5 (2,9; 7,1)	0,436 (0,284; 0,668)^{^^}, p < 0,0001
Choroba mierzalna			
Tak	219 (76,3%) 7,2 (6,2; 8,6)	114 (79,2%) 5,3 (3,3; 6,7)	0,57 (0,42; 0,78), p = 0,0003
Nie	68 (23,7%) 16,4 (9,8; 24,2)	30 (20,8%) 6,7 (5,6; 18,0)	0,43 (0,21; 0,90), p = 0,0207
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe			
Tak	238 (82,9%) 8,8 (7,2; 9,8)	121 (84,0%) 5,8 (4,3; 7,1)	0,53 (0,39; 0,72), p < 0,0001
Nie	49 (17,1%) 7,7 (5,7; 9,2)	23 (16,0%) 3,5 (1,6; 9,7)	0,69 (0,37; 1,31), p = 0,2564
Przerzuty jedynie do kości			
Tak	25 (8,7%) 16,4 (8,9; 25,6)	16 (11,1%) 11,6 (1,4; 17,4)	0,50 (0,14; 1,73), p = 0,2667
Nie	262 (91,3%) 7,9 (6,9; 9,0)	128 (88,9%) 5,4 (3,5; 6,7)	0,55 (0,41; 0,73), p < 0,0001

Oceniana podgrupa	TALA liczba chorych (%) mediana PFS (95% CI)	PCT liczba chorych (%) mediana PFS (95% CI)	HR (95% CI), p
Wcześniejsze leczenie kapecytabiną			
Tak	73 (25,4%) 6,9 (5,4; 9,4)	43 (29,9%) 5,6 (2,9; 6,7)	0,64 (0,39; 1,04), p = 0,0701
Nie	214 (74,6%) 8,9 (7,3; 10,3)	101 (70,1%) 5,6 (3,5; 8,7)	0,53 (0,38; 0,74), p = 0,0001
Wcześniejsza hormonoterapia			
Tak	161 (56,1%) 9,8 (8,9; 12,2)	77 (53,5%) 6,7 (5,4; 8,9)	0,44 (0,30; 0,66), p < 0,0001
Nie	126 (43,9%) 5,8 (4,4; 7,3)	67 (46,5%) 3,5 (2,1; 5,8)	0,59 (0,40; 0,87), p = 0,0063
Okres wolny od choroby			
< 12 miesięcy	108 (37,6%) 5,7 (5,2; 8,9)	42 (29,2%) 3,5 (2,1; 5,9)	0,562 (0,352; 0,897)^{^^}, p = 0,0145
≥ 12 miesięcy	178 (62,0%) 9,4 (7,8; 13,3)	102 (70,8%) 5,8 (4,6; 8,7)	0,47 (0,33; 0,66), p < 0,0001

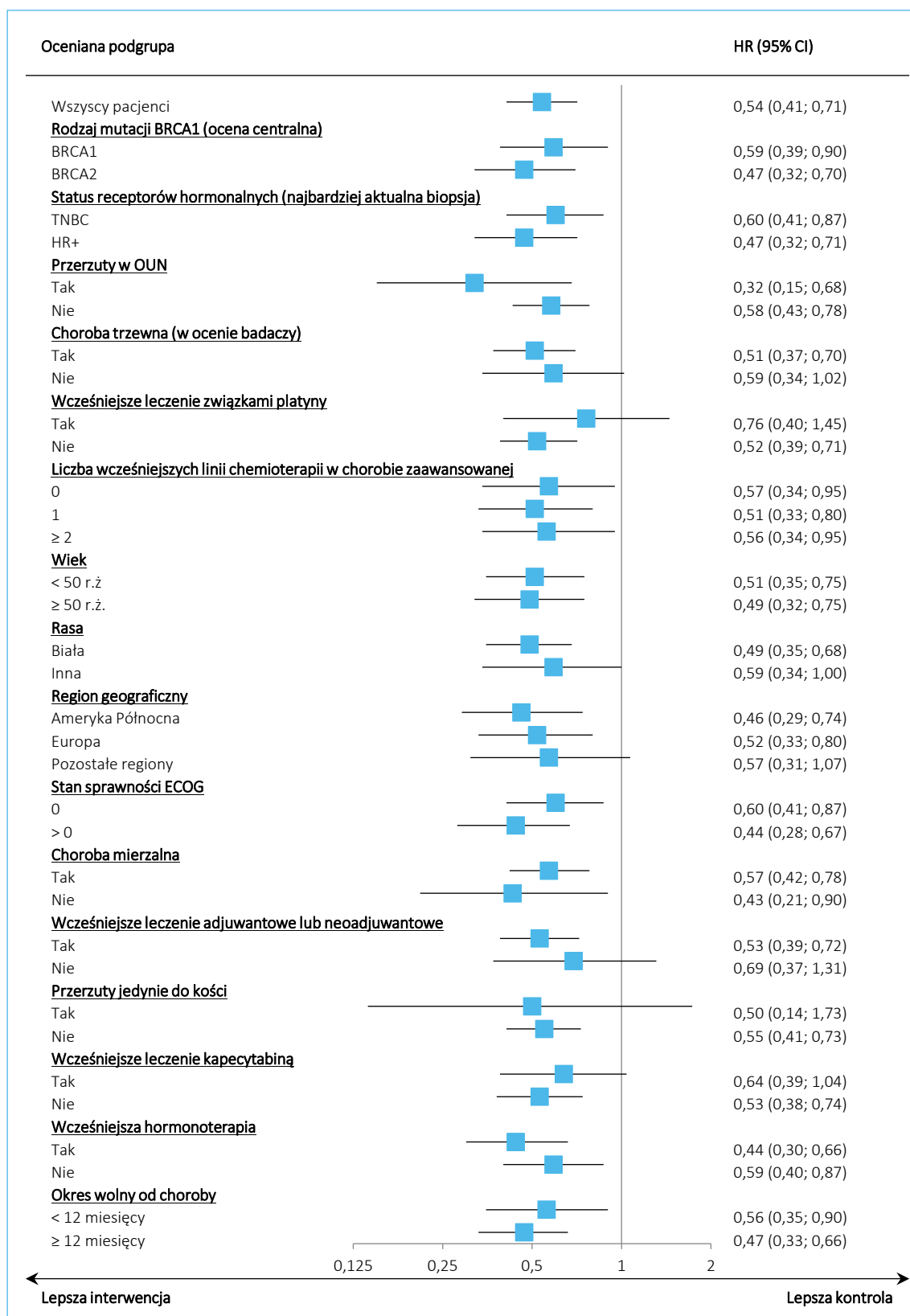
[^] dokładniejsze dane zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Eiermann 2018*;

^{^^} dokładniejsze dane zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Rugo 2018*.

W większości przypadków wyniki analizy w podgrupach były zgodne z wynikami obserwowanymi w całej analizowanej populacji – uzyskane hazardy względne wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka progresji lub zgonu po zastosowaniu talazoparybu, w porównaniu do standardowej chemioterapii. Brak istotnych różnic odnotowano jedynie w kilku przypadkach – w każdym z nich efekt liczbowo wskazywał na korzyść talazoparybu, natomiast utrata istotności statystycznej najprawdopodobniej wynikała ze stosunkowo małej liczebności podgrup, w których tę ocenę wykonano.

Uzyskane wyniki podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.



W doniesieniu konferencyjnym *Ettl 2019a* przedstawiono dodatkowo wynik oceny PFS wśród chorych z nowotworem TNBC oraz HR+, w podziale na liczbę linii leczenia stosowanych wcześniej chemioterapii w chorobie zaawansowanej. Wyniki te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach chorych wyróżnionych względem liczby linii wcześniejszej chemioterapii w chorobie zaawansowanej, oraz statusu receptorów hormonalnych i receptora HER2, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Linia leczenia	TALA	PCT	HR (95% CI), p
	liczba chorych mediana PFS [miesiące]	liczba chorych mediana PFS [miesiące]	
TNBC			
0	52 mediana: 7,3	26 mediana: 5,5	0,67 (0,35; 1,27)
1	50 mediana: 5,4	21 mediana: 3,5	0,58 (0,29; 1,12)
≥ 2	28 mediana: 4,3	13 mediana: 1,5	0,46 (0,21; 1,03)
HR+			
0	59 mediana: 12,2	28 mediana: 8,9	0,41 (0,17; 0,97)
1	57 mediana: 9,0	33 mediana: 5,9	0,43 (0,22; 0,81)
≥ 2	41 mediana: 7,6	23 mediana: 5,6	0,60 (0,30; 1,20)

W obrębie chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC) we wszystkich podgrupach wyróżnionych względem liczby wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej, odnotowano zmniejszenie ryzyka progresji choroby, ale wyniki nie przekroczyły znamienności statystycznej (ocena w mniejszych liczebnie podgrupach). Z kolei, wśród pacjentów z nowotworem HR+ obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka progresji choroby lub zgonu wśród chorych nie otrzymujących wcześniej chemioterapii, HR = 0,41 (95% CI: 0,17; 0,97), oraz chorych otrzymujących 1 linię wcześniejszej chemioterapii, HR = 0,43 (95% CI: 0,22; 0,81). Podsumowując, różnice w PFS były obecne bez względu na liczbę linii chemioterapii, a wyniki były zbliżone do tych odnotowanych w ogólnych podgrupach TNBC i HR+.

W publikacji *Yu 2020* odnaleziono odnośnie dodatkowej analizy zależności efektywności talazoparybu (w kontekście PFS) od ekspozycji na leczenie. Ogółem, w analizie wykazano, że wyższa ekspozycja na talazoparyb, brak choroby trzewnej, niższe wyjściowe wartości dehydrogenazy mleczanowej oraz okres bez wznowy > 12 miesięcy były niezależnymi czynnikami związanymi z wydłużeniem okresu wolnego od

progresji choroby. Ponadto, autorzy potwierdzili, że rekomendowana początkowa dawka leku 1 mg/dzień jest właściwym wyborem.

5.4.3 Przeżycie całkowite (OS)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny przeżycia całkowitego pacjentów z badania *EMBRACA*. Ocenę przedstawioną w głównej publikacji do badania (*Litton 2018*) wykonano w momencie głównej oceny przeżycia wolnego od progresji i była traktowana jako analiza *interim*, natomiast końcowe wyniki oceny przeżycia całkowitego przedstawiono w publikacji *Litton 2020*.

Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS), TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Ocena	TALA (N = 287)		PCT (N = 144)		HR (95% CI), p
	zgony, n (%)	Mediana OS (95% CI)	zgony, n (%)	Mediana OS (95% CI)	
Analiza wstępna (<i>interim</i>)	108 (38%)	22,3 (18,1; 26,2)	55 (38%)	19,5 (16,3; 22,4)	0,76 (0,55; 1,06), p = 0,11
Analiza końcowa (publikacja <i>Litton 2020</i>)	216 (75,3%)	19,3 (16,6; 22,5)	108 (75,0%)	19,5 (17,4; 22,4)	0,848 (0,670; 1,073), p = 0,17

W punkcie przeprowadzenia analizy wstępnej przeżycia całkowitego (wykonanej po okresie obserwacji o medianie 11,2 miesiąca) odnotowano łącznie 163 zgony (na 321 zakładanych, 50,8%): 108 (38%) w grupie TALA oraz 55 (38%) w grupie PCT. Mediana przeżycia całkowitego była liczbowo wyższa w grupie chorych otrzymujących TALA w porównaniu do grupy PCT: 22,3 (95% CI: 18,1; 26,2) vs 19,5 (95% CI: 16,3; 22,4), ale różnice w ryzyku zgonu nie osiągnęły istotności statystycznej: HR = 0,76 (95% CI: 0,55; 1,06), p = 0,11.

Ostateczną ocenę przeżycia całkowitego wykonano po odnotowaniu 324 zgonów (czyli nieco więcej niż planowane 321 zgonów): 216 (75,3%) w grupie talazoparybu oraz 108 (75,0) w grupie chemioterapii, przy medianach okresu obserwacji odpowiednio w tych grupach 44,9 (95% CI: 37,9; 47,0) miesięcy oraz 36,8 (95% CI: 34,3; 43,0) miesięcy. W końcowej analizie przeżycia całkowitego mediany OS były bardzo zbliżone w obu analizowanych grupach: 19,3 (95% CI: 16,6; 22,5) miesiąca w grupie talazoparybu oraz 19,5 (95% CI: 17,4; 22,4) i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku zgonu: HR = 0,848 (95% CI: 0,670; 1,073), p = 0,17.

Autorzy publikacji *Litton 2020* podali również informacje o prawdopodobieństwie przeżycia (wyznaczonego metodą Kaplan-Meiera) przez pacjentów odpowiednio 12, 24 oraz 36 miesięcy – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Prawdopodobieństwo przeżycia danego czasu, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Ocena przeżycia	% (95% CI)	
	TALA (N = 287)	PCT (N = 144)
Przeżycie 12-miesięczne	71% (66%; 76%)	74% (66%; 81%)
Przeżycie 24-miesięczne	42% (36%; 47%)	38% (30%; 47%)
Przeżycie 36-miesięczne	27% (22%; 33%)	21% (14%; 29%)

Roczne przeżycie wyniosło 71% (95% CI: 66%; 76%) w grupie talazoparybu oraz 74% (95% CI: 66%; 81%) w grupie chemioterapii, co było zbliżonym wynikiem – natomiast w kolejnych miesiącach odsetki te były nieco wyższe w grupie talazoparybu: przeżycie 2-letnie wyniosło 42% (95% CI: 36%; 47%) vs 38% (95% CI: 30%; 47%), natomiast 3-letnie – 27% (95% CI: 22%; 33%) vs 21% (95% CI: 14%; 29%).

W ramach końcowej analizy przeżycia, opisaney w publikacji *Litton 2020*, przeprowadzono również szereg analiz w wybranych podgrupach chorych – wyniki tych obliczeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Oceniana podgrupa	TALA	PCT	HR (95% CI), p
	liczba zgonów/liczba chorych (%)	liczba zgonów/liczba chorych (%)	
Wszyscy oceniani pacjenci	216/287 (75,3%)	108/144 (75,0%)	0,848 (0,670; 1,073)
Wiek			
< 50 r.ż.	148/182 (81,3%)	49/67 (73,1%)	1,036 (0,742; 1,447)
≥ 50 r.ż.	68/105 (64,8%)	59/77 (76,6%)	0,705 (0,492; 1,012)
Rasa			
Biała	143/190 (75,3%)	85/108 (78,7%)	0,755 (0,571; 0,998)
Inna	73/97 (75,3%)	23/36 (63,9%)	1,278 (0,758; 2,155)
Region geograficzny			
Ameryka Północna	79/99 (79,8%)	39/57 (68,4%)	0,921 (0,615; 1,380)
Europa	96/134 (71,6%)	44/56 (78,6%)	0,825 (0,570; 1,192)
Pozostałe regiony	41/54 (75,9%)	25/31 (80,6%)	0,750 (0,432; 1,300)
Stan sprawności ECOG			
0	106/153 (69,3%)	60/84 (71,4%)	0,870 (0,629; 1,203)
> 0	109/133 (82,0%)	47/59 (79,7%)	0,788 (0,555; 1,121)
Rodzaj mutacji BRCA (ocena centralna)			
BRCA1	97/123 (78,9%)	47/60 (78,3%)	0,772 (0,539; 1,104)

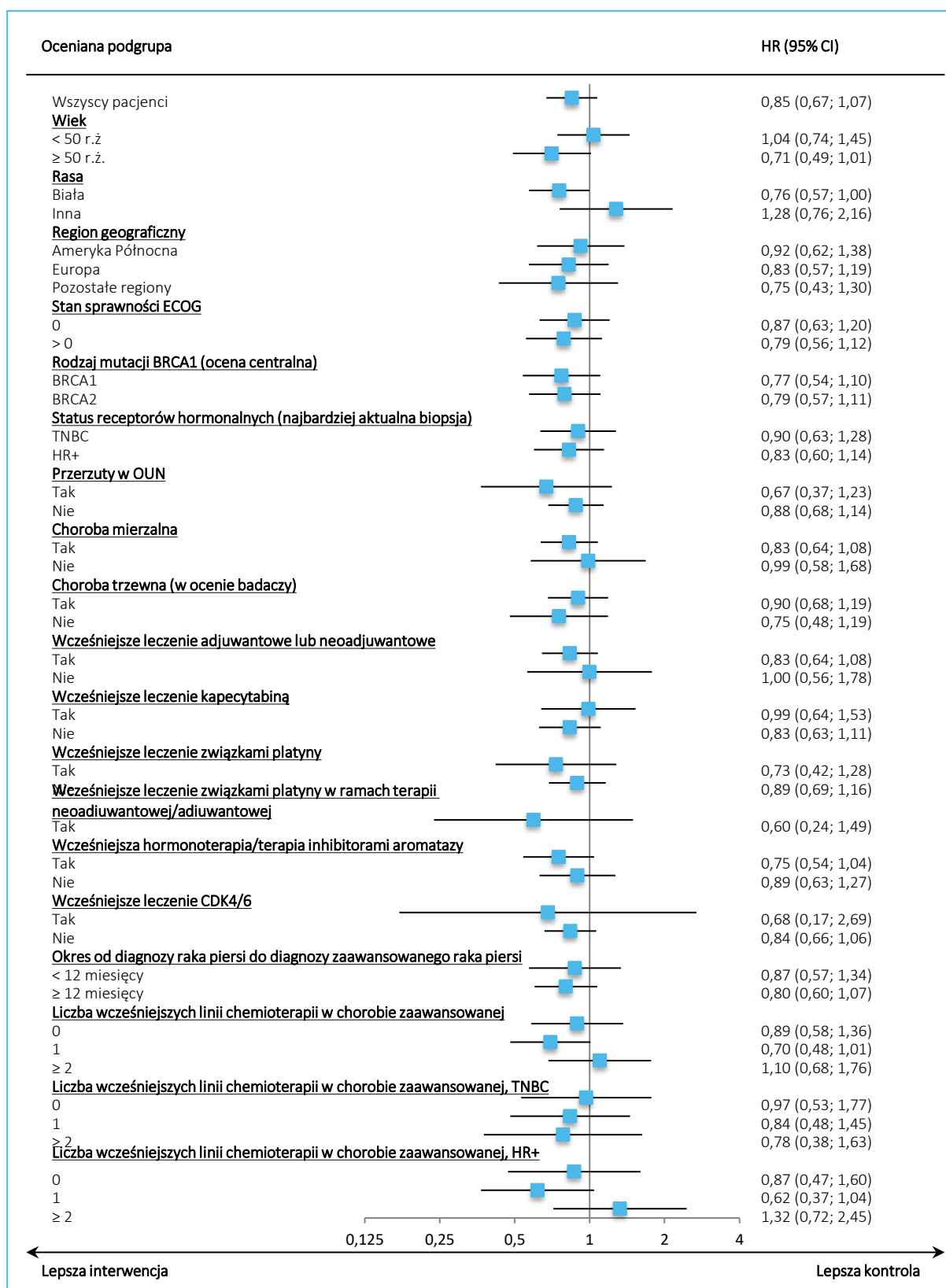
Oceniana podgrupa	TALA liczba zgonów/liczba chorych (%)	PCT liczba zgonów/liczba chorych (%)	HR (95% CI), p
BRCA2	103/147 (70,1%)	60/78 (76,9%)	0,794 (0,571; 1,106)
Status receptorów hormonalnych (najbardziej aktualna biopsja)			
TNBC	102/130 (78,5%)	47/60 (78,3%)	0,899 (0,634; 1,276)
HR+	114/157 (72,6%)	61/84 (72,6%)	0,827 (0,597; 1,143)
Przerzuty w OUN			
Tak	36/43 (83,7%)	18/20 (90,0%)	0,671 (0,366; 1,229)
Nie	180/244 (73,8%)	90/124 (72,6%)	0,881 (0,682; 1,138)
Choroba mierzalna			
Tak	169/219 (77,2%)	87/114 (76,3%)	0,828 (0,636; 1,079)
Nie	47/68 (69,1%)	21/30 (70,0%)	0,987 (0,580; 1,680)
Choroba trzewna			
Tak	158/201 (78,6%)	77/103 (74,8%)	0,899 (0,680; 1,187)
Nie	58/86 (67,4%)	31/41 (75,6%)	0,753 (0,478; 1,185)
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe			
Tak	176/238 (73,9%)	90/121 (74,4%)	0,833 (0,643; 1,079)
Nie	40/49 (81,6%)	18/23 (78,3%)	0,999 (0,561; 1,779)
Wcześniejsze leczenie kapecytabiną			
Tak	63/73 (86,3%)	36/43 (83,7%)	0,989 (0,639; 1,529)
Nie	153/214 (71,5%)	72/101 (71,3%)	0,833 (0,626; 1,108)
Wcześniejsze leczenie związkami platyny			
Tak	35/46 (76,1%)	23/30 (76,7%)	0,733 (0,419; 1,280)
Nie	181/241 (75,1%)	85/114 (74,6%)	0,892 (0,686; 1,161)
Wcześniejsze leczenie związkami platyny w ramach terapii neoadjuwantowej/adjuwantowej			
Tak	16/24 (66,7%)	10/15 (66,7%)	0,595 (0,237; 1,494)
Wcześniejsza hormonoterapia/terapia inhibitorami aromatazy			
Tak	117/161 (72,7%)	58/78 (74,4%)	0,751 (0,541; 1,042)
Nie	99/126 (78,6%)	50/66 (75,8%)	0,894 (0,629; 1,270)
Wcześniejsza leczenie CDK4/6			
Tak	13/16 (81,3%)	3/6 (50,0%)	0,680 (0,172; 2,685)
Nie	203/271 (74,9%)	105/138 (76,1%)	0,836 (0,658; 1,063)
Okres od diagnozy raka piersi do diagnozy zaawansowanego raka piersi			
< 12 miesięcy	91/108 (84,3%)	31/42 (73,8%)	0,873 (0,571; 1,335)

Oceniana podgrupa	TALA liczba zgonów/liczba chorych (%)	PCT liczba zgonów/liczba chorych (%)	HR (95% CI), p
≥ 12 miesięcy	125/178 (70,2%)	77/102 (75,5%)	0,803 (0,601; 1,073)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej			
0	74/111 (66,7%)	33/54 (61,1%)	0,891 (0,583; 1,363)
1	85/107 (79,4%)	47/54 (87,0%)	0,696 (0,480; 1,008)
≥ 2	57/69 (82,6%)	28/36 (77,8%)	1,098 (0,683; 1,764)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej, TNBC			
0	38/52 (73,1%)	16/26 (61,5%)	0,970 (0,531; 1,770)
1	40/50 (80,0%)	20/21 (95,2%)	0,835 (0,480; 1,453)
≥ 2	24/28 (85,7%)	11/13 (84,6%)	0,782 (0,376; 1,627)
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej, HR+			
0	36/59 (61,0%)	17/28 (60,7%)	0,867 (0,470; 1,600)
1	45/57 (78,9%)	27/33 (81,8%)	0,618 (0,366; 1,042)
≥ 2	33/41 (80,5%)	17/23 (73,9%)	1,324 (0,715; 2,454)

Ogółem, w większości podgrup obserwowano spójne wyniki względem głównej analizy – nie stwierdzano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami pacjentów otrzymujących talazoparyb lub chemioterapię i w większości przypadków kierunek efektu był zgodny z tym odnotowanym w głównej analizie, wskazującym na liczbowo mniejsze ryzyko zgonu w grupie talazoparybu (HR < 1). Jedyny istotny statystycznie wynik odnotowano w podgrupie chorych rasy białej – HR = 0,755 (95% CI: 0,571; 0,998). Wyniki w istotnych podgrupach były spójne z wynikiem w populacji ogólnej: HR = 0,899 (95% CI: 0,634; 1,276) wśród chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi, HR = 0,827 (95% CI: 0,597; 1,143) wśród pacjentów z nadekspresją receptorów hormonalnych (HR+), a także HR = 0,794 (95% CI: 0,571; 1,106) w grupie chorych z mutacją genu *BRCA2* oraz HR = 0,772 (95% CI: 0,539; 1,104) wśród chorych z mutacją genu *BRCA1*.

Wyniki przeprowadzonej analizy w podgrupach przedstawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.



5.4.3.1 Analiza przeżycia z uwzględnieniem terapii otrzymywanych po progresji choroby

Autorzy publikacji *Litton 2020* (prezentującej wyniki ostatecznej oceny OS) przedstawili również dodatkową analizę, w której wyniki oceny OS skorygowano względem terapii otrzymywanej po stwierdzeniu progresji choroby na leczeniu stosowanym w badaniu. Dopasowanie wykonano przy pomocy metody RPSFTM (z ang. *rank-preserving structural failure time model*), w dwóch wariantach: wprowadzając korektę względem otrzymania po progresji inhibitorów PARP i/lub chemioterapii opartej na platynie oraz wprowadzając korektę jedynie względem inhibitorów PARP stosowanych po progresji. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 22. Przeżycie całkowite (OS) w dopasowaniu względem terapii otrzymywanych po progresji choroby, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Ocena	Mediana OS (95% CI)		HR (95% CI [^])
	TALA (N = 287)	PCT (N = 144)	
Dopasowanie metodą RPSFTM względem otrzymania po progresji inhibitorów PARP i/lub chemioterapii opartej na platynie	19,3 (16,6; 22,5)	17,4 (15,2; 20,5)	0,756 (0,503; 1,029)
Dopasowanie metodą RPSFTM względem otrzymania po progresji inhibitorów PARP	19,3 (16,6; 22,5)	19,1 (17,4; 21,8)	0,820 (0,617; 1,047)

[^] przedziały wyznaczone metodą „bootstrap”;
RPSFTM – *rank-preserving structural failure time model*;

Wyniki dopasowane względem leczenia stosowanego po progresji choroby były zbliżone do głównego wyniku analizy OS, wskazując na brak znamienności różnic między ocenianymi grupami w ryzyku zgonu, przy czym efekt wskazywał na liczbowo mniejsze ryzyko zgonu po stronie talazoparybu. W wariancie analizy, gdzie dopasowanie wykonano względem chorych otrzymujących po progresji inhibitory PARP i/lub chemioterapię opartą na platynie hazard względny dla zgonu w grupie TALA względem grupy PCT wyniósł 0,756 (95% CI: 0,503; 1,029), natomiast w wariancie dopasowania jedynie względem chorych otrzymujących po progresji inhibitory PARP, hazard względny dla zgonu pomiędzy ocenianymi grupami wyniósł 0,820 (95% CI: 0,617; 1,047).

W tabeli poniżej podsumowano informacje odnośnie inhibitorów PARP i/lub chemioterapii opartej na platynie, stosowanych u chorych po progresji na terapii ocenianej w badaniu.

Tabela 23. Leczenie inhibitorami PARP i/lub chemioterapią opartą na platynie, po progresji choroby na leczeniu ocenianym w badaniu, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Terapia stosowana po progresji	n (%)	
	TALA (N = 287)	PCT (N = 144)
Inhibitory PARP i/lub chemioterapia oparta na platynie	139 (48,4%)	86 (59,7%)
Inhibitory PARP	13 (4,5%)	47 (32,6%)
Olaparyb	8 (2,8%)	36 (25,0%)
Talazoparyb	3 (1,0%)	8 (5,6%)
Weliparyb	2 (0,7%)	5 (3,5%)
Chemioterapia oparta na platynie	133 (46,3%)	60 (41,7%)
Karboplatyna	111 (38,7%)	49 (34,0%)
Cisplatyna	29 (10,1%)	10 (6,9%)
Oksaliplatyna	0 (0%)	2 (1,4%)
Inhibitory PARP i chemioterapia oparta na platynie	7 (2,4%)	21 (14,6%)

Ogółem, w grupie talazoparybu po progresji na leczeniu stosowanym w ramach badania, inhibitory PARP otrzymało 13 (4,5%) chorych, natomiast w grupie chemioterapii – 47 (32,6%) chorych. Chemioterapię opartą na platynie otrzymało z kolei ogółem 133 (46,3%) chorych w grupie talazoparybu, oraz 60 (41,4%) w grupie chemioterapii.

W tabeli poniżej podsumowano dalsze informacje odnośnie leczenia stosowane po progresji w populacji ogólnej oraz w podgrupach chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi (TNBC), lub chorych z nadekspresją receptorów hormonalnych (HR+). Przedstawiono jedynie schematy, które otrzymało przynajmniej 5% chorych w jednej z ocenianych grup.

Tabela 24. Leczenie stosowane po progresji choroby (u $\geq 5\%$ chorych w przynajmniej jednej z ocenianych grup), TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Leczenie	TALA (N = 287)					PCT (N = 144)				
	Ogółem	Linie leczenia kolejnych terapii, n (%)				Ogółem	Linie leczenia kolejnych terapii, n (%)			
		1	2	3	≥ 4		1	2	3	≥ 4
Populacja ITT										
Ogółem	232 (80,8%)	232 (80,8%)	154 (53,7%)	105 (36,6%)	64 (22,3%)	110 (76,4%)	110 (76,4%)	74 (51,4%)	50 (34,7%)	30 (20,8%)
Leczenie cytotoksyczne										
Karboplatyna	111 (38,7%)	60 (20,9%)	26 (9,1%)	19 (6,6%)	9 (3,1%)	49 (34%)	25 (17,4%)	12 (8,3%)	7 (4,9%)	6 (4,2%)
Kapecytabina	97 (33,8%)	46 (16%)	29 (10,1%)	12 (4,2%)	11 (3,8%)	22 (15,3%)	11 (7,6%)	4 (2,8%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)
Gemcytabina	78 (27,2%)	26 (9,1%)	24 (8,4%)	16 (5,6%)	12 (4,2%)	37 (25,7%)	13 (9%)	8 (5,6%)	9 (6,3%)	7 (4,9%)
Erybulina	75 (26,1%)	22 (7,7%)	15 (5,2%)	19 (6,6%)	19 (6,6%)	26 (18,1%)	10 (6,9%)	8 (5,6%)	4 (2,8%)	4 (2,8%)
Paklitaksel	64 (22,3%)	18 (6,3%)	21 (7,3%)	11 (3,8%)	17 (5,9%)	28 (19,4%)	10 (6,9%)	10 (6,9%)	2 (1,4%)	7 (4,9%)
Winorelbina	40 (13,9%)	9 (3,1%)	8 (2,8%)	7 (2,4%)	16 (5,6%)	13 (9%)	5 (3,5%)	1 (0,7%)	4 (2,8%)	3 (2,1%)
Cisplatyna	29 (10,1%)	15 (5,2%)	11 (3,8%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	10 (6,9%)	7 (4,9%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	0 (0%)
Inhibitory CDK4/6										
Palbocyklib	39 (13,6%)	17 (5,9%)	14 (4,9%)	7 (2,4%)	2 (0,7%)	15 (10,4%)	7 (4,9%)	5 (3,5%)	1 (0,7%)	2 (1,4%)
Leczenie hormonalne										
Fulwestrant	35 (12,2%)	14 (4,9%)	11 (3,8%)	3 (1%)	7 (2,4%)	17 (11,8%)	8 (5,6%)	7 (4,9%)	0 (2%)	1,4 (%)
Letrozol	29 (10,1%)	17 (5,9%)	7 (2,4%)	4 (1,4%)	2 (0,7%)	9 (6,3%)	5 (3,5%)	3 (2,1%)	1 (0,7%)	0 (0%)
Inhibitory PARP										
Olaparyb	8 (2,8%)	2 (0,7%)	3 (1%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	36 (25%)	17 (11,8%)	8 (5,6%)	6 (4,2%)	5 (3,5%)

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Leczenie	TALA (N = 287) Linie leczenia kolejnych terapii, n (%)					PCT (N = 144) Linie leczenia kolejnych terapii, n (%)				
	Ogółem	1	2	3	≥ 4	Ogółem	1	2	3	≥ 4
Podgrupa TNBC (n = 130 vs n = 60)										
Ogółem	102 (78,5%)	102 (78,5%)	63 (48,5%)	39 (30,0%)	21 (16,2%)	41 (68,3%)	41 (68,3%)	27 (45,0%)	18 (30,0%)	10 (16,7%)
Leczenie cytotoksyczne										
Karboplatyna	33 (25,4%)	15 (11,5%)	8 (6,2%)	3 (2,3%)	12 (20,0%)	6 (10,0%)	3 (5,0%)	2 (3,3%)	33 (25,4%)	15 (11,5%)
Kapecytabina	24 (18,5%)	17 (13,1%)	4 (3,1%)	2 (1,5%)	5 (8,3%)	4 (6,7%)	1 (1,7%)	2 (3,3%)	24 (18,5%)	17 (13,1%)
Gemcytabina	14 (10,8%)	15 (11,5%)	9 (6,9%)	3 (2,3%)	4 (6,7%)	5 (8,3%)	6 (10,0%)	2 (3,3%)	14 (10,8%)	15 (11,5%)
Erybulina	10 (7,7%)	8 (6,2%)	8 (6,2%)	7 (5,4%)	3 (5,0%)	2 (3,3%)	1 (1,7%)	3 (5,0%)	10 (7,7%)	8 (6,2%)
Paklitaksel	9 (6,9%)	4 (3,1%)	2 (1,5%)	5 (3,8%)	4 (6,7%)	4 (6,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	9 (6,9%)	4 (3,1%)
Cisplatyna	8 (6,2%)	4 (3,1%)	1 (0,8%)	0 (0%)	3 (5,0%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	0 (0%)	8 (6,2%)	4 (3,1%)
Inhibitory PARP										
Olaparyb	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0 (0%)	7 (11,7%)	5 (8,3%)	3 (5,0%)	0 (0%)	1 (0,8%)	0 (0%)
Terapia celowana										
Bewacyzumab	7 (5,4%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (5,4%)	1 (0,8%)
Podgrupa HR+ (n = 157 vs n = 84)										
Ogółem	130 (82,8%)	130 (82,8%)	91 (58,0%)	66 (42,0%)	43 (27,4%)	69 (82,1%)	69 (82,1%)	47 (56,0%)	32 (38,1%)	20 (23,8%)
Leczenie cytotoksyczne										
Karboplatyna	27 (17,2%)	11 (7,0%)	11 (7,0%)	6 (3,8%)	13 (15,5%)	6 (7,1%)	4 (4,8%)	4 (4,8%)	27 (17,2%)	11 (7,0%)
Kapecytabina	22 (14,0%)	12 (7,6%)	8 (5,1%)	9 (5,7%)	6 (7,1%)	0 (0%)	3 (3,6%)	1 (1,2%)	22 (14,0%)	12 (7,6%)
Gemcytabina	12 (7,6%)	9 (5,7%)	7 (4,5%)	9 (5,7%)	9 (10,7%)	3 (3,6%)	3 (3,6%)	5 (6,0%)	12 (7,6%)	9 (5,7%)
Erybulina	12 (7,6%)	7 (4,5%)	11 (7,0%)	12 (7,6%)	7 (8,3%)	6 (7,1%)	3 (3,6%)	1 (1,2%)	12 (7,6%)	7 (4,5%)

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Leczenie	TALA (N = 287) Linie leczenia kolejnych terapii, n (%)					PCT (N = 144) Linie leczenia kolejnych terapii, n (%)				
	Ogółem	1	2	3	≥ 4	Ogółem	1	2	3	≥ 4
Paklitaksel	9 (5,7%)	17 (10,8%)	9 (5,7%)	12 (7,6%)	6 (7,1%)	6 (7,1%)	1 (1,2%)	6 (7,1%)	9 (5,7%)	17 (10,8%)
Winorelbina	6 (3,8%)	3 (1,9%)	4 (2,5%)	11 (7,0%)	3 (3,6%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	2 (2,4%)	6 (3,8%)	3 (1,9%)
Inhibitory CDK4/6										
Palbocycylib	17 (10,8%)	14 (8,9%)	6 (3,8%)	2 (1,3%)	7 (8,3%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)	2 (2,4%)	17 (10,8%)	14 (8,9%)
Leczenie hormonalne										
Letrozol	17 (10,8%)	7 (4,5%)	3 (1,9%)	2 (1,3%)	5 (6,0%)	3 (3,6%)	1 (1,2%)	0 (0%)	17 (10,8%)	7 (4,5%)
Fulwestrant	14 (8,9%)	11 (7,0%)	3 (1,9%)	7 (4,5%)	8 (9,5%)	7 (8,3%)	0 (0%)	2 (2,4%)	14 (8,9%)	11 (7,0%)
Eksemestan	9 (5,7%)	2 (1,3%)	5 (3,2%)	5 (3,2%)	2 (2,4%)	3 (3,6%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)	9 (5,7%)	2 (1,3%)
Inhibitory PARP										
Olaparyb	1 (0,6%)	3 (1,9%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)	10 (11,9%)	3 (3,6%)	3 (3,6%)	5 (6,0%)	1 (0,6%)	3 (1,9%)

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Ogółem, podobny odsetek chorych w grupie talazoparybu i w grupie chemioterapii otrzymał jakiegokolwiek dalsze leczenie po progresji choroby: 80,8% vs 76,4%, przy czym mediana liczby kolejnych linii terapii wynosiła 2 (zakres: 1-8). Najczęściej stosowanymi lekami w ramach kolejnych linii leczenia (> 15% ogółem) były: karboplatyna (38,7% vs 34,0%, TALA vs PCT), kapecytabina (33,8% vs 15,3%), gemcytabina (27,2% vs 25,7%), erybulina (26,1% vs 18,1%) oraz paklitaksel (22,3% vs 19,4%). Z kolei najczęściej ($\geq 10\%$) stosowanymi lekami w ramach poszczególnych linii dalszego leczenia (po progresji na leczeniu w badaniu) były: w pierwszej linii – karboplatyna (20,9% vs 17,4%), kapecytabina (16,0% vs 7,6%) oraz olaparyb (0,7% vs 11,8%), natomiast w drugiej linii – kapecytabina (10,1% vs 2,8%).

5.4.4 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) uzyskane w ramach badania *EMBRACA*. Przedstawiono obliczenia ilorazu szans (OR) wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT wykonane przez autorów badania, oraz własne obliczenia korzyści względnej oraz różnic w prawdopodobieństwie uzyskania ORR w tych grupach. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono w populacji pacjentów z wyjściowo mierzalną chorobą według kryteriów RECIST w wersji 1.1.

Tabela 25. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

TALA, n/N, % (95% CI)	PCT, n/N, % (95% CI)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
137/219 62,6% (55,8%; 69,0%)	31/114 27,2% (19,3%; 36,6%)	5,0 (2,9; 8,8) p < 0,001	2,30 (1,67; 3,16) p < 0,0001	0,35 (0,25; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotnie więcej pacjentów otrzymujących talazoparyb, niż chorych otrzymujących chemioterapię kontrolną, uzyskiwało obiektywną odpowiedź na leczenie: 62,6% (95% CI: 55,8%; 69,0%) vs 27,2% (95% CI: 19,3%; 36,6%). Szansa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (według obliczeń autorów badania) była istotnie, 5-krotnie wyższa wśród chorych leczonych talazoparybem, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową chemioterapię: OR = 5,0 (95% CI: 2,9; 8,8), $p < 0,001$. Obserwacje te potwierdziły obliczenia autorów niniejszego raportu – RB = 2,30 (95% CI: 1,67; 3,16), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Autorzy badania podali, że ogółem mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,6 miesiąca w grupie talazoparybu oraz 1,7 miesiąca w grupie standardowej chemioterapii.

W tabeli poniżej zamieszczono informacje o odsetku chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie w danej kategorii.

Tabela 26. Poszczególne kategorie oceny odpowiedzi na leczenie, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Odpowiedź	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
Odpowiedź całkowita	12/219 (5,5%)	0/114 (0,0%)	13,07 (0,78; 218,74) p = 0,0738	0,05 (0,02; 0,09) p = 0,0011
Odpowiedź częściowa	125/219 (57,1%)	31/114 (27,2%)	2,10 (1,52; 2,90) p < 0,0001	0,30 (0,19; 0,40) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Choroba stabilna	46/219 (21,0%)	36/114 (31,6%)	0,67 (0,46; 0,97) p = 0,0321	-0,11 (-0,21; 0,00) NNT = 10 (5; 209) p = 0,0401
Brak możliwości oceny odpowiedzi	4/219 (1,8%)	19/114 (16,7%)	0,11 (0,04; 0,31) p < 0,0001	-0,15 (-0,22; -0,08) NNT = 7 (5; 13) p < 0,0001

Około 6% chorych z grupy TALA uzyskało całkowitą odpowiedź na leczenie, przy braku przypadków takiej odpowiedzi w grupie kontrolnej – różnice pomiędzy grupami nie były jednak istotne (p = 0,0738). Ponad połowa pacjentów z grupy TALA uzyskała częściową odpowiedź na leczenie (57,1%), podczas gdy w grupie kontrolnej taką odpowiedź uzyskało 27,2% chorych – różnice te były znamienne statystycznie, RB = 2,10 (95% CI: 1,52; 2,90), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3, 6). Dodatkowo, około 21% chorych z grupy TALA, oraz około 32% chorych z grupy kontrolnej uzyskało stabilizację choroby. W przypadku 2% chorych z grupy TALA nie można było określić odpowiedzi na leczenie – w grupie kontrolnej odsetek ten był znacznie wyższy (znamienne różnice, p < 0,0001) i wynosił prawie 17%.

W publikacji *Rugo 2020* odnaleziono dodatkowe informacje dotyczące oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie (potwierdzonej lub nie) w wybranych podgrupach chorych uczestniczących w badaniu *EMBRACA*.

Tabela 27. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA (Rugo 2020)*.

Analizowana podgrupa	TALA, n/N, % (95% CI)	PCT, n/N, % (95% CI)	OR (95% CI)	RB(95% CI)*	RD (95% CI)*
Wszyscy pacjenci	137/219 62,60% (55,78%; 68,99%)	31/114 27,20% (19,28%; 36,33%)	4,99 (2,93; 8,83)	2,30 (1,67; 3,16) p < 0,0001	0,35 (0,25; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001

Analizowana podgrupa	TALA, n/N, % (95% CI)	PCT, n/N, % (95% CI)	OR (95% CI)	RB(95% CI)*	RD (95% CI)*
Wiek					
< 50 r.ż	88/142 62,00% (53,45%; 69,98%)	11/49 22,40% (11,77%; 36,62%)	5,77 (2,54; 13,67)	2,76 (1,61; 4,72) p = 0,0002	0,40 (0,25; 0,54) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
≥ 50 r.ż. < 65 r.ż.	35/54 64,80% (50,62%; 77,32%)	19/57 33,30% (21,40%; 47,06%)	5,82 (2,05; 15,11)	1,94 (1,28; 2,95) p = 0,0017	0,31 (0,14; 0,49) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0005
≥ 65 r.ż.	14/23 60,90% (38,54%; 80,29%)	1/8 12,50% (0,32%; 52,65%)	NA (1,67; NA)	4,87 (0,76; 31,36) p = 0,0957	0,48 (0,18; 0,79) p = 0,0018
Rasa					
Biała	93/143 65,00% (56,62%; 72,81%)	27/86 31,40% (21,81%; 42,30%)	4,52 (2,41; 8,72)	2,07 (1,48; 2,90) p < 0,0001	0,34 (0,21; 0,46) NNT = 3 (3; 5) p < 0,0001
Azjatycka	11/23 47,80% (26,82%; 69,41%)	2/13 15,40% (1,92%; 45,45%)	NA (NA; NA)	3,11 (0,81; 11,92) p = 0,0982	0,32 (0,04; 0,61) p = 0,0247
Region geograficzny					
Ameryka Północna	51/81 63,00% (51,51%; 73,44%)	11/45 24,40% (12,88%; 39,54%)	5,54 (2,40; 16,09)	2,58 (1,50; 4,42) p = 0,0006	0,39 (0,22; 0,55) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
Europa	57/97 58,80% (48,31%; 68,67%)	13/45 28,90% (16,37%; 44,31%)	3,75 (1,57; 9,87)	2,03 (1,25; 3,31) p = 0,0043	0,30 (0,13; 0,46) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0004
Pozostałe regiony	29/41 70,70% (54,46%; 83,87%)	7/24 29,20% (12,62%; 51,09%)	6,70 (1,64; 28,39)	2,43 (1,26; 4,66) p = 0,0079	0,42 (0,19; 0,64) NNT = 3 (2; 6) p = 0,0004
Stan sprawności ECOG					
0	77/120 64,20% (54,90%; 72,71%)	14/64 21,90% (12,51%; 33,97%)	6,06 (3,08; 15,07)	2,93 (1,81; 4,75) p < 0,0001	0,42 (0,29; 0,56) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
> 0	60/98 61,20% (50,85%; 70,90%)	17/49 34,70% (21,67%; 49,64%)	3,32 (1,47; 7,37)	1,76 (1,17; 2,67) p = 0,0073	0,27 (0,10; 0,43) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0016

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Analizowana podgrupa	TALA, n/N, % (95% CI)	PCT, n/N, % (95% CI)	OR (95% CI)	RB(95% CI)*	RD (95% CI)*
Rodzaj mutacji BRCA					
BRCA1	59/92 64,10% (53,46%; 73,87%)	11/50 22,00% (11,53%; 35,96%)	7,01 (2,99; 19,54)	2,92 (1,69; 5,02) p = 0,0001	0,42 (0,27; 0,57) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
BRCA2	71/114 62,30% (52,72%; 71,19%)	18/60 30,00% (18,85%; 43,21%)	4,15 (1,90; 8,52)	2,08 (1,37; 3,13) p = 0,0005	0,32 (0,18; 0,47) NNT = 4 (3; 6) p < 0,0001
Status receptorów hormonalnych (najbardziej aktualna biopsja)					
TNBC	63/102 61,80% (51,61%; 71,21%)	6/48 12,50% (4,73%; 25,25%)	11,89 (4,54; 41,37)	4,94 (2,30; 10,61) p < 0,0001	0,49 (0,36; 0,63) NNT = 3 (2; 3) p < 0,0001
HR+	74/117 63,20% (53,84%; 71,97%)	25/66 37,90% (26,22%; 50,66%)	2,89 (1,43; 5,83)	1,67 (1,19; 2,34) p = 0,0030	0,25 (0,11; 0,40) NNT = 4 (3; 10) p = 0,0007
Przerzuty w OUN					
Tak	24/38 63,20% (45,99%; 78,19%)	3/19 15,80% (3,38%; 39,58%)	8,95 (1,86; 52,26)	4,00 (1,38; 11,62) p = 0,0108	0,47 (0,25; 0,70) NNT = 3 (2; 5) p < 0,0001
Nie	113/181 62,40% (54,94%; 69,51%)	28/95 29,50% (20,56%; 39,71%)	4,48 (2,53; 8,43)	2,12 (1,52; 2,95) p < 0,0001	0,33 (0,21; 0,45) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001
Choroba trzewna (w ocenie badaczy)					
Tak	112/180 62,20% (54,71%; 69,33%)	25/98 25,50% (17,24%; 35,31%)	5,27 (2,87; 9,74)	2,44 (1,71; 3,49) p < 0,0001	0,37 (0,26; 0,48) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Nie	25/39 64,10% (47,18%; 78,80%)	6/16 37,50% (15,20%; 64,57%)	2,93 (0,85; 15,10)	1,71 (0,87; 3,36) p = 0,1194	0,27 (-0,01; 0,55) p = 0,0635
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe					
Tak	119/183 65,00% (57,64%; 71,91%)	25/96 26,00% (17,62%; 36,00%)	6,40 (3,41; 11,98)	2,50 (1,75; 3,56) p < 0,0001	0,39 (0,28; 0,50) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
Nie	18/36 50,00%	6/18 33,30%	1,97 (0,50; 8,54)	1,50 (0,72; 3,11) p = 0,2766	0,17 (-0,11; 0,44) p = 0,2301

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

Analizowana podgrupa	TALA, n/N, % (95% CI)	PCT, n/N, % (95% CI)	OR (95% CI)	RB(95% CI)*	RD (95% CI)*
	(32,92%; 67,08%)	(13,34%; 59,01%)			
Wcześniejsze leczenie związkami platyny					
Tak	19/38 50,00% (33,38%; 66,62%)	6/25 24,00% (9,36%; 45,13%)	3,16 (0,88; 15,67), p = 0,0456 ^{^^}	2,08 (0,97; 4,48) p = 0,0606	0,26 (0,03; 0,49) p = 0,0273
Nie	118/181 65,20% (57,77%; 72,11%)	25/89 28,10% (19,07%; 38,62%)	5,36 (2,89; 9,89), p < 0,001^{^^}	2,32 (1,64; 3,29) p < 0,0001	0,37 (0,25; 0,49) NNT = 3 (3; 4) p < 0,0001
Okres wolny od choroby					
< 12 miesięcy	45/90 50,00% (39,27%; 60,73%)	6/32 18,80% (7,21%; 36,44%)	4,86 (1,85; 19,71)	2,67 (1,26; 5,65) p = 0,0104	0,31 (0,14; 0,48) NNT = 4 (3; 8) p = 0,0003
≥ 12 miesięcy	92/129 71,30% (62,70%; 78,93%)	25/82 30,50% (20,80%; 41,64%)	6,33 (3,19; 12,49)	2,34 (1,66; 3,30) p < 0,0001	0,41 (0,28; 0,53) NNT = 3 (2; 4) p < 0,0001
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej[^]					
0	66/83 79,5% (69,2%; 87,6%)	15/41 36,6% (22,1%; 53,1%)	6,86 (2,65; 16,81)	2,21 (1,45; 3,35) p = 0,0002	0,44 (0,27; 0,61) NNH = 3 (2; 4) p < 0,0001
1	45/79 57,0% (45,3%; 68,1%)	8/40 20,0% (9,1%; 35,7%)	5,06 (1,95; 14,18)	2,85 (1,49; 5,45) p = 0,0016	0,37 (0,20; 0,53) NNH = 3 (2; 5) p < 0,0001
≥ 2	26/57 45,6% (32,4%; 59,3%)	8/33 24,2% (11,1%; 42,3%)	2,66 (0,88; 7,80)	1,88 (0,97; 3,66) p = 0,0630	0,21 (0,02; 0,41) p = 0,0319
Przerzuty jedynie do kości					
Nie	137*/217 63,1% (56,3%; 69,6%)	30*/113 26,5% (18,7%; 35,7%)	5,19 (3,03; 9,25)	2,38 (1,72; 3,29) p < 0,0001	0,37 (0,26; 0,47) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001

[^] informacje o liczbie pacjentów z ORR zaczerpnięto z doniesienia konferencyjnego *Ettl 2019a*;

^{^^} wartości p uzyskano z doniesienia konferencyjnego *Martin 2018*.

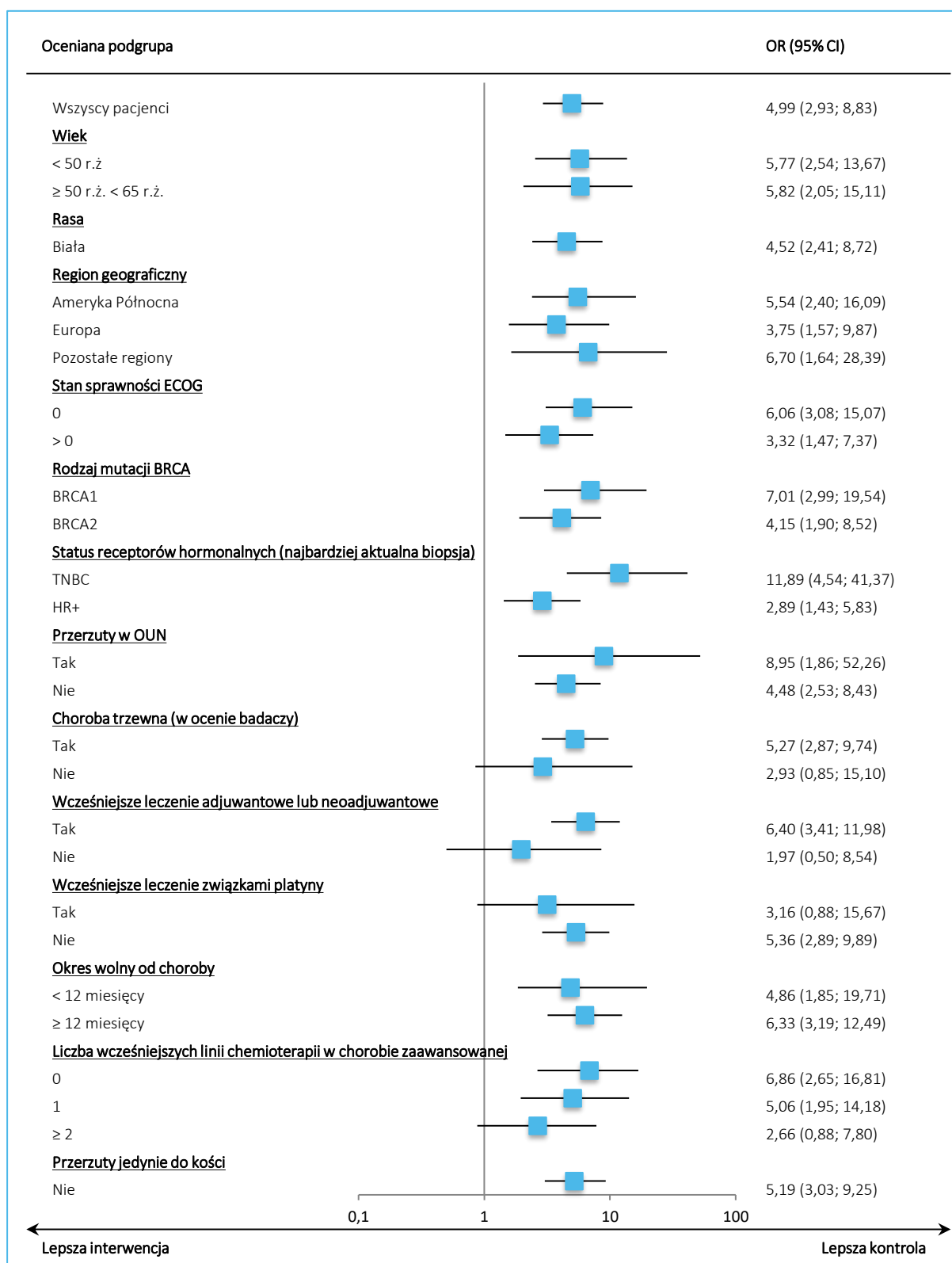
Analiza w podgrupach spójnie potwierdziła, że pacjenci otrzymujący talazoparyb istotnie częściej uzyskiwali całkowitą odpowiedź na leczenie, w porównaniu do chorych leczonych standardową chemioterapią. W niektórych podgrupach (≥ 2 wcześniejsze schematy chemioterapii, wcześniejsze leczenie oparte na platynie, brak wcześniejszego leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego, brak

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

rozianej choroby w narządach trzewnych, rasa azjatycka oraz pacjenci ≥ 65 roku życia) nie odnotowano istotnego efektu – najprawdopodobniej z powodu zbyt małej liczebności pacjentów w tych podgrupach, niemniej jednak w każdej z tych podgrup obserwowano spójnie liczbowo wyższy odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie wśród pacjentów otrzymujących talazoparyb, w porównaniu do pacjentów leczonych standardową chemioterapią.

Wyniki oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie w wybranych podgrupach pacjentów podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 5. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Autorzy badania *EMBRACA* przedstawili również wyniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie w rozbiciu na poszczególne schematy chemioterapii, stosowane w ramach ramienia PCT – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów otrzymujących określony rodzaj chemioterapii, badanie *EMBRACA*.

Oceniany parametr	TALA	PCT	Kapecytabina	Erybulina	Gemcytabina	Winorelbina
Chorzy z chorobą mierzalną, n	219	114	44	48	13	9
ORR, n (%) (95% CI)	137 (62,6%) (55,8%; 69,0%)	31 (27,2%) (19,3%; 36,3%)	12 (27,3%) (15,0%; 42,8%)	11 (22,9) (12,0%; 37,3%)	4 (30,8%) (9,1%; 61,4%)	4 (44,4%) (13,7%; 78,8%)

W doniesieniu konferencyjnym *Ettl 2019a* przedstawiono dodatkowo informacje o liczbie osób uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi oraz chorych z rakiem HR+, w podziale na liczbę otrzymywanych wcześniej linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 29. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach chorych wyróżnionych względem liczby linii wcześniejszej chemioterapii w chorobie zaawansowanej oraz statusu receptorów hormonalnych i receptora HER2, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (*Ettl 2019a*).

Liczba wcześniejszych linii chemioterapii	TALA, n/N, % (95% CI)	PCT, n/N, % (95% CI)	OR (95% CI)	RB(95% CI)*	RD (95% CI)*
TNBC					
0	31/40* (78%)	4/20* (20%)	12,10 (2,80; 56,80)	3,88 (1,59; 9,46) p = 0,0029	0,58 (0,36; 0,79) NNH = 2 (2; 3) p < 0,0001
1	21/38* (55%)	2/15* (13%)	6,50 (1,30; 70,90)	4,14 (1,11; 15,54) p = 0,0350	0,42 (0,19; 0,65) NNH = 3 (2; 6) p = 0,0004
≥ 2	11/24* (46,%)	0/bd. (0%)	NO (2,20; NO)	-	-
HR+					
0	35/43* (81%)	11/21* (52%)	3,90 (1,00; 14,30)	1,55 (1,01; 2,39) p = 0,0456	0,29 (0,05; 0,53) NNH = 4 (2; 22) p = 0,0194
1	24/41* (59%)	6/25* (24%)	3,80 (1,10; 13,60)	2,44 (1,16; 5,13) p = 0,0188	0,35 (0,12; 0,57) NNH = 3 (2; 9) p = 0,0027
≥ 2	15/33* (46%)	8/20* (40%)	1,30 (0,35; 4,70)	1,14 (0,59; 2,19) p = 0,7017	0,05 (-0,22; 0,33) p = 0,6962

* obliczono na podstawie dostępnych danych; NO – niemożliwe do oceny.

Ogółem, pacjenci otrzymujący talazoparyb częściej uzyskiwali obiektywną odpowiedź na leczenie niż chorzy otrzymujący PCT, i w większości przypadków obserwowane różnice były istotne statystycznie. Brak różnic odnotowano jedynie w przypadku chorych otrzymujących wcześniej przynajmniej 2 linie chemioterapii – ale brak istotności różnic mógł wynikać z małej liczebności grup otrzymujących takie leczenie. Podsumowując, różnice w ORR były obecne bez względu na liczbę linii chemioterapii, a wyniki były zbliżone do tych odnotowanych w ogólnych podgrupach TNBC i HR+.

5.4.5 Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)

Wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi (w ocenie badaczy), rozumianego jako przeżycie wolne od progresji choroby w populacji chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

TALA (N = 137)		PCT (N = 31)		HR (95% CI)
Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana DOR (95% CI) IQR: 2,8; 11,2	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana DOR (95% CI) IQR: 2,4; 6,7	
99 (72%)	5,4 (4,2; 6,3) IQR: 2,8; 11,2	25 (81%)	3,1 (2,8; 5,6) IQR: 2,4; 6,7	0,43 (0,27; 0,70)

Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie wyniosła 5,4 (95% CI: 4,2; 6,3) miesiąca w grupie TALA oraz 3,1 (IQR: 2,8; 5,6) w grupie PCT, obserwowane różnice były istotne statystycznie: HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,70). Autorzy badania zaznaczyli jednak, że ocena tego punktu końcowego miała charakter drugorzędowy/eksploracyjny, a w ramach obliczeń nie wykonano dopasowania względem hierarchicznego testowania wielu wariantów punktów końcowych, dlatego wnioskowanie o istotności wyniku na podstawie przedstawionego przedziału ufności może być ograniczone.

W publikacji *Rugo 2020* przedstawiono dodatkowe informacje odnośnie analizy w wybranych podgrupach dla oceny DOR. Dane te podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy przedstawili mediany DOR w obu grupach, a także odsetek chorych, którzy utrzymali obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR) po 12 miesiącach badania. Różnice między grupami wyrażono przez parametr HR.

Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi (DOR) w wybranych podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie EMBRACA (Rugo 2020).

Analizowana podgrupa	TALA			PCT			HR (95% CI)
	n/N [^]	mediana (95% CI)	ORR w 12 miesiącu % (95% CI)	n/N [^]	mediana (95% CI)	ORR utrzymana w 12 miesiącu % (95% CI)	
Wszyscy pacjenci	137/219	5,40 (4,20; 6,30)	23 (15,28; 31,66)	31/114	3,10 (2,80; 5,60)	0 (NO; NO)	0,431 (0,265; 0,700)
Wiek							
< 50 r.ż.	88/142	4,20 (3,00; 5,40)	15 (7,51; 25,82)	11/49	3,50 (1,40; 7,80)	0 (NO; NO)	0,536 (0,247; 1,164)
≥ 50 r.ż. < 65 r.ż.	35/54	6,40 (5,30; 13,90)	34 (16,51; 51,50)	19/57	3,10 (1,50; 5,60)	0 (NO; NO)	0,300 (0,123; 0,735)
≥ 65 r.ż.	14/23	10,30 (4,10; NO)	44 (14,89; 70,19)	1/8	6,70 (NO; NO)	0 (NO; NO)	0,000 (0,000; NO)
Rodzaj mutacji BRCA							
BRCA1	64/101	4,20 (2,80; 5,70)	16 (7,13; 28,68)	13/52	3,00 (1,40; 3,90)	0 (NO; NO)	0,496 (0,222; 1,108)
BRCA2	73/118	6,30 (4,80; 9,50)	28 (17,12; 40,60)	18/62	3,10 (2,80; 6,70)	0 (NO; NO)	0,461 (0,241; 0,882)
Status receptorów hormonalnych (najbardziej aktualna biopsja)							
TNBC	63/102	4,30 (3,60; 5,40)	17 (7,88; 28,52)	6/48	1,90 (1,40; 7,80)	0 (NO; NO)	0,345 (0,131; 0,910)
HR+	74/117	6,80 (4,50; 9,50)	28 (16,27; 40,37)	25/66	3,30 (2,80; 6,00)	0 (NO; NO)	0,460 (0,262; 0,807)
Choroba trzewna (w ocenie badaczy)							
Tak	112/180	5,30 (4,20; 6,30)	19 (11,22; 27,84)	25/98	3,10 (1,50; 6,00)	0 (0,00; 0,00)	0,477 (0,281; 0,811)
Nie	25/39	6,20 (2,80; NO)	48 (26,33; 66,99)	6/16	3,20 (2,40; 7,60)	0 (0,00; 0,00)	0,319 (0,079; 1,289)
Wcześniejsze leczenie związkami platyny							
Tak	19/38	4,20 (2,60; 10,30)	17 (1,43; 47,68)	6/25	3,00 (1,50; NO)	NO (NO; NO)	0,303 (0,051; 1,811)
Nie	118/181	5,40 (4,30; 6,60)	23 (15,26; 32,64)	25/89	3,30 (2,80; 6,00)	0 (NO; NO)	0,440 (0,261; 0,740)

[^] liczba chorych z odpowiedzią na leczenie/liczba wszystkich chorych w danej podgrupie.

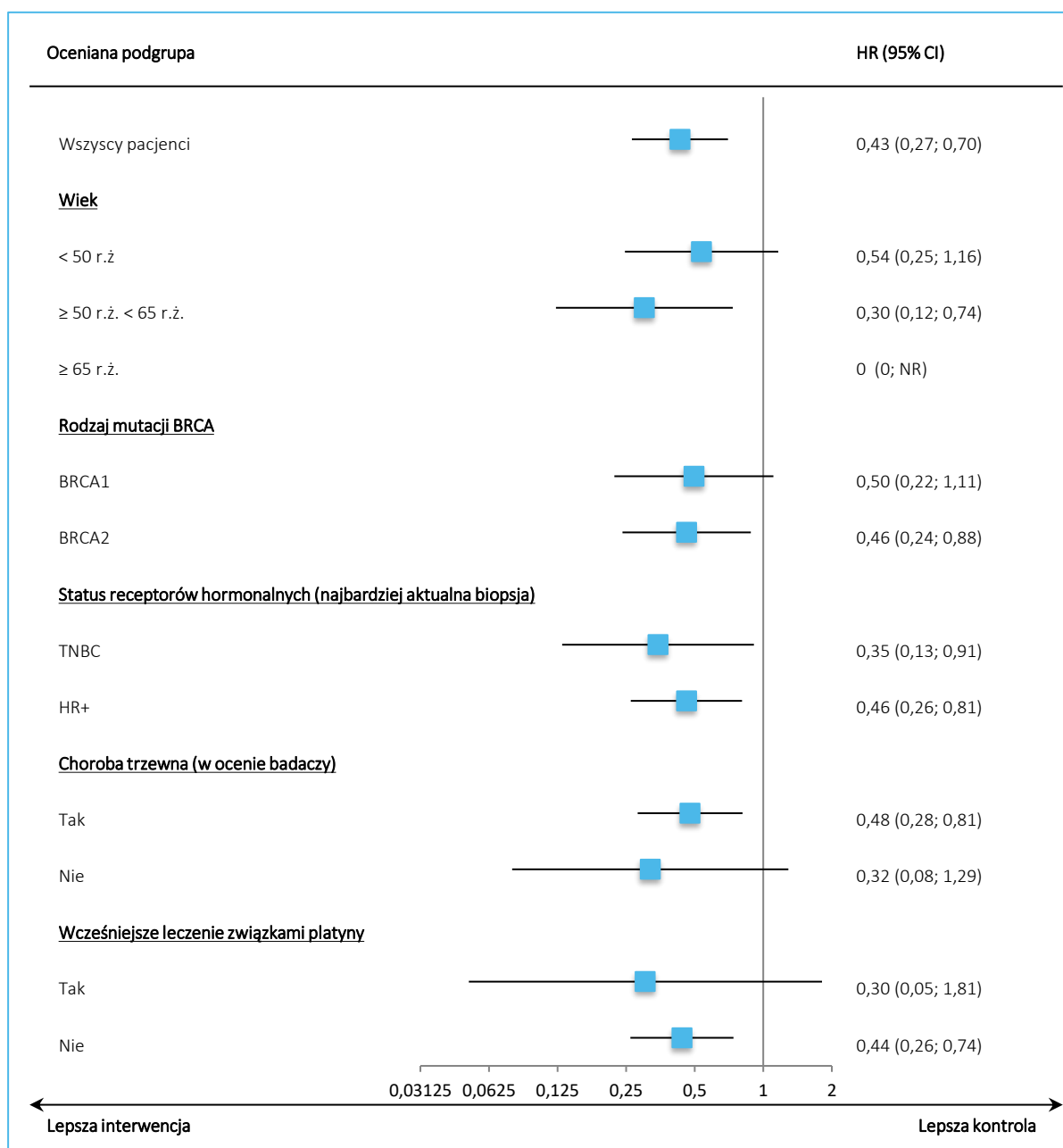
W każdej z analizowanych podgrup, mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była spójnie dłuższa wśród chorych otrzymujących talazoparyb w porównaniu do chorych leczonych standardową chemioterapią. W większości podgrup obserwowane różnice były znamienne statystycznie, jednak w przypadku

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

niektórych nie wykazano znamienych różnic: w podgrupie chorych < 50 r. ż. oraz ≥ 65 r. ż., w podgrupie z mutacją BRCA1, wśród chorych bez choroby trzewnej oraz chorych leczonych uprzednio związkami platyny. W przypadku dwóch ostatnich podgrup, brak wykazanej istotności przypuszczalnie wynikał z niskiej liczebności ocenianych pacjentów w danej podgrupie. Wśród wszystkich ocenianych chorych, 23% (95% CI: 15,28%; 31,66%) utrzymało obiektywną odpowiedź na leczenie przez 12 miesięcy – odsetki te w podgrupach były zbliżone i mieściły się w zakresie od 15% do 48% w grupie talazoparybu (w grupie kontrolnej nie odnotowano przypadków utrzymywania się obiektywnej odpowiedzi na leczenie przez przynajmniej 12 miesięcy). Wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 6. Czas trwania odpowiedzi (DOR), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.



5.4.6 Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24)

Informacje odnośnie odsetka chorych uzyskujących korzyść kliniczną (odpowiedź obiektywna lub choroba stabilna) po 24 tygodniach leczenia (CBR24) przedstawiono w tabeli poniżej.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Tabela 32. Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24), TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

TALA, n/N, % (95% CI)	PCT, n/N, % (95% CI)	OR (95% CI)	RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
197/287 68,6% (62,9%; 74,0%)	52/144 36,1% (28,3%; 44,5%)	4,3 (2,7; 6,8) p < 0,001	1,90 (1,51; 2,39) p < 0,0001	0,33 (0,23; 0,42) NNT = 4 (3; 5) p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów uzyskujących korzyść kliniczną po 24 tygodniach terapii był niemal dwukrotnie wyższy wśród chorych leczonych talazoparybem, niż wśród chorych otrzymujących standardową chemioterapię: 68,6% (95% CI: 62,9%; 74,0%) vs 36,1% (95% CI: 28,3%; 44,5%). Szansa uzyskania CBR24 była ponad 4-krotnie wyższa po zastosowaniu talazoparybu, w stosunku do terapii standardową chemioterapię: OR = 4,3 (95% CI: 2,7; 6,8), p < 0,001. Na istotne różnice wskazywały również obliczenia korzyści względnej uzyskania CBR24 (TALA vs PCT), przeprowadzone w ramach niniejszej analizy: RB = 1,90 (95% CI: 1,51; 2,39), p < 0,0001, NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

W publikacji *Rugo 2020* przedstawiono również informacje o odsetku osób uzyskujących CBR24 w podziale na wybrane podgrupy – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24) w wybranych podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA (Rugo 2020)*.

Analizowana podgrupa	N ogółem (TALA+PCT)	TALA, % (95% CI)^	PCT, % (95% CI)^	OR (95% CI)
Wszyscy pacjenci	431	68,66% (63,03%; 73,89%)	36,12% (28,21%; 44,54%)	4,28 (2,69; 6,83); p < 0,0001
Wiek				
< 50 r.ż.	249	65,93% (58,59%; 72,75%)	32,82% (21,90%; 45,39%)	3,92 (1,99; 7,57); p < 0,0001
≥ 50 r.ż.	182	73,49% (63,82%; 81,57%)	39,02% (27,99%; 50,68%)	4,62 (2,26; 9,65); p < 0,0001
Rasa				
Biała	300	69,45% (62,23%; 75,77%)	37,94% (28,67%; 47,84%)	3,90 (2,29; 6,80); p < 0,0001
Inna	131	67,46% (57,05%; 76,68%)	30,60% (16,21%; 48,12%)	6,43 (2,09; 16,37); p < 0,0001
Azjatycka	47	61,43% (42,21%; 78,21%)	31,29% (10,92%; 58,82%)	3,28 (0,53; 18,63); p = 0,1589
Region geograficzny				
Ameryka Północna	156	68,89% (58,53%; 77,65%)	33,39% (21,33%; 47,04%)	4,71 (2,20; 10,57); p < 0,0001
Europa	190	67,98% (59,39%; 75,82%)	41,18% (27,99%; 55,01%)	3,39 (1,56; 7,36); p = 0,0007

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Analizowana podgrupa	N ogółem (TALA+PCT)	TALA, % (95% CI)^	PCT, % (95% CI)^	OR (95% CI)
Pozostałe regiony	85	70,42% (56,37%; 82,08%)	32,42% (16,55%; 51,42%)	5,70 (1,70; 17,13); p = 0,0011
Stan sprawności ECOG				
0	237	71,96% (63,99%; 78,84%)	32,20% (22,35%; 43,23%)	5,25 (2,92; 10,43); p < 0,0001
> 0	192	65,47% (56,66%; 73,38%)	42,38% (29,52%; 55,97%)	2,84 (1,37; 5,76); p = 0,0020
Rodzaj mutacji BRCA				
BRCA1	183	61,83% (52,56%; 70,42%)	30,09% (18,77%; 43,17%)	4,45 (2,09; 9,69); p < 0,0001
BRCA2	225	74,12% (66,27%; 81,17%)	39,65% (28,84%; 51,64%)	4,28 (2,22; 7,94); p < 0,0001
Status receptorów hormonalnych (najbardziej aktualna biopsja)				
TNBC	190	61,49% (52,56%; 70,02%)	21,84% (11,89%; 34,19%)	5,77 (2,76; 13,29); p < 0,0001
HR+	241	74,63% (66,95%; 81,23%)	46,47% (35,55%; 57,68%)	3,27 (1,77; 6,07); p < 0,0001
Przerzuty w OUN				
Tak	63	65,04% (49,02%; 78,99%)	20,05% (5,69%; 43,61%)	7,18 (1,70; 31,91); p = 0,0018
Nie	368	69,36% (62,95%; 75,00%)	38,74% (30,13%; 47,94%)	3,96 (2,43; 6,63); p < 0,0001
Choroba trzewna (w ocenie badaczy)				
Tak	303	71,24% (60,56%; 80,38%)	43,82% (28,39%; 60,14%)	4,98 (2,71; 8,46); p < 0,0001
Nie	128	67,33% (60,57%; 73,92%)	32,91% (24,01%; 42,88%)	3,21 (1,43; 8,23); p = 0,0022
Wcześniejsze leczenie adjuwantowe lub neoadjuwantowe				
Tak	359	71,24% (62,98%; 75,09%)	34,55% (26,24%; 43,81%)	4,84 (2,88; 8,18); p < 0,0001
Nie	72	65,23% (50,27%; 78,22%)	43,44% (23,09%; 65,40%)	2,12 (0,66; 6,27); p = 0,1621
Wcześniejsze leczenie związkami platyny				
Tak	76	58,63% (43,08%; 72,93%)	26,52% (12,16%; 45,81%)	4,21 (1,26; 16,11); p = 0,0087
Nie	355	70,37% (64,26%; 76,18%)	38,43% (29,42%; 47,99%)	4,21 (2,49; 6,93); p < 0,0001
Wcześniejsze leczenie kapecytabiną				
Tak	116	57,30% (45,37%; 68,87%)	32,61% (18,96%; 48,34%)	3,07 (1,22; 7,52); p = 0,0084
Nie	315	72,25% (65,84%; 78,18%)	36,99% (28,03%; 47,73%)	4,94 (2,81; 8,66); p < 0,0001
Wcześniejsza hormonoterapia/inhibitory aromatazy				

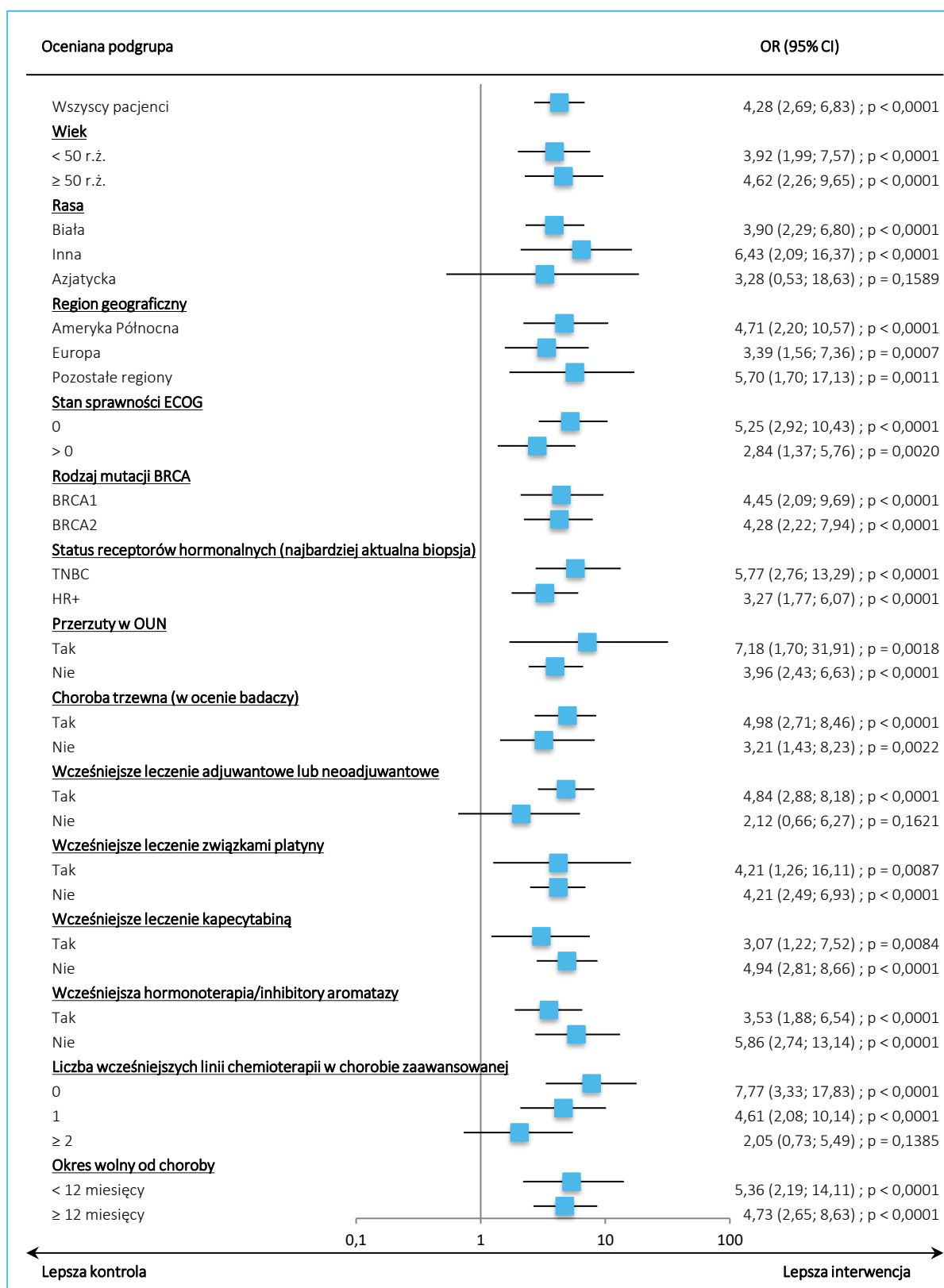
Analizowana podgrupa	N ogółem (TALA+PCT)	TALA, % (95% CI)^	PCT, % (95% CI)^	OR (95% CI)
Tak	238	73,13% (65,65%; 79,83%)	44,10% (32,59%; 55,79%)	3,53 (1,88; 6,54); p < 0,0001
Nie	193	62,61% (53,47%; 71,04%)	26,82% (16,61%; 38,87%)	5,86 (2,74; 13,14); p < 0,0001
Liczba wcześniejszych linii chemioterapii w chorobie zaawansowanej				
0	165	81,06% (72,33%; 87,65%)	38,74% (25,74%; 52,92%)	7,77 (3,33; 17,83); p < 0,0001
1	161	64,37% (54,34%; 73,33%)	29,53% (17,84%; 59,07%)	4,61 (2,08; 10,14); p < 0,0001
≥ 2	105	54,92% (42,52%; 66,91%)	41,63% (25,31%; 43,42%)	2,05 (0,73; 5,49); p = 0,1385
Okres wolny od choroby				
< 12 miesięcy	150	60,08% (50,11%; 69,33%)	26,07% (13,60%; 41,85%)	5,36 (2,19; 14,11); p < 0,0001
≥ 12 miesięcy	280	73,42% (66,24%; 79,65%)	40,00% (30,45%; 50,21%)	4,73 (2,65; 8,63); p < 0,0001

^ dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji.

W każdej z analizowanych podgrup odsetek chorych uzyskujących CBR24 był spójnie wyższy wśród pacjentów otrzymujących talazoparyb niż wśród chorych otrzymujących chemioterapię. W znacznej części wyróżnionych podgrup różnice te były znamienne statystycznie – jedynie w podgrupie chorych rasy azjatyckiej, chorych nie otrzymujących wcześniej leczenia adjuwantowego/neoadjuwantowego oraz wśród chorych po ≥ 2 liniach chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby zaawansowanej, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami.

Uzyskane wyniki podsumowano dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 7. Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie EMBRACA.



5.4.7 Czas do zakończenia pierwszej terapii stosowanej po progresji na ocenianym leczeniu

Po zakończeniu leczenia w ramach badania (według informacji z publikacji *Litton 2018*), użycie chemioterapii opartej na platynie było zbliżone w obu analizowanych grupach (około 1/3 chorych otrzymała karboplatinę lub cisplatinę po zakończeniu udziału w badaniu), jednak odsetek chorych otrzymujących po zakończeniu badania terapię inhibitorami PARP był wyższy w grupie otrzymującej w badaniu standardową chemioterapię: 18% vs 1%.

Autorzy badania przedstawili również ocenę czasu do zakończenia pierwszej terapii stosowanej po zakończeniu leczenia w ramach badania (TTE1, ang. *time to end of first post study therapy*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Czas do zakończenia pierwszej terapii stosowanej poza badaniem (TTE1), TALA vs PCT, badanie *EMBRACA (Litton 2018)*.

Mediana TTE1 (95% CI), TALA	Mediana TTE1 (95% CI), PCT	HR (95% CI)
11,9 (10,7; 14,1)	10,1 (8,6; 12,4)	0,68 (0,51; 0,91)

Mediana czasu do zakończenia pierwszej terapii stosowanej poza badaniem była wyższa wśród chorych, którzy w ramach badania otrzymywali talazoparyb, niż w grupie chorych, którzy w badaniu otrzymywali standardową chemioterapię: 11,9 (95% CI: 10,7; 14,1) vs 10,1 (95% CI: 8,6; 12,4). Obserwowane różnice były znamienne statystycznie: HR = 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91).

5.4.8 Ocena jakości życia

Informacje o ocenie jakości życia pacjentów biorących udział w próbie *EMBRACA* przedstawiono zarówno w głównej publikacji badania (*Litton 2018*), jak i w publikacji *Ettl 2018*, gdzie przedstawiono bardziej szczegółową ocenę. Ogółem, w badaniu oceniano czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku określonej skali kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-B23, przedstawiono również zmiany od wartości wyjściowej wyniku danej skali oraz różnice tych zmian między analizowanymi grupami. Szczegółowe informacje odnośnie kwestionariuszy przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Ogółem, kwestionariusz QLQ-C30 jest narzędziem oceniającym jakość życia pacjentów z rakiem, który składa się z 30 pytań pogrupowanych w podskale oceniające funkcjonowanie oraz objawy choroby. Dodatkowo wyróżnia się również wynik określający ogólną jakość życia. Dla kwestionariusza QLQ-C30, wyższy wynik oznaczał poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej

funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia. Z kolei kwestionariusz QLQ-B23 jest specyficzny modułem opracowanym do oceny jakości życia w raku piersi. Obejmuje 23 pytania dotyczące zarówno funkcjonowania (ocena obrazu własnego ciała, funkcjonowania seksualnego, zadowolenia ze współżycia oraz przyszłych perspektyw), jak również oceny objawów choroby. Podobnie jak w przypadku narzędzia QLQ-C30, wyższy wynik oznaczał poprawę w przypadku oceny funkcjonowania, oraz pogorszenie w przypadku oceny objawów.

Ocenę jakości życia prowadzono 1 dnia badania (wyjściowy wynik), na początku każdego cyklu leczenia (co 3 tygodnie), oraz na końcu leczenia. Wyjściowe wyniki dla poszczególnych podskal obu analizowanych kwestionariuszy, wraz z wartością referencyjną dla pacjentów z nawracającym/zaawansowanym rakiem piersi (bez względu na linię leczenia) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyjściowe wyniki określonych podskal kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-BR23, badanie EMBRACA.

Skala	TALA (N = 262)		PCT (N = 114)		Wartość referencyjna ^A , średnia (SD)
	n	średnia (95% CI)	n	średnia (95% CI)	
Ogólny wskaźnik stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) kwestionariusza QLQ-C30					
GHS/QoL	261	61,9 (59,0; 64,7)	113	60,9 (56,9; 64,9)	60,2 (25,5)
Podskale kwestionariusza QLQ-C30 oceniające funkcjonowanie pacjenta					
Funkcjonowanie fizyczne	262	78,5 (75,9; 81,0)	113	76,4 (72,5; 80,2)	81,6 (18,7)
Pełnienie ról	262	73,5 (69,9; 77,0)	113	73,3 (68,0; 78,6)	67,4 (31,1)
Funkcjonowanie emocjonalne	261	67,2 (64,2; 70,3)	113	70,6 (66,5; 74,8)	65,9 (24,6)
Funkcjonowanie poznawcze	261	82,6 (79,9; 85,2)	113	81,6 (77,5; 85,6)	80,5 (23,2)
Funkcjonowanie społeczne	259	72,8 (69,4; 76,3)	113	74,0 (68,8; 79,3)	74,2 (28,4)
Funkcjonowanie fizyczne	262	78,5 (75,9; 81,0)	113	76,4 (72,5; 80,2)	81,6 (18,7)
Podskale kwestionariusza QLQ-C30 oceniające objawy					
Zmęczenie	262	36,6 (33,4; 39,8)	113	37,6 (32,5; 42,6)	36,3 (27,0)
Nudności/wymioty	262	9,5 (7,1; 11,9)	113	9,4 (6,4; 12,5)	10,3 (19,7)
Ból	262	33,2 (29,4; 37,0)	113	34,8 (28,8; 40,8)	30,9 (29,6)
Duszność	262	18,7 (15,5; 21,9)	113	22,7 (17,6; 27,8)	20,4 (28,2)
Bezsenna	262	34,4 (30,5; 38,2)	112	32,4 (26,4; 38,5)	33,1 (32,6)
Utrata apetytu	262	20,7 (17,2; 24,3)	113	19,5 (14,0; 24,9)	21,7 (31,0)
Zaparcia	262	18,1 (14,4; 21,7)	113	19,5 (13,4; 25,6)	19,2 (28,8)
Biegunka	261	5,5 (3,6; 7,3)	112	6,8 (3,7; 10,0)	5,8 (15,2)

Skala	TALA (N = 262)		PCT (N = 114)		Wartość referencyjna [^] , średnia (SD)
	n	średnia (95% CI)	n	średnia (95% CI)	
Podskale kwestionariusza QLQ-BR23 oceniające funkcjonowanie pacjenta					
Obraz własnego ciała	261	73,8 (70,5; 77,0)	112	70,1 (64,5; 75,7)	81,9 (22,6)
Funkcjonowanie seksualne	251	21,0 (17,9; 24,1)	110	17,3 (13,1; 21,5)	19,2 (23,2)
Zadowolenie ze współżycia seksualnego	102	59,2 (53,9; 64,4)	41	48,8 (39,9; 57,6)	55,1 (25,6)
Ocena przyszłych perspektyw	262	36,4 (32,5; 40,3)	112	37,2 (30,5; 43,9)	47,6 (34,1)
Podskale kwestionariusza QLQ-BR23 oceniające objawy					
Działania niepożądane terapii systemowej	262	17,5 (15,6; 19,5)	112	19,1 (16,2; 22,0)	15,8 (14,3)
Objawy ze strony raka piersi	262	16,2 (13,3; 19,1)	111	14,7 (10,7; 18,7)	17,6 (16,7)
Objawy ze strony ramion (ang. <i>arm symptoms</i>)	262	19,9 (16,9; 23,0)	112	21,2 (16,4; 26,0)	21,0 (21,1)
Dyskomfort związany z utratą włosów	59	41,8 (32,2; 51,4)	27	40,7 (26,9; 54,6)	5,3 (19,3)

[^] przedstawiono wartości referencyjne dla pacjentów z nawracającym/przerzutowym rakiem piersi, bez względu na linię leczenia (na podstawie wytycznych ESO-ESMO, *Cardoso 2018*).

Ogółem, wyjściowe wyniki poszczególnych podskal kwestionariusza QLQ-C30, zarówno tych oceniających funkcjonowanie pacjenta, jak również objawy choroby, były zbliżone pomiędzy analizowanymi grupami, wskazując na wysoki poziom funkcjonalny ocenianych pacjentów oraz małe nasilenie objawów choroby. Podobne zależności obserwowano dla kwestionariusza QLQ-BR23, z nielicznymi wyjątkami. W przypadku podskal tego kwestionariusza oceniających funkcjonowanie pacjentów, chorzy z grupy talazoparybu mieli wyższy wynik oceny zadowolenia ze współżycia seksualnego, niż chorzy w grupie PCT (59,2 vs 48,8) – należy jednak zaznaczyć, że odpowiedzi na to pytanie udzieliło mniej osób (102 vs 41) niż w przypadku pozostałych skal, z uwagi na fakt, że odpowiedzi na pytania odnośnie zadowolenia ze współżycia seksualnego udzielali pacjenci, którzy zadeklarowali w innych pytaniach aktywne życie seksualne. Z kolei w ramach podskal oceniających objawy, wyniki w obu grupach były zbliżone, ale znacznie wyższe niż wartość referencyjna dla oceny dyskomfortu związanego z utratą włosów. Liczba osób ocenianych w ramach tej skali była dużo mniejsza niż w przypadku pozostałych skal, z uwagi na fakt, że takiej ocenie poddano jedynie tych pacjentów, którzy doświadczyli utraty włosów.

5.4.8.1 Kompletność odpowiedzi na dany kwestionariusz

Autorzy badania *EMBRACA* zaznaczyli, że dla każdego cyklu od oceny wyjściowej do cyklu 13 włącznie, przynajmniej 81% chorych w grupie talazoparybu, oraz przynajmniej 73% chorych w grupie PCT,

udzieliło odpowiedzi na przynajmniej jedno pytanie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i, podobnie, przynajmniej 81% oraz przynajmniej 73% chorych odpowiednio z tych grup, odpowiedziało na przynajmniej jedno pytanie kwestionariusza EORTC QLQ-BR23. Ogółem, odsetek chorych udzielających odpowiedzi w obu kwestionariuszach rósł z każdym kolejnym cyklem, co wynikało ze zmniejszenia się liczby ocenianych pacjentów. W ocenie końcowej prowadzonej w momencie zakończenia terapii (ang. *end of treatment*), odsetek chorych udzielających odpowiedzi na przynajmniej jedno pytanie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniósł 78,4% w grupie talazoparybu, oraz 73,1% w grupie PCT – identyczne wartości raportowano dla kompletności oceny EORTC QLQ-BR23 w momencie przeprowadzania analizy końcowej.

5.4.8.2 Czas do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku ogólnego wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia (GHS/QoL) kwestionariusza QLQ-C30

W badaniu *EMBRACA* analizowano czas do istotnego klinicznie (zmniejszenie o przynajmniej 10 punktów, utrzymujące się w kolejnych pomiarach) wyniku ogólnego wskaźnika stanu zdrowia (GHS/QoL) kwestionariusza QLQ-C30. Przedstawiono zarówno wyniki analizy podstawowej, wykonanej w momencie końcowej oceny PFS (publikacje *Litton 2018* oraz *Ettl 2018*), jak i wyniki uaktualnionej analizy wykonanej w momencie końcowej oceny OS (*Litton 2020*). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 36. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Ocena	TALA (N = 262)		PCT (N = 114)		HR (95% CI)
	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI) [miesiące]	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI) [miesiące]	
Analiza podstawowa	76 (29%)	24,3 (13,8; NO)	48 (42%)	6,3 (4,9; 12,2)	0,376 (0,26; 0,55), p < 0,0001
Analiza uaktualniona (<i>Litton 2020</i>)	85 (32,4%)	26,3 (16,3; 30,5)	47 (41,2%)	6,7 (4,9; 12,6)	0,385 (0,264; 0,563)

Ogółem, zdarzenia klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wyniku skali GHS/QoL występowały rzadziej w grupie otrzymującej talazoparyb, w porównaniu do grupy PCT: 29% vs 42%. Talazoparyb istotnie wydłużał czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia – mediana czasu do stwierdzenia takiego pogorszenia wynosiła 24,3 miesiące w grupie TALA, w porównaniu do 6,3 miesiąca w grupie PCT: HR = 0,376 (95% CI: 0,26; 0,55), p < 0,0001. Wyniki uaktualnionej analizy były zbliżone – mediany czasu do pogorszenia jakości życia wyniosły 26,3 (95% CI: 16,3; 30,5) miesięcy w grupie

talazoparybu oraz 6,7 (95% CI: 4,9; 12,6) w grupie kontrolnej, HR = 0,385 (95% CI: 0,264; 0,563), co było istotnym statystycznie wynikiem.

Autorzy badania *EMBRACA* przedstawili również analizy czasu do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30 – uzyskane w poszczególnych podskalach wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Podskala	TALA (N = 262)		PCT (N = 114)		HR (95% CI), p
	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI)	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI)	
Podskale oceniające funkcjonalność					
Funkcjonowanie fizyczne	57 (21,8%)	28,4 (22,7; NO)	45 (39,5%)	7,6 (5,6; 12,2)	0,307 (0,203; 0,463), p < 0,0001
Pełnienie ról	86 (32,8%)	20,5 (16,2; 28,1)	55 (48,2%)	5,6 (4,9; 9,7)	0,364 (0,254; 0,522), p < 0,0001
Funkcjonowanie emocjonalne	49 (18,7%)	31,5 (20,5; NO)	41 (36,0%)	9,5 (6,3; 12,2)	0,241 (0,154; 0,377), p < 0,0001
Funkcjonowanie poznawcze	69 (26,3%)	25,6 (16,9; NO)	44 (38,6%)	7,9 (5,2; 10,3)	0,387 (0,259; 0,577), p < 0,0001
Funkcjonowanie społeczne	85 (32,4%)	17,3 (12,6; 32,2)	46 (40,4%)	7,5 (5,0; 13,4)	0,432 (0,297; 0,628), p < 0,0001
Podskale oceniające objawy					
Zmęczenie	90 (34,4%)	17,1 (10,5; 27,1)	56 (49,1%)	7,1 (4,3; 9,6)	0,396 (0,279; 0,562), p < 0,0001
Nudności/wymioty	56 (21,4%)	NO (24,2; NO)	34 (29,8%)	9,9 (6,2; 15,1)	0,415 (0,267; 0,644), p < 0,0001
Ból	70 (26,7%)	22,7 (16,9; NO)	43 (37,7%)	7,5 (5,8; 11,1)	0,337 (0,225; 0,504), p < 0,0001
Duszność	58 (22,1%)	29,1 (19,4; NO)	30 (26,3%)	11,2 (6,4; 13,4)	0,432 (0,271; 0,689), p = 0,0003
Bezsensność	56 (21,4%)	21,8 (18,3; NO)	38 (33,3%)	9,0 (5,9; 15,1)	0,299 (0,192; 0,466), p < 0,0001

Podskala	TALA (N = 262)		PCT (N = 114)		HR (95% CI), p
	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI)	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI)	
Utrata apetytu	55 (21,0%)	NO (19,4; NO)	43 (37,7%)	9,0 (6,7; NO)	0,321 (0,211; 0,486), p < 0,0001
Zaparcia	56 (21,4%)	32,6 (22,8; NO)	28 (24,6%)	10,6 (7,5; NO)	0,463 (0,288; 0,744), p = 0,0011
Biegunka	32 (12,2%)	NO (32,9; NO)	17 (14,9%)	12,2 (9,4; NO)	0,506 (0,278; 0,922), p = 0,0236

W każdej z ocenianych podskal kwestionariusza QLQ-C30, zarówno oceniających funkcjonowanie pacjenta, jak również jakość życia związaną z objawami choroby, odnotowano istotnie dłuższy czas do pojawienia się klinicznie istotnego pogorszenia wyniku danej podskali po zastosowaniu talazoparybu, w porównaniu do standardowej chemioterapii.

Autorzy publikacji *Hurvitz 2020* przedstawili wyniki dodatkowej, eksploracyjnej analizy jakości życia w kontekście oceny EORTC QLQ-C30, prowadzonej w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecności objawów niepożądanych: niedokrwistości oraz nudności/wymiotów, którzy nie otrzymywali leczenia celowanego na te objawy (odpowiednio przetoczenie PRBC lub leczenia przeciwanemicznego, oraz leków przeciwwymiotnych).

Ogółem, wśród pacjentów z anemią, nie otrzymujących przetoczenia PRBC lub leczenia przeciwanemicznego, obserwowano różnice pomiędzy grupą TALA oraz PCT w wyniku GHS/QoL, ale nie były one znamienne statystycznie: 10,0 (95% CI: -0,1; 20,2); podobną zależność obserwowanego dla wyniku podskali oceniającej zmęczenie: -11,5 (95% CI: -24,1; 1,0). Z kolei w podgrupie chorych z objawami nudności/wymiotów, różnice w ogólnym wyniku GHS/QoL pomiędzy grupami TALA oraz PCT wskazywały na korzyść talazoparybu, a wynik był znamieny statystycznie: 6,5 (95% CI: 0,1; 12,9); wyniki podskali oceniającej objawy nudności/wymiotów również wskazywał na korzyść talazoparybu, ale nie osiągnął znamienności statystycznej: -3,9 (95% CI: -8,8; 1,0).

Autorzy publikacji przedstawili również analizę czasu do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku GHS/QoL, oraz podskal dotyczących objawów zmęczenia oraz nudności/wymiotów, we wspomnianych powyżej podgrupach – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione pod względem obecności niedokrwistości lub zdarzeń nudności/wymiotów i braku leczenia tych objawów, badanie *EMBRACA* (publikacja *Hurvitz 2020*).

Podskala	TALA		PCT		HR (95% CI), p
	Chorzy ze zdarzeniem, n/N (%)	mediana (95% CI) [miesiące]	Chorzy ze zdarzeniem, n/N (%)	mediana (95% CI) [miesiące]	
Chorzy z niedokrwistością, którzy nie otrzymali przetoczenia PRBC lub leczenia przeciwanemicznego					
GHS/QoL	8/27 (29,6%)	NO (5,6; NO)	7/10 (70,0%)	5,5 (0,2; 10,4)	0,38 (0,12; 1,21)
Zmęczenie	12/27 (44,4%)	10,4 (4,5; NO)	3/10 (30,0%)	NO (2,7; NO)	1,54 (0,30; 8,04)
Chorzy ze zdarzeniami nudności/wymiotów, którzy nie otrzymywali leczenia przeciwwymiotnego					
GHS/QoL	22/90 (24,4%)	11,9 (11,6; NO)	12/26 (46,2%)	5,1 (3,3; NO)	0,31 (0,14; 0,68)
Nudności/wymioty	21/90 (23,3%)	NO (NO; NO)	7/26 (26,9%)	9,9 (6,0; NO)	0,44 (0,17; 1,11)

Ogółem, w podgrupach chorych z niedokrwistością lub zdarzeniami nudności/wymiotów, którzy nie otrzymywali leczenia celowanego na te objawy, w większości przypadków nie stwierdzano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą TALA oraz PCT w czasie do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku GHS/QoL oraz określonych podskal, oceniających objawy danej podgrupy. Jedyne istotne różnice odnotowano w czasie do klinicznie istotnego pogorszenia ogólnego wyniku oceny jakości życia, wśród pacjentów ze zdarzeniami nudności/wymiotów nieotrzymujących leczenia przeciwwymiotnego – wśród tych chorych, talazoparyb istotnie wydłużał czas do klinicznego pogorszenia jakości życia według wskaźnika GHS/QoL w porównaniu z PCT: mediana 11,9 (95% CI: 11,6; NO) vs 5,1 (95% CI: 3,3; NO) miesięcy, HR = 0,31 (95% CI: 0,14; 0,68).

Autorzy zaznaczyli, że podobne wyniki obserwowano również dla chorych z objawami anemii lub nudności/wymiotów, którzy otrzymywali odpowiednie leczenie w celu łagodzenia tych objawów (przetoczenia, leki przeciwanemiczne oraz leki przeciwwymiotne), ale nie przedstawiono szczegółowych danych liczbowych.

W doniesieniu konferencyjnym *Ettl 2019b* odnaleziono informacje o wynikach oceny czasu do pogorszenia jakości życia w podgrupach wyróżnionych względem obecności choroby trzewnej – uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem obecności choroby trzewnej, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Ettl 2019b*).

Podskala	TALA mediana (95% CI) [miesiące]	PCT mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI), p
Chorzy z chorobą trzewną			
GHS/QoL	21,1 (bd.)	6,0 (bd.)	0,36 (0,23; 0,57), p < 0,001
Ból	bd.	bd.	bd. p < 0,001
Chorzy bez choroby trzewnej			
GHS/QoL	26,3 (bd.)	12,2 (bd.)	0,38 (0,18; 0,80), p = 0,009
Ból	bd.	bd.	bd. p = 0,002

Talazoparyb istotnie statystycznie wydłużał czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku oceny jakości życia ocenianej wskaźnikiem GHS/QoL, zarówno wśród chorych z chorobą trzewną, jak i bez rozsiańcia do narządów trzewnych. Wśród pacjentów z chorobą trzewną, mediana czasu do pogorszenia GHS/QoL wyniosła 21,1 miesiące w grupie TALA oraz 6,0 miesiące w grupie PCT, HR = 0,36 (95% CI: 0,23; 0,57), p < 0,001. Zaznaczono, że talazoparyb istotnie wydłużał też czas do istotnie klinicznego pogorszenia objawów bólu (p < 0,001). W podgrupie chorych bez choroby trzewnej, mediana czasu do pogorszenia GHS/QoL wynosiła 26,3 miesiąca w grupie TALA oraz 12,2 miesiąca w grupie PCT, HR = 0,38 (95% CI: 0,18; 0,80), p = 0,002. Podobnie, w podgrupie tej talazoparyb również istotnie wydłużał czas do klinicznie istotnego pogorszenia oceny objawów bólu – p = 0,002.

W doniesieniu konferencyjnym *Rugo 2019* odnaleziono informacje odnośnie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30 w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowego

Tabela 40. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy z wyjściowym ECOG 0 i ECOG > 0, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Rugo 2019*).

Podskala	TALA mediana (95% CI) [miesiące]	PCT mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI), p
Chorzy z ECOG 0			
GHS/QoL	24,3 (bd.)	10,3 (bd.)	0,40 (0,24; 0,67), p < 0,001
Zmęczenie	17,1 (bd.)	6,1 (bd.)	0,40 (0,25; 0,65), p < 0,001
Ból	21,5 (bd.)	5,9 (bd.)	0,29 (0,17; 0,49), p < 0,001

Podskala	TALA mediana (95% CI) [miesiące]	PCT mediana (95% CI) [miesiące]	HR (95% CI), p
Chorzy z ECOG > 0			
GHS/QoL	21,1 (bd.)	6,0 (bd.)	0,34 (0,19; 0,61), p < 0,001
Zmęczenie	16,9 (bd.)	7,1 (bd.)	0,41 (0,24; 0,69), p < 0,001
Ból	NO (bd.)	7,5 (bd.)	0,36 (0,19; 0,68), p = 0,001

Zarówno w podgrupie chorych z ECOG 0, jak i wśród pacjentów z ECOG > 0, obserwowano istotne wydłużenie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w ocenie wskaźnika GHS/QoL wśród chorych otrzymujących talazoparyb, w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią. Wśród chorych z wyjściowym stopniem sprawności ECOG wynoszącym 0 (bardzo dobra sprawność), mediana czasu do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku GHS/QoL wyniosła 24,3 miesiące w grupie TALA vs 10,3 miesiące w grupie PCT, HR = 0,40 (95% CI: 0,24; 0,67), p < 0,001. W podgrupie tej obserwowano również istotne różnice na korzyść talazoparybu w wydłużaniu czasu do klinicznie istotnego pogorszenia oceny objawów zmęczenia oraz bólu (p < 0,001). W podgrupie chorych ECOG > 0, mediana czasu do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku GHS/QoL wyniosła 21,1 miesiąca w grupie TALA oraz 6,0 miesiąca w grupie PCT, HR = 0,34 (95% CI: 0,19; 0,61), p < 0,001. Podobnie jak w podgrupie z ECOG 0, również w podgrupie chorych z gorszym stopniem sprawności talazoparyb istotnie wydłużał czas do klinicznego pogorszenia objawów zmęczenia i bólu (p ≤ 0,001).

Wyniki doniesień konferencyjnych *Goncalves 2019*, *Quek 2019* oraz *Quek 2019a* podsumowano w tabelach poniżej. Ogółem, doniesienia te prezentowały wyniki oceny jakości życia w wybranych, dalszych podgrupach badania *EMBRACA*: chorych wyróżnionych względem mutacji BRCA (BRCA1 vs BRCA2), wieku (< 50 lat vs ≥ 50 lat) oraz wcześniejszej chemioterapii (obecna vs brak). W każdej z ocenianych podgrup odnotowano istotne zmniejszenie ryzyka pogorszenia jakości życia zarówno według oceny ogólnej skali GHS/QoL, jak również według podskali oceniającej objaw bólu.

Tabela 41. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy z BRCA1 oraz BRCA2, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Goncalves 2019*).

Podskala	TALA mediana [miesiące]	PCT mediana [miesiące]	HR (95% CI), p
Mutacja BRCA1			
GHS/QoL	13,8	10,3	0,51 (0,28; 0,93), p = 0,03
Ból	21,5	5,8	0,25 (0,14; 0,45), p < 0,001
Mutacja BRCA2			
GHS/QoL	NO	6,0	0,29 (0,17; 0,50), p < 0,001
Ból	23,0	10,4	0,34 (0,19; 0,63), p < 0,001

Tabela 42. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem wieku, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Quek 2019*).

Podskala	TALA mediana [miesiące]	PCT mediana [miesiące]	HR (95% CI), p
Podgrupa < 50 lat			
GHS/QoL	24,3	10,3	0,45 (0,25; 0,80), p = 0,006
Ból	22,7	5,8	0,32 (0,18; 0,56), p < 0,001
Podgrupa ≥ 50 lat			
GHS/QoL	21,1	6,0	0,36 (0,21; 0,62), p < 0,001
Ból	21,8	10,3	0,37 (0,20; 0,69), p = 0,001

Tabela 43. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem wcześniejszej chemioterapii, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Quek 2019a*).

Podskala	TALA mediana [miesiące]	PCT mediana [miesiące]	HR (95% CI), p
Wcześniejsza chemioterapia			
GHS/QoL	24,9	10,3	0,48 (0,29; 0,79), p = 0,003
Ból	bd	bd	bd, p < 0,001
Brak wcześniejszej chemioterapii			
GHS/QoL	24,3	6,0	0,27 (0,15; 0,49), p < 0,001
Ból	bd	bd	bd, p < 0,001

5.4.8.3 Czas do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku podskali objawów raka piersi (ang. *breast symptom scale*) kwestionariusza QLQ-BR23

W tabeli poniżej podsumowane dane dotyczące czasu do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku podskali objawów raka piersi kwestionariusza QLQ-BR23, wśród pacjentów uczestniczących w badaniu *EMBRACA*. Przedstawiono bardziej szczegółowy wynik zaprezentowany w publikacji *Ettl 2018* w przypadku analizy podstawowej oraz wynik uaktualnionej analizy wykonanej w momencie końcowej oceny przeżycia (publikacja *Litton 2020*).

Tabela 44. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia podskali objawów raka piersi kwestionariusza QLQ-BR23, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Ocena	TALA (N = 262)		PCT (N = 114)		HR (95% CI)
	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI) [miesiące]	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI) [miesiące]	
Analiza podstawowa (<i>Ettl 2018</i>)	24 (9,2%)	NO (NO; NO)	14 (12,3%)	NO (10,3; NO)	0,392 (0,198; 0,755), p = 0,0053
Analiza uaktualniona (<i>Litton 2020</i>)	26 (9,9%)	NO (NO; NO)	15 (13,2%)	34,8 (NO; NO)	0,347 (0,177; 0,680)

NO – nie osiągnięto.

W badaniu *EMBRACA* zarówno w grupie talazoparybu, jak i w grupie standardowej chemioterapii, mediana czasu do klinicznie istotnego pogorszenia podskali objawów raka piersi według kwestionariusza QLQ-BR23 nie została osiągnięta. Odsetek chorych z klinicznie istotnym pogorszeniem podskali objawów raka piersi był niższy w grupie talazoparybu w porównaniu do grupy kontrolnej, 9,2% vs 12,3%, a czas do wystąpienia tego zdarzenia wskazywał istotne statystycznie różnice: HR = 0,392 (95% CI: 0,198; 0,755), p = 0,053. Wyniki uaktualnionej analizy były bardzo zbliżone: HR = 0,347 (95% CI: 0,177; 0,680).

Autorzy przedstawili również dane odnośnie czasu do pogorszenia wyniku w wybranych podskalach wyróżnionych w ramach kwestionariusza QLQ-BR23 – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-BR23, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Podskala	TALA (N = 262)		PCT (N = 114)		HR (95% CI), p
	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI)	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI)	
Podskale oceniające funkcjonalność					
Obraz własnego ciała	48 (18,3%)	32,2 (32,2; NO)	30 (26,3%)	11,1 (8,4; NO)	0,364 (0,224; 0,593), p < 0,0001

Podskala	TALA (N = 262)		PCT (N = 114)		HR (95% CI), p
	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI)	Chorzy ze zdarzeniem, n (%)	mediana (95% CI)	
Ocena przyszłych perspektyw	45 (17,2%)	NO (NO; NO)	20 (17,5%)	NO (8,4; NO)	0,544 (0,316; 0,934), p = 0,0252
Podskale oceniające objawy					
Działania niepożądane terapii systemowej	65 (24,8%)	24,6 (18,7; NO)	39 (34,2%)	7,9 (6,2; 10,3)	0,334 (0,218; 0,511), p < 0,0001
Objawy ze strony ramię (ang. <i>arm symptoms</i>)	59 (22,5%)	NO (17,3; NO)	30 (26,3%)	13,2 (7,2; NO)	0,460 (0,290; 0,730), p = 0,0008

W każdej z wyróżnionych podskal odnotowano istotne statystycznie wyniki, wskazujące na zmniejszenie ryzyka klinicznie istotnego pogorszenia wyniku danej podskali w grupie otrzymującej talazoparyb, w porównaniu do leczenia kontrolnego.

5.4.8.4 Zmiana od wartości wyjściowej wyniku podskal kwestionariusza QLQ-C30

Autorzy badania *EMBRACA* przedstawili również zmiany od wartości wyjściowej poszczególnych skal wyróżnionych w ramach kwestionariusza QLQ-C30 (publikacje *Ettl 2018* oraz *Litton 2020*) – dane te podsumowano w tabeli poniżej. W ramach publikacji *Litton 2020* odnaleziono informacje o zmianach wyniku oceny jakości życia w dłuższym okresie obserwacji (odcięcie danych w momencie przeprowadzenia końcowej oceny OS).

Tabela 46. Zmiana od wartości wyjściowej oraz różnice wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Podskala	TALA (N = 266)	PCT (N = 114)	MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne[^], zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)			
GHS/QoL (ocena pierwotna)	3,00 (1,20; 4,80)^{^^}	-5,40 (-8,80; -2,00)^{^^}	8,40 (4,60; 12,30)^{^^}; p < 0,0001
GHS/QoL (ocena uaktualniona <i>Litton 2020</i>)	2,1 (0,1; 4,1)^{^^}	-5,7 (-10,0; -1,4)^{^^}	7,80 (3,06; 12,54)[*], p = 0,0013[*]
Funkcjonowanie fizyczne	2,90 (0,90; 4,90)^{^^}	-6,90 (-10,50; -3,20)^{^^}	9,87 (5,57; 14,01); p < 0,0001
Pełnienie ról	1,69 (-0,79; 4,21)	-10,70 (-15,40; -6,00)^{^^}	12,49 (7,16; 17,66); p < 0,0001
Funkcjonowanie emocjonalne	6,10 (3,80; 8,40)^{^^}	-0,83 (3,41; -5,11)	6,99 (2,06; 11,77); p = 0,0053
Funkcjonowanie poznawcze	-0,63 (-2,77; 1,59)	-6,00 (-10,10; -1,90)^{^^}	5,48 (0,79; 10,02); p = 0,0225

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Podskala	TALA (N = 266)	PCT (N = 114)	MD (95% CI), p
Funkcjonowanie społeczne	2,32 (-0,48; 5,11)	-7,20 (-12,40;-2,10)^{^^}	9,61 (3,65; 15,42); p = 0,0014
Skale objawowe[^], zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)			
Zmęczenie	-3,90 (-6,20;-1,60)^{^^}	8,40 (4,20; 12,70)^{^^}	-12,26 (-17,36;-7,40); p < 0,0001
Nudności/wymioty	-0,57 (-2,58; 1,54)	3,23 (-0,62; 6,82)	-3,51 (-7,89; 0,79); NS
Ból	-7,50 (-10,00;-5,10)^{^^}	5,70 (1,10; 10,30)^{^^}	-13,23 (-18,40;-7,97); p < 0,0001
Duszność	-1,61 (-4,04; 0,77)	2,83 (-1,71; 7,26)	-4,40 (-9,41; 0,78); NS
Bezsennaść	-7,10 (-9,50;-4,70)^{^^}	0,88 (-3,55; 5,48)	-7,83 (-13,16;-2,89); p = 0,0023
Utrata apetytu	-5,10 (-7,90;-2,40)^{^^}	6,50 (1,20; 11,80)^{^^}	-11,65 (-17,55;-5,60); p < 0,0001
Zaparcia	-3,30 (-5,90;-0,80)^{^^}	1,59 (-3,38; 6,28)	-4,73 (-10,23; 0,76); NS
Biegunka	-0,73 (-1,89; 0,64)	1,75 (-0,62; 4,23)	-2,35 (-5,14; 0,35); NS

* obliczono na podstawie danych zamieszczonych w publikacji;

[^] dane odczytano z wykresu;

^{^^} dane przedstawiono w tekście publikacji i nie było konieczności odczytywania ich z wykresu.

Wynik oceny w skali GHS/QoL wskazywał na istotnie większą poprawę u chorych otrzymujących talazoparyb, w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią standardową – zmiana w grupie TALA wyniosła średnio 3,00 (95% CI: 1,20; 4,80) punktów (wzrost), natomiast w grupie kontrolnej -5,40 (95% CI: -8,80; -2,00) punktów (spadek). Różnica tych średnich wyniosła 8,40 (95% CI: 4,60; 12,30), $p < 0,0001$. Podobne wyniki uzyskano w ramach analizy wykonanej w momencie końcowej oceny przeżycia całkowitego (publikacja *Litton 2020*) – różnice zmian wyniku GHS/QoL wyniosły 7,80 (95% CI: 3,06; 12,54), $p = 0,0013$ ($p < 0,001$ według autorów publikacji).

W ocenie skal funkcjonalnych, wśród chorych otrzymujących talazoparyb stwierdzano w większości przypadków poprawę wyniku (dodatnia zmiana od wartości wyjściowej), która była istotna statystycznie dla oceny skali GHS/QoL, funkcjonowania fizycznego oraz funkcjonowania emocjonalnego. Z kolei w grupie kontrolnej w większości ocenianych podskal stwierdzano istotne pogorszenie wyniku, z wyjątkiem podskali oceniającej funkcjonowanie emocjonalne, gdzie zmiana nie była znamieną statystycznie. Różnica średnich zmian wyniku danej podskali konsekwentnie wskazywała na istotnie większą poprawę u chorych leczonych talazoparybem, w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej.

W ocenie skal dotyczących objawów również obserwowano poprawę (zmniejszenie wyniku) w grupie talazoparybu, która była istotna dla oceny objawów zmęczenia, bólu, bezsenności, utraty apetytu oraz zaparc. Z kolei w grupie kontrolnej odnotowano pogorszenie wyniku oceny objawów, które było istotne

dla oceny objawów zmęczenia, bólu oraz utraty apetytu. Istotne różnice pomiędzy grupami stwierdzono dla oceny objawów zmęczenia: MD = -12,26 (95% CI: -17,36; -7,40), $p < 0,0001$, bólu: MD = -13,23 (95% CI: 18,40; -7,97), $p < 0,0001$, bezsenności: MD = -7,83 (95% CI: -13,16; -2,89), $p = 0,0023$ oraz utraty apetytu: MD = -11,65 (95% CI: -17,55; -5,60), $p < 0,0001$.

W publikacji *Rugo 2020* podano dodatkowo informacje o różnicy w zmianie od wartości wyjściowej wyniku ocenianych skal pomiędzy grupą TALA oraz grupą PCT, w podgrupach chorych wyróżnionych względem statusu receptorów hormonalnych oraz receptora HER2: podgrupy HR+/HER2-, oraz podgrupy TNBC (potrójnie ujemny rak piersi). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji *Rugo 2020*.

Tabela 47. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy HR+/HER2- oraz TNBC, badanie *EMBRACA* (publikacja *Rugo 2020*).

Podskala	Pacjenci HR+/HER2- TALA vs PCT, MD (95% CI), p	Pacjenci TNBC TALA vs PCT, MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne[^], zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
GHS/QoL	6,31 (1,49; 11,13), p = 0,02	12,50 (7,03; 17,73), p < 0,0001
Funkcjonowanie fizyczne	8,53 (2,99; 14,01), p = 0,02	9,19 (3,96; 14,08), p = 0,0004
Pełnienie ról	11,60 (4,61; 18,71), p = 0,001	12,01 (5,46; 18,56), p = 0,0004
Funkcjonowanie emocjonalne	5,69 (-0,33; 11,78), NS	9,27 (-0,51; 18,81), NS
Funkcjonowanie poznawcze	6,65 (1,29; 11,95), p = 0,03	4,38 (-0,43; 13,91), NS
Funkcjonowanie społeczne	7,49 (0,50; 14,60), p = 0,04	12,50 (2,22; 22,62), p = 0,02
Skale objawowe[^], zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
Zmęczenie	-9,43 (-15,22; -3,76), p = 0,0004	-15,17 (-23,27; -6,94), p = 0,0003
Nudności/wymioty	bd.	-1,22 (-6,64; 4,08)
Ból	-9,89 (-15,95; -3,83), p = 0,0006	-15,44 (-22,42; -8,58), p < 0,0001
Duszność	-3,50 (-9,39; 2,47), NS	-3,67 (-13,64; 6,31)
Bezsenność	-6,35 (-12,50; -0,28), p = 0,03	-7,17 (-15,02; 0,63)
Utrata apetytu	-11,72 (-18,60; -4,85), p = 0,0004	-10,54 (-16,34; -4,81), p = 0,0003
Zaparcia	-4,79 (-11,58; 2,17), NS	-3,94 (-10,93; 2,91)
Biegunka	-0,13 (-3,56; 3,22), NS	-4,83 (-9,69; 0,16)

[^] dane odczytano z wykresu.

Ogółem, obserwowane wyniki i trendy w podgrupach HR+/HER2- oraz TNBC były zbliżone do tych obserwowanych w całej ocenianej populacji. Efekt liczbowo był większy wśród pacjentów z podgrupy TNBC, wskazując na większą przewagę talazoparybu nad PCT, szczególnie w ocenie ogólnego wskaźnika jakości życia GHS/QoL: MD = 6,31 (95% CI: 1,49; 11,13), $p = 0,02$ w podgrupie HR+/HER2- vs 12,50 (95%

CI :7,03; 17,73), $p < 0,0001$. W ramach oceny skal funkcjonalnych, nie stwierdzono istotnych różnic (podobnie jak w całej analizowanej populacji) w zmianie oceny funkcjonowania emocjonalnego w analizowanych podgrupach; dodatkowo, nie stwierdzono istotnych różnic w zmianie oceny funkcjonowania poznawczego pacjentów z podgrupy TNBC.

W przypadku oceny skal objawowych, w podgrupie TNBC również obserwowano wyższy efekt talazoparybu niż PCT, w ocenie objawów zmęczenia oraz bólu. Z kolei, efekt talazoparybu był wyższy w podgrupie HR+/HER2- dla oceny objawu utraty apetytu. Wyniki dla tych podskal w obu podgrupach były znamienne statystycznie. Istotne wyniki odnotowano również dla podskali oceniającej objawy bezsenności w podgrupie chorych HR+/HER2-, ale wyniki te nie były znamienne w podgrupie TNBC. W przypadku pozostałych podgrup, obserwowane wyniki nie były istotne statystycznie.

Dodatkowe informacje odnośnie wyników oceny jakości życia w podgrupach chorych wyróżnionych względem obecności choroby trzewnej przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Ettl 2019b*. Dane te podsumowano w tabeli poniżej. Autorzy nie podali informacji o liczebności rozpatrywanych podgrup.

Tabela 48. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem obecności choroby trzewnej, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Ettl 2019b*).

Podskala	Pacjenci z chorobą trzewną TALA vs PCT, MD (95% CI), p	Pacjenci bez choroby trzewnej TALA vs PCT, MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
GHS/QoL	8,8 (4,1; 13,5), $p < 0,001$	7,4 (0,4; 14,3), $p = 0,04$
Skale objawowe, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
Ból	bd., $p < 0,001$ (na korzyść TALA)	bd., $p = 0,03$ (na korzyść TALA)

Różnica w zmianie ogólnego wyniku oceny jakości życia (GHS/QoL) kwestionariusza QLQ-C30 była podobna w obu wyróżnionych podgrupach – zarówno wśród chorych z obecną chorobą trzewną, jak i wśród pacjentów bez choroby trzewnej, talazoparyb istotnie poprawiał jakość życia leczonych chorych w porównaniu do PCT, odpowiednio MD = 8,8 (95% CI: 4,1; 13,5), $p < 0,001$ oraz 7,4 (95% CI: 0,4; 14,3), $p = 0,04$. Autorzy podali również, że talazoparyb wpływał również korzystnie na wynik oceny objawu bólu, wskazując na istotną poprawę względem grupy chemioterapii zarówno u pacjentów z chorobą trzewną ($p < 0,001$) jak i jej brakiem ($p = 0,03$) – autorzy nie przedstawili jednak wartości liczbowych tych różnic.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje odnośnie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zmianie wyniku oceny jakości życia (GHS/QoL) oraz objawów zmęczenia oraz bólu w podgrupach chorych wyróżnionych względem wyjściowej oceny ECOG: 0 oraz > 0. Informacje uzyskano z doniesienia konferencyjnego *Rugo 2019*.

Tabela 49. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy ECOG 0 oraz > 0, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Rugo 2019*).

Podskala	Pacjenci z ECOG 0 TALA vs PCT, MD (95% CI), p	Pacjenci z ECOG > 0 TALA vs PCT, MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
GHS/QoL	8,1 (3,3; 13,0), p < 0,001	9,4 (2,8; 16,0), p = 0,005
Skale objawowe, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
Zmęczenie	-9,5 (-15,4;-3,6), p = 0,002	-19,4 (-28,8;-10,1), p < 0,001
Ból	-13,3 (-18,9;-7,8), p < 0,001	-16,4 (-25,3;-7,5), p < 0,001

W obu ocenianych podgrupach obserwowano istotną poprawę jakości życia po zastosowaniu talazoparybu, w porównaniu do chemioterapii, jednak efekt był wyraźnie większy wśród pacjentów z wyjściowym stopniem sprawności ocenionym na > 0 w skali ECOG. Ogółem, różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla ogólnego wskaźnika jakości życia GHS/QoL wyniosły w grupie z ECOG 0 MD = 8,1 (95% CI: 3,3; 13,0), p < 0,001 punktów vs 9,4 (95% CI: 2,8; 16,0), p = 0,005 w grupie ECOG > 0.

Wyniki doniesień konferencyjnych *Goncalves 2019*, *Quek 2019* oraz *Quek 2019a* podsumowano w tabelach poniżej. Ogółem, doniesienia te prezentowały wyniki oceny jakości życia w wybranych podgrupach badania *EMBRACA*: chorych wyróżnionych względem mutacji BRCA (BRCA1 vs BRCA2), wieku (< 50 lat vs ≥ 50 lat) oraz wcześniejszej chemioterapii (obecna vs brak). W każdej z ocenianych podgrup odnotowano istotną poprawę jakości życia po podaniu talazoparybu.

Tabela 50. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem mutacji BRCA, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Goncalves 2019*).

Podskala	Pacjenci z BRCA1 TALA vs PCT, MD (95% CI), p	Pacjenci z BRCA2 TALA vs PCT, MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
GHS/QoL	10,1 (4,5; 15,8), p < 0,001	8,6 (3,6; 13,5), p < 0,001
Skale objawowe, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
Ból	-14,8 (-22,6;-7,0), p < 0,001	-12,6 (-19,0;-6,2), p < 0,001

Tabela 51. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem wieku, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Quek 2019*).

Podskala	Pacjenci < 50 lat TALA vs PCT, MD (95% CI), p	Pacjenci ≥ 50 lat TALA vs PCT, MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
GHS/QoL	6,2 (0,9; 11,5), p = 0,023	9,1 (3,3; 15,0), p = 0,002
Skale objawowe, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
Ból	-11,5 (-19,1;-3,8), p = 0,003	-12,7 (-20,2;-5,3), p < 0,001

Tabela 52. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem wcześniejszej chemioterapii, badanie *EMBRACA* (doniesienie *Quek 2019a*).

Podskala	Pacjenci z BRCA1 TALA vs PCT, MD (95% CI), p	Pacjenci z BRCA2 TALA vs PCT, MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
GHS/QoL	8,2 (3,0; 13,3), p = 0,002	8,8 (2,6; 14,9), p = 0,005
Skale objawowe, zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
Ból	bd, p < 0,001	bd, p = 0,01

5.4.8.5 Zmiana od wartości wyjściowej wyniku podskal kwestionariusza QLQ-BR23

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o zmianie od wartości wyjściowej poszczególnych skal (oceniających funkcjonowanie pacjenta oraz objawy choroby) kwestionariusza QLQ-BR23, uzyskane z publikacji *Litton 2018* oraz *Ettl 2018*. W przypadku części danych, konieczne było odczytanie wyników z wykresów zamieszczonych w publikacji *Ettl 2018*. Dodatkowo, autorzy publikacji *Litton 2020* przedstawili wyniki zmian oceny objawów ze strony raka piersi, które obliczono w ramach uaktualnionej analizy przeprowadzonej w momencie końcowej oceny OS.

Tabela 53. Zmiana od wartości wyjściowej oraz różnice wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-BR23, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

Podskala	TALA (N = 266)	PCT (N = 114)	MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne[^], zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)			
Obraz własnego ciała	3,90 (1,60; 6,30) ^{^^}	-1,29 (-5,47; 3,01)	5,23 (0,38; 10,08); p = 0,0346
Funkcjonowanie seksualne	-0,21 (-2,10; 1,82)	-2,50 (-6,06; 1,04)	2,52 (-1,70; 6,42); NS
Zadowolenie ze współżycia seksualnego	-5,20 (-9,20;-1,20) ^{^^}	-7,47 (-15,33; 0,43)	2,35 (-6,56; 11,19); NS
Ocena przyszłych perspektyw	15,30 (12,30; 18,30) ^{^^}	9,10 (3,70; 14,50) ^{^^}	6,17 (-0,04; 12,29); NS

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

Podskala	TALA (N = 266)	PCT (N = 114)	MD (95% CI), p
Skale objawowe[^], zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)			
Działania niepożądane terapii systemowej	0,13 (-1,24; 1,82)	5,10 (2,20; 7,90)^{^^}	-4,75 (-8,02;-1,57); p = 0,0033
Objawy ze strony raka piersi (analiza podstawowa)	-5,10 (-6,70;-3,50)^{^^}	-0,10 (-2,90; 2,60) ^{^^}	-4,92 (-8,02;-1,81); p = 0,0022
Objawy ze strony raka piersi (analiza uaktualniona, <i>Litton 2020</i>)	-4,9 (-6,5;-3,2)^{^^}	0,1 (-3,2; 3,5) ^{^^}	-5,00 (-8,73;-1,27)*, p = 0,087*
Objawy ze strony ramion (ang. <i>arm symptoms</i>)	-4,60 (-6,50;-2,80)^{^^}	-0,70 (-3,65; 3,21)	-4,37 (-8,43;-0,31); p = 0,0299
Dyskomfort związany z utratą włosów	-3,65 (-14,42; 7,44)	-24,50 (-46,90;-2,20)^{^^}	21,02 (-3,90; 45,78); NS

[^] dane odczytano z wykresu;

^{^^} dane przedstawiono w tekście publikacji i nie było konieczności odczytywania ich z wykresu.

W ramach oceny skal dotyczących funkcjonowania pacjenta, w grupie talazoparybu odnotowano istotną poprawę oceny obrazu własnego ciała oraz oceny przyszłych perspektyw, jednocześnie stwierdzając istotne pogorszenie zadowolenia ze współżycia seksualnego, przy braku istotnego pogorszenia funkcjonowania seksualnego. W grupie kontrolnej obserwowano liczbowe pogorszenie wyniku większości podskal, jednak nie było ono istotne statystycznie; z kolei istotną poprawę w grupie kontrolnej odnotowano w ocenie przyszłych perspektyw. W porównaniu obu grup, jedyne istotne wyniki, świadczące o istotnie większej poprawie po stronie talazoparybu, odnotowano dla skali oceniającej obraz własnego ciała: 5,23 (95% CI: 0,38; 10,08), p = 0,0346.

W ramach oceny podskal dotyczących objawów choroby, w grupie pacjentów otrzymujących talazoparyb obserwowano istotną poprawę w zakresie oceny objawów ze strony raka piersi, oraz objawów ze strony ramion. Z kolei, w grupie otrzymującej standardową chemioterapię odnotowano istotne pogorszenie wyniku skali oceniającej działania niepożądane terapii systemowej, natomiast istotną poprawę odnotowano w ocenie dyskomfortu związanego z utratą włosów. W większości ocenianych podskal, różnice pomiędzy grupami były istotne i wskazywały na istotnie większą poprawę danych objawów wśród pacjentów otrzymujących talazoparyb, w porównaniu do chorych otrzymujących leczenie kontrolne: objawów działań niepożądanych terapii systemowej: MD = -4,75 (95% CI: -8,02; -1,57), p = 0,0033, objawów ze strony raka piersi: MD = -4,92 (95% CI: -8,02; 1,81), p = 0,0022 oraz objawów ze strony ramion: MD = -4,37 (95% CI: -8,43; -0,31), p = 0,0299. W publikacji *Litton 2020*, prezentującej wyniki końcowej analizy przeżycia całkowitego podano również informacje o zmianie wyniku oceny podskali objawów ze strony raka piersi, obliczone w ramach uaktualnionej analizy: w grupie otrzymującej talazoparyb

odnotowano istotną poprawę, -4,9 (95% CI: -6,5; -3,2) punktów, w porównaniu do braku istotnych zmian w grupie kontrolnej, 0,1 (95% CI: -3,2; 3,5) – różnie były istotne i wskazywały na korzyść talazoparybu: MD = -5,00 (95% CI: -8,73; -1,27), p = 0,0087 (p = 0,009 według autorów publikacji).

W publikacji *Rugo 2020* podano dodatkowo informacje o różnicy w zmianie od wartości wyjściowej wyniku ocenianych skal pomiędzy grupą TALA oraz grupą PCT, w podgrupach chorych wyróżnionych względem statusu receptorów hormonalnych oraz receptora HER2: podgrupy HR+/HER2-, oraz podgrupy TNBC (potrójnie ujemny rak piersi). Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej. Dane odczytano z wykresu zamieszczonego w publikacji *Rugo 2020*.

Tabela 54. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy HR+/HER2- oraz TNBC, badanie *EMBRACA* (publikacja *Rugo 2020*).

Podskala	Pacjenci HR+/HER2- TALA vs PCT, MD (95% CI), p	Pacjenci TNBC TALA vs PCT, MD (95% CI), p
Skale funkcjonalne[^], zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
Obraz własnego ciała	1,46 (-4,50; 7,60), NS	13,17 (3,96; 22,29), p = 0,005
Funkcjonowanie seksualne	4,17 (-1,34; 9,68), NS	0,15 (-6,48; 6,87), NS
Zadowolenie ze współżycia seksualnego	6,87 (-5,14; 18,89), NS	-3,58 (-15,02; 8,03), NS
Ocena przyszłych perspektyw	6,87 (-1,17; 15,00), NS	6,20 (-3,83; 16,24), NS
Skale objawowe[^], zmiana wyniku od wartości wyjściowej (95% CI)		
Działania niepożądane terapii systemowej	-3,91 (-7,62; -0,29), p = 0,02	-5,03 (-11,83; 1,76), NS
Objawy ze strony raka piersi	-2,31 (-5,75; 1,21)	-8,84 (-15,14; -2,55), p = 0,006
Objawy ze strony ramion (ang. <i>arm symptoms</i>)	-0,09 (-4,61; 4,25)	-10,47 (-18,45; -2,50), p = 0,01
Dyskomfort związany z utratą włosów	33,44 (-5,01; 71,97)	5,22 (-22,51; 32,90), NS

[^] dane odczytano z wykresu.

W ocenie skal funkcjonalnych, jedyne istotne różnice, wskazujące na korzyść talazoparybu, odnotowano w podgrupie TNBC dla oceny obrazu własnego ciała – MD = 13,17 (95% CI: 3,96; 22,29), p = 0,005 i różnice te były dużo większe niż te obserwowane dla całej ocenianej populacji (MD = 5,23, p = 0,0346). W przypadku oceny pozostałych skal funkcjonalnych, w żadnej z podgrup nie odnotowano istotnych statystycznie wyników.

W całej ocenianej populacji odnotowano istotne różnice, wskazujące na korzyść talazoparybu w porównaniu do PCT, w następujących skalach oceny objawów: działania niepożądane terapii systemowej, objawy ze strony raka piersi, objawy ze strony ramion (ang. *arm symptoms*). W podgrupie chorych

z nowotworem HR+/HER2- jedyne istotne różnice odnotowano dla skali oceniającej działania niepożądane terapii systemowej i wskazywały one na korzyść talazoparybu: MD = -3,91 (95% CI: -7,62; -0,29). Z kolei w podgrupie TNBC istotne różnice odnotowano dla skali oceniającej objawy ze strony raka piersi, MD = -8,84 (95% CI: -15,14; -2,55), $p = 0,006$ oraz objawy ze strony ramion (ang. *arm symptoms*), MD = -10,47 (95% CI: -18,45; -2,50), $p = 0,01$. W obu przypadkach różnice wskazywały na korzyść talazoparybu.

5.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa w próbie *EMBRACA* prowadzono w populacji 412 chorych: 286 otrzymujących talazoparyb (TALA) oraz 126 przyjmujących chemioterapię z wyboru lekarza (PCT, ang. *physician's choice therapy*): kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę lub winorelbinę. Populację bezpieczeństwa zdefiniowano jako wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę analizowanej interwencji.

Analizę bezpieczeństwa przedstawiono w momencie wykonania końcowej analizy przeżycia wolnego od progresji choroby (analiza podstawowa, publikacja *Litton 2018*), a także w momencie przeprowadzenia końcowej analizy przeżycia całkowitego (wyniki przedstawione w publikacji *Litton 2020*). W momencie przeprowadzenia analizy podstawowej bezpieczeństwa, mediana okresu obserwacji wynosiła 11,2 miesięcy, natomiast w momencie przeprowadzenia uaktualnionej analizy mediany okresu obserwacji wynosiły odpowiednio w grupach otrzymujących talazoparyb i chemioterapię 44,9 (95% CI: 37,9; 47,0) miesięcy oraz 36,8 (95% CI: 34,3; 43,0) miesięcy.

Czas leczenia, w którym oceniano odnotowane zdarzenia niepożądane (czas TEAE), zdefiniowano jako czas od przyjęcia pierwszej dawki leku do 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki. W momencie przeprowadzenia analizy podstawowej, mediana czasu TEAE wynosiła 7,0 (zakres 0,8-36,9) miesięcy w grupie TALA oraz 4,5 (zakres 0,5-18,3) miesiąca w grupie PCT.

Wstrzymanie leczenia w celu poprawy stanu pacjentów, u których raportowano zdarzenia niepożądane, mogło trwać do 28 dni. W celu oszacowania liczby ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych, chorych obserwowano w trakcie badania, następnie co 2 miesiące przez rok od podania ostatniej dawki leku, zaś po tym czasie – co 3 miesiące.

Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji MedDRA, a stopień ich nasilenia oceniano na podstawie kryteriów CTCAE, wersji 4.03. AEs zaobserwowane w trakcie okresu leczenia (TEAE, ang. *treatment emergent adverse event*), definiowano jako zdarzenia pojawiające się lub pogarszające w okresie, w którym prowadzono ocenę zdarzeń niepożądanych (ang. *treatment emergent period*).

Ponadto, w publikacji *Rugo 2020* przedstawiono dodatkową ocenę bezpieczeństwa w podgrupach względem obecności receptorów hormonalnych oraz HER2: rak piersi HR+/HER2- oraz potrójnie ujemny rak piersi (TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*). Analizowany profil bezpieczeństwa był podobny pomiędzy podgrupami oraz był porównywalny do tego ocenianego w populacji bezpieczeństwa głównej próby klinicznej *EMBRACA*.

5.5.1 AEs ogółem

W tabeli poniżej podsumowano ogółem częstość występowania zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie badania *EMBRACA*, na podstawie pierwotnej analizy bezpieczeństwa opisanej w publikacji *Litton 2018* oraz analizy uaktualnionej przedstawionej w publikacji *Litton 2020*. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Ocena AEs ogółem, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	282/286 (98,6%)	123/126 (97,6%)	1,01 (0,98; 1,04) p = 0,5208	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5196
3-4 stopnia (publikacja <i>Litton 2020</i>)	199*/286 (69,6%)	81*/126 (64,3%)	1,08 (0,93; 1,26) p = 0,3044	0,05 (-0,05; 0,15) p = 0,2956

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowując, zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występowały często, zarówno w grupie TALA (98,6%), jak i w grupie PCT (97,6%), różnice nie były istotne statystycznie, RR = 1,01 (95%CI: 0,98; 1,04), p = 0,5208. W publikacji *Litton 2020* przedstawiono uaktualnione wyniki oceny bezpieczeństwa (analiza wykonana w momencie ostatecznej oceny OS), ale ogólna liczba chorych z przynajmniej 1 zdarzeniem niepożądanym nie uległa zmianie. Podano, że zdarzenia niepożądane ogółem w 3 lub 4 stopniu nasilenia wystąpiły u 69,6% chorych otrzymujących talazoparyb, oraz 64,3% chorych otrzymujących chemioterapię – różnice te nie były znamienne statystycznie, RR = 1,08 (95% CI: 0,93; 1,26), p = 0,3044.

5.5.2 Ciężkie (*serious*) AEs

W próbie *EMBRACA* w publikacji *Litton 2018* oraz suplementcie do publikacji *Hurvitz 2020* przedstawiono również informacje o ciężkich (*serious*) zdarzeniach niepożądanych, odnotowanych u przynajmniej 2% pacjentów w każdej z grup, a częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej. Uaktualnione

wyniki oceny bezpieczeństwa (analiza wykonana w momencie ostatecznej oceny OS, w dłuższym okresie obserwacji) przedstawiono z kolei w publikacji *Litton 2020*.

Tabela 56. Ocena AEs ciężkich, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (publikacja *Litton 2018*, suplement do publikacji *Hurvitz 2020*).

SAEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (<i>Litton 2018</i>, <i>Hurvitz 2020</i>)				
Ogółem (<i>Litton 2018</i>)	91/286 (31,8%)	37/126 (29,4%)	1,08 (0,79; 1,49) p = 0,6227	0,02 (-0,07; 0,12) p = 0,6169
3-4 stopnia (<i>Litton 2018</i>)	73/286 (25,5%)	32/126 (25,4%)	1,01 (0,70; 1,44) p = 0,9782	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9781
SAEs uznane za związane z leczeniem: (<i>Hurvitz 2020</i>)	26/286 (9,1%)	11/126 (8,7%)	1,04 (0,53; 2,04) p = 0,9061	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9054
▪ niedokrwistość	15/286 (5,2%)	0/126 (0,0%)	13,72 (0,83; 227,49) p = 0,0676	0,05 (0,02; 0,08) p = 0,0003
▪ neutropenia	3/286 (1,0%)	4/126 (3,2%)	0,33 (0,08; 1,45) p = 0,1431	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2042
Analiza uaktualniona (<i>Litton 2020</i>)				
Ogółem	101/286 (35,3%)	39/126 (31,0%)	1,14 (0,84; 1,55) p = 0,3958	0,04 (-0,05; 0,14) p = 0,3825
3-4 stopnia	81/286 (28,3%)	34/126 (27,0%)	1,05 (0,75; 1,48) p = 0,7812	0,01 (-0,08; 0,11) p = 0,7791
SAEs uznane za związane z leczeniem	30/286 (10,5%)	11/126 (8,7%)	1,20 (0,62; 2,32) p = 0,5846	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,5703

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 31,8% chorych w grupie TALA oraz 29,4% w grupie PCT, bez znamienych statystycznie różnic ($p = 0,6227$). Ciężkie zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia odnotowano u 25,5% chorych w grupie TALA oraz 25,4% pacjentów w grupie PCT – wyniki nie były istotne statystycznie ($p = 0,9782$). Odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAEs uznane za związane z leczeniem był niski, odpowiednio 9,1% i 8,7% dla chorych leczonych talazoparybem oraz dla pacjentów otrzymujących chemioterapię, różnice nie były statystycznie znamienne ($p = 0,9061$). Do najczęściej raportowanych SAEs uznanych za związane z leczeniem wśród pacjentów leczonych talazoparybem, należała niedokrwistość: 5,2% vs 0,0% w porównaniu do grupy leczonych chemioterapią. Neutropenia była odnotowywana rzadziej w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT (1,0% vs 3,2%) – w obu przypadkach różnice nie były znamienne statystycznie (odpowiednio, $p = 0,0676$ oraz $p = 0,1431$ dla zaobserwowanej niedokrwistości i neutropenii).

W uaktualnionej ocenie bezpieczeństwa potwierdzono wyniki obserwowane w ramach analizy pierwotnej i nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku pojawienia się SAE, w tym SAEs w stopniu nasilenia 3 lub 4 oraz SAEs uznanych za związane z leczeniem. Ogółem, częstość występowania SAEs wzrosła w grupie talazoparybu do 35,3%, natomiast w grupie chemioterapii do 31,0%.

5.5.3 AEs prowadzące do zgonu

Dane z badania *EMBRACA* na temat AEs prowadzących do zgonu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 57. Ocena AEs prowadzących do zgonu, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (publikacja *Hurvitz 2020*).

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Prowadzące do zgonu	6/286 (2,1%)	4/126 (3,2%)	0,66 (0,19; 2,30) p = 0,5152	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5446

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowując, odsetek AEs prowadzących do zgonu wynosił 2,1% w grupie TALA oraz 3,2% w grupie PCT, różnice nie były istotne statystycznie (p = 0,5152). W każdej z grup odnotowano po 1 przypadku zgonu, które uznano (w ocenie badaczy) za związane z leczeniem: w grupie TALA zgon w wyniku choroby zarostowej żył wątrobowych (VOD, ang. *veno-occlusive disease*), natomiast w grupie PCT – zgon w wyniku sepsy.

5.5.4 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W artykule głównym *Litton 2018* zamieszczono również informacje o zdarzeniach niepożądanych, prowadzących do zakończenia leczenia. Dodatkowo, wyniki uaktualnionej oceny bezpieczeństwa (z dłuższego okresu obserwacji) przedstawiono również w publikacji *Litton 2020*. Częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 58. Ocena AEs prowadzących do zakończenia leczenia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (publikacja *Litton 2018*).

AEs prowadzące do zakończenia leczenia	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (<i>Litton 2018</i>)	17/286 (5,9%)	11/126 (8,7%)	0,68 (0,33; 1,41) p = 0,3013	-0,03 (-0,08; 0,03) p = 0,3329
Analiza uaktualniona (<i>Litton 2020</i>)	22/286 (7,7%)	12/126 (9,5%)	0,81 (0,41; 1,58) p = 0,5330	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5486

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie leczonych talazoparybem leczenie z powodu AEs przerwało 5,9% pacjentów, natomiast w grupie przyjmujących chemioterapię – 8,7% chorych. Różnice nie były istotne statystycznie, RR = 0,68 (95%CI: 0,33; 1,41), p = 0,3013. Autorzy podali, że w przypadku ramienia talazoparybu, zakończenie leczenia z powodu niedokrwistości, neutropenii lub trombocytopenii nastąpiło odpowiednio u 0,7%, 0,3% oraz 0,3% pacjentów.

W dłuższym okresie obserwacji również nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – częstość takich zdarzeń wzrosła do 7,7% w grupie TALA oraz do 9,5% w grupie kontrolnej, ale ryzyko względne pozostało nieistotne: RR = 0,81 (95% CI: 0,41; 1,58), p = 0,5330.

5.5.5 AEs prowadzące do modyfikacji leczenia

W publikacji *Hurvitz 2020* zamieszczono dane dotyczące AEs, odnotowanych u co najmniej 5% chorych z każdej z badanych grup, które powodowały modyfikacje w leczeniu (zmniejszenie dawki lub tymczasowe wstrzymanie leczenia) – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Ocena AEs prowadzących do modyfikacji dawek leczenia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (publikacja *Hurvitz 2020*).

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	190/286 (66,4%)	75/126 (59,5%)	1,12 (0,95; 1,32) p = 0,1944	0,07 (-0,03; 0,17) p = 0,1829
Niedokrwistość [^]	111/286 (38,8%)	3/126 (2,4%)	16,30 (5,28; 50,33) p < 0,0001	0,36 (0,30; 0,43) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia [^]	65/286 (22,7%)	29/126 (23,0%)	0,99 (0,67; 1,45) p = 0,9487	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9488
Małopłytkowość [^]	49/286 (17,1%)	1/126 (0,8%)	21,59 (3,01; 154,60) p = 0,0022	0,16 (0,12; 0,21) NNH = 7 (5; 9) p < 0,0001
Leukopenia [^]	22/286 (7,7%)	6/126 (4,8%)	1,62 (0,67; 3,89) p = 0,2844	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2347
Nudności	6/286 (2,1%)	12/126 (9,5%)	0,22 (0,08; 0,57) p = 0,0020	-0,07 (-0,13; -0,02) NNT = 14 (8; 50) p = 0,0069
Biegunka	2/286 (0,7%)	10/126 (7,9%)	0,09 (0,02; 0,40) p = 0,0015	-0,07 (-0,12; -0,02) NNT = 14 (9; 42) p = 0,0032

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zespół ręka-stopa	0/286 (0,0%)	16/126 (12,7%)	0,01 (0,00; 0,22) p = 0,0026	-0,13 (-0,19; -0,07) NNT = 8 (6; 15) p < 0,0001

* - obliczone na podstawie dostępnych danych;

^ termin „niedokrwistość” obejmował zdarzenia: niedokrwistość, zmniejszenie hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu; termin „neutropenia” obejmował zdarzenia: neutropenia oraz zmniejszenie liczby neutrofilii; termin „małopłytkowość” obejmował zdarzenia: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi, termin „leukopenia” obejmował zdarzenia leukopenii lub zmniejszenia liczby białych krwinek.

Ogółem, u pacjentów leczonych talazoparybem odnotowano więcej przypadków AEs prowadzących do modyfikacji leczenia w porównaniu do grupy PCT (66,4% vs 59,5%), różnice nie były istotne statystycznie (p = 0,1944). W grupie pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu do grupy chorych leczonych chemioterapią odnotowano istotnie większe ryzyko modyfikacji leczenia w wyniku wystąpienia niedokrwistości: 38,8% vs 2,4%, RR = 16,30 (95%CI: 5,28; 50,33), p < 0,0001, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowości: 17,1% vs 0,8%, RR = 21,59 (95%CI: 3,01; 154,60), p = 0,0022, NNH = 7 (95%CI: 5; 9). Z istotnie mniejszym ryzykiem w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT raportowano modyfikacje dawek leczenia z powodu nudności (odpowiednio: 2,1% vs 9,5%), RR = 0,22 (95%CI: 0,08; 0,57), p = 0,0020, NNT = 14 (95%CI: 8; 50), biegunki (0,7% vs 7,9%), RR = 0,09 (95%CI: 0,02; 0,40), p = 0,0015, NNT = 14 (95%CI: 9; 42) oraz zespołu ręka-stopa (0,0% vs 12,7%), RR = 0,01 (95%CI: 0,00; 0,22), p = 0,0026, NNT = 8 (95%CI: 6; 15).

W suplemencie do publikacji *Litton 2018* raportowano wyniki obserwacji w rozbiciu na określone miesiące terapii, dotyczące AEs prowadzących do redukcji dawek leku lub czasowego przerwania terapii wśród pacjentów przyjmujących talazoparyb – zamieszczono je w tabeli poniżej.

Tabela 60. Ocena AEs prowadzących do modyfikacji dawek leczenia w grupie TALA, populacja bezpieczeństwa, badanie *EMBRACA* (suplement do publikacji *Litton 2018*).

	Miesiąc 1, dzień 1-31, n/N (%)	Miesiąc 2, dzień 32-61, n/N (%)	Miesiąc 3, dzień 62-92, n/N (%)	Miesiąc 4-6, dzień 93-183, n/N (%)	Miesiąc 7-12, dzień 184-365, n/N (%)	Miesiąc 12+, dzień 366+, n/N (%)
Pacjenci, u których przynajmniej raz tymczasowo przerwano leczenie	33/195 (16,9%)	63/192 (32,8%)	81/186 (43,5%)	94/168 (56,0%)	39/106 (36,8%)	16/42 (38,1%)
Pacjenci z co najmniej jednym zmniejszeniem dawki leczenia	23/195 (11,8%)	48/192 (25,0%)	69/186 (37,1%)	90/168 (53,6%)	35/106 (33,0%)	9/42 (21,4%)

U ponad połowy pacjentów przyjmujących talazoparyb w miesiącach 4-6 trzeba było dokonać modyfikacji leczenia z powodu hematologicznych AEs: 56,0% i 53,6%, odpowiednio u chorych z przynajmniej

jednokrotnym przerwaniem leczenia oraz u pacjentów z co najmniej raz zredukowaną dawką talazoparybu. W pozostałych miesiącach odsetek pacjentów z takimi AEs był niższy.

5.5.5.1 AEs prowadzące do czasowego wstrzymania leczenia

Autorzy publikacji *Hurvitz 2020* przedstawili szczegółowe informacje o zdarzeniach niepożądanych prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia – zdarzenia te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Ocena AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (publikacja *Hurvitz 2020*).

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zdarzenia hematologiczne				
Niedokrwistość [^]	105/286 (36,7%)	2/126 (1,6%)	23,13 (5,80; 92,24) p < 0,0001	0,35 (0,29; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia ^{^^}	62/286 (21,7%)	26/126 (20,6%)	1,05 (0,70; 1,58) p = 0,8123	0,01 (-0,07; 0,10) p = 0,8105
Małopłytkowość ^{^^^}	47/286 (16,4%)	1/126 (0,8%)	20,71 (2,89; 148,42) p = 0,0026	0,16 (0,11; 0,20) NNH = 7 (5; 10) p < 0,0001
Zdarzenia niehematologiczne				
Nudności	5/286 (1,7%)	8/126 (6,3%)	0,28 (0,09; 0,83) p = 0,0213	-0,05 (-0,09; 0,00) NNT = 22 (11; 1244) p = 0,0461
Zmęczenie	12/286 (4,2%)	7/126 (5,6%)	0,76 (0,30; 1,87) p = 0,5447	-0,01 (-0,06; 0,03) p = 0,5645
Wymioty	9/286 (3,1%)	3/126 (2,4%)	1,32 (0,36; 4,80) p = 0,6717	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,6535

* - obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] termin „niedokrwistość” obejmował zdarzenia: niedokrwistość, zmniejszenie hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu;

^{^^} termin „neutropenia” obejmował zdarzenia: neutropenia oraz zmniejszenie liczby neutrofilii;

^{^^^} termin „małopłytkowość” obejmował zdarzenia: małopłytkowość, zmniejszenie liczby płytek krwi.

Wśród hematologicznych zdarzeń niepożądanych, niedokrwistość oraz małopłytkowość istotnie częściej skutkowały czasowym wstrzymaniem leczenia w grupie talazoparybu, niż w grupie kontrolnej: RR = 23,13 (95% CI: 5,80; 92,24), p < 0,001, NNH = 3 (95% CI: 3; 4) oraz RR = 20,71 (2,89; 148,42), p = 0,0026, NNT = 7 (95% CI 5; 10). W przypadku konieczności wstrzymania leczenia z powodu neutropenii, nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

W przypadku niehematologicznych zdarzeń niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia, nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami dla zmęczenia oraz

wymiotów. Ryzyko wstrzymania leczenia z powodu objawów nudności było z kolei istotnie mniejsze u chorych otrzymujących talazoparyb, w porównaniu do chemioterapii: RR 0,28 (95% CI: 0,09; 0,83), $p = 0,0213$, NNT = 22 (95% CI: 11; 1244).

Dodatkowo, w publikacji *Hurvitz 2020* przedstawiono szczegóły dotyczące konieczności wstrzymania dawki TALA z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych – dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Szczegóły dotyczące konieczności wstrzymania dawki TALA z powodu AEs, badanie *EMB-RACA* (publikacja *Hurvitz 2020*).

Oceniany parametr	TALA (N = 286)
Pacjenci z ≥ 1 AEs prowadzącym do wstrzymania dawki leku, n (%):	172 (60,1%)
1 wstrzymanie	79 (27,6%)
2 wstrzymanie	42 (14,7%)
3 wstrzymanie	31 (10,8%)
>3 wstrzymanie	20 (7,0%)
Czas trwania poszczególnych wstrzymań podawania leku z powodu AEs [dni]: średnia (SD) mediana (zakres)	10,7 (8,35) 8 (1,0-50,0)
Całkowity czas trwania wstrzymania podawania leku z powodu AEs, mediana (95% CI) [dni]: średnia (SD) mediana (zakres)	21,7 (17,58) 18,5 (1,0-96,0)

Ogółem w grupie TALA konieczność wstrzymania dawki leku wystąpiła u 172 (60,1%) chorych. Najczęściej leczenie wstrzymywano tylko 1 raz (u 27,6% chorych), natomiast konieczność 2 lub 3 wstrzymań leczenia wystąpiła u odpowiednio 14,7% oraz 10,8% chorych. Wstrzymanie leczenia więcej niż 3 razy było konieczne u 7% pacjentów z grupy TALA. Średni czas trwania poszczególnych wstrzymań podawania leku wynosił 10,7 (SD: 8,35) dni (mediana 8 dni, zakres 1-50), natomiast całkowity czas trwania wstrzymania leczenia wynosił średnio 21,7 (SD: 17,58) dni (mediana 18,5 dni, zakres 1-96).

5.5.5.2 AEs prowadzące do zmniejszenia dawki otrzymywanego leku

W publikacji *Hurvitz 2020* przedstawiono informacje o zdarzeniach niepożądanych odnotowanych w okresie leczenia (TEAEs, ang. *treatment-emergent* AEs), które związane były z koniecznością zmniejszenia dawki stosowanego leczenia. Informacje odnośnie takich zdarzeń zebrano w tabeli poniżej. Autorzy

podali, że informacje o zdarzeniach niepożądanych prowadzących do wstrzymania leczenia lub zmniejszenia dawki zestawiono z rejestrami dawkowania prowadzonego w badaniu – jeśli zdarzenie niepożądane prowadziło do wstrzymania leczenia, a następnie zmniejszenia dawki leku, zostawało uznawane za zdarzenie związane z koniecznością zmniejszenia dawki leku.

Tabela 63. AEs pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs) związane z koniecznością zmniejszenia dawki leku u $\geq 2\%$ chorych, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (publikacja *Hurvitz 2020*).

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Przynajmniej 1 TEAEs związane ze zmniejszeniem dawki leku	150/286 (52,4%)	45/126 (35,7%)	1,47 (1,13; 1,90) p = 0,0036	0,17 (0,07; 0,27) NNH = 6 (4; 16) p = 0,0013
Niedokrwistość	90/286 (31,5%)	1/126 (0,8%)	39,65 (5,59; 281,39) p = 0,0002	0,31 (0,25; 0,36) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia	42/286 (14,7%)	8/126 (6,3%)	2,31 (1,12; 4,78) p = 0,0237	0,08 (0,02; 0,14) NNH = 12 (8; 42) p = 0,0057
Małopłytkowość	18/286 (6,3%)	0/126 (0,0%)	16,37 (0,99; 269,58) p = 0,0505	0,06 (0,03; 0,09) p = 0,0001
Zmniejszenie liczby płytek krwi	12/286 (4,2%)	0/126 (0,0%)	11,06 (0,66; 185,41) p = 0,0947	0,04 (0,02; 0,07) p = 0,0016
Zmniejszenie liczby neutrofilii	11/286 (3,8%)	7/126 (5,6%)	0,69 (0,27; 1,74) p = 0,4355	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4643
Leukopenia	6/286 (2,1%)	3/126 (2,4%)	0,88 (0,22; 3,47) p = 0,8563	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8597
Nudności	2/286 (0,7%)	5/126 (4,0%)	0,18 (0,03; 0,90) p = 0,0364	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0705
Wymioty	2/286 (0,7%)	3/126 (2,4%)	0,29 (0,05; 1,74) p = 0,1766	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2445
Zespół ręka-stopa	0/286 (0,0%)	13/126 (10,3%)	0,02 (0,00; 0,27) p = 0,0042	-0,10 (-0,16; -0,05) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002
Biegunka	0/286 (0,0%)	7/126 (5,6%)	0,03 (0,00; 0,51) p = 0,0156	-0,06 (-0,10; -0,01) NNT = 18 (11; 71) p = 0,0083
Ból brzucha	0/286 (0,0%)	3/126 (2,4%)	0,06 (0,00; 1,21) p = 0,0671	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1061

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, zdarzenia niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki stosowanego leku występowały zmiennie częściej wśród pacjentów leczonych talazoparybem, w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią – RR = 1,47 (95% CI: 1,13; 1,90), p = 0,0036, NNH = 6 (95% CI: 4; 16). Wśród

poszczególnych zdarzeń, istotnie częściej po stronie talazoparybu zmniejszenie dawki było konieczne z powodu niedokrwistości, RR = 39,65 (95% CI: 5,59; 281,39), p = 0,0002, NNH = 4 (95% CI: 3; 4) oraz neutropenii, RR = 2,31 (95% CI: 1,12; 4,78), p = 0,0237, NNH = 12 (95% CI: 8; 42). Z kolei niektóre zdarzenia wiązały się z istotnie mniejszym ryzykiem konieczności zmniejszenia dawki stosowanego leku po stronie talazoparybu – dotyczyło to nudności, RR = 0,18 (0,03; 0,90), p = 0,0364, zespołu ręka-stop, RR = 0,02 (95% CI: 0,00; 0,27), p = 0,0042, NNT = 10 (95% CI: 7; 21) oraz biegunki: RR = 0,03 (95% CI: 0,00; 0,51), p = 0,0156, NNT = 18 (95% CI: 11; 71).

Autorzy badania podsumowali również oddzielnie informacje odnośnie zmniejszenia dawki leku z powodu AEs dla ramienia talazoparybu (w przypadku tej oceny, nie weryfikowano zdarzeń z rejestrem dawkowania, stąd ogólna liczba chorych ze zdarzeniem prowadzącym do zmniejszenia dawki talazoparybu różni się o 1 pacjenta w stosunku do tabeli przedstawionej powyżej) – dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 64. Szczegóły dotyczące konieczności zmniejszenia dawki TALA z powodu AEs, badanie *EMB-RACA* (publikacja *Hurvitz 2020*).

Oceniany parametr	TALA (N = 286)
Pacjenci z ≥ 1 AEs prowadzącym do zmniejszenia dawki leku, n (%):	149 (52,1%)
1 zmniejszenie	70 (24,5%)
2 zmniejszenia	58 (20,3%)
3 zmniejszenia	20 (7,0%)
Czas do pierwszego zmniejszenia dawki leku z powodu AEs, mediana (95% CI) [tygodnie]	19,3 (17,1; 30,9)

Ogółem, zmniejszenia dawkowania z powodu AEs było konieczne u 149 (52,1%) chorych otrzymujących talazoparyb, przy czym najczęściej dokonywano 1 zmniejszenia (u 24,5% chorych), lub 2 zmniejszeń (20,3%) – konieczność trzykrotnego zmniejszenia dawki występowała rzadko (7,0% chorych). Jeden pacjent miał > 3 zmniejszenia dawki leku, z uwagi na dostępność talazoparybu w dawce 0,1 mg. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki leku z powodu AEs wynosiła 19,3 tygodni (95% CI: 17,1; 30,9).

Autorzy badania (publikacja *Hurvitz 2020*) przedstawili również dodatkową analizę, w której oszacowano możliwy wpływ zmniejszenia dawki leku na wynik oceny PFS. Wyniki wskazywały na trend, w którym PFS był nieco mniej korzystny dla pacjentów, u których konieczne było zmniejszenie dawki względem tych, u których zmniejszenie nie było wymagane, ale nie były znamienne statystycznie: HR = 1,344 (95% CI:

0,988; 1,827), $p = 0,0597$ w modelu uwzględniającym jedynie zmniejszenie dawki, oraz $HR = 1,118$ (95% CI: 0,815; 1,533), $p = 0,4905$ w modelu uwzględniającym zmniejszenie dawki oraz dodatkowe czynniki. Autorzy zaznaczają, że z tych wyników nie da się wywnioskować, czy zmniejszenie dawki samo w sobie ma niekorzystny wpływ na PFS, czy też konieczność zmniejszenia dawki jest czynnikiem predykcyjnym niekorzystnego PFS. Autorzy dodatkowo stwierdzili, że może istnieć zależność względem wyjściowej aktywności LDH ($HR = 1,035$ [95% CI: 1,021; 1,049], $p < 0,0001$) oraz czasu od diagnozy choroby ($HR = 1,582$ [95% CI: 1,175; 2,132], $p = 0,0025$, czas < 12 miesięcy vs ≥ 12 miesięcy).

5.5.5.3 Podsumowanie modyfikacji dawek leków doustnych w uaktualnionej analizie bezpieczeństwa

W publikacji *Litton 2020* przedstawiono również informacje dotyczące modyfikacji dawek stosowanych leków doustnych (talazoparyb oraz kapecytabina) w wyniku pojawienia się zdarzeń niepożądanych. Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Modyfikacja dawki stosowanego leczenia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (*Litton 2020*).

Oceniany parametr	TALA (N = 286)	Kapecytabina (N = 55)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zmniejszenie dawek z uwagi na AEs				
Przynajmniej jedno zmniejszenie dawki z powodu AEs, n (%)	152 (53,1%)	28 (50,9%)	1,04 (0,79; 1,38) $p = 0,7645$	0,02 (-0,12; 0,17) $p = 0,7610$
Czas do pierwszego zmniejszenia dawki leku z powodu AEs, mediana (95% CI) [tygodnie]^	19,3 (17,1; 30,9)	9,3 (6,4; 75,1)	-	-
Liczba zmniejszenia dawek z uwagi na AEs, n (%)				
1	68 (23,8%)	13 (23,6%)	1,01 (0,60; 1,69) $p = 0,9822$	0,00 (-0,12; 0,12) $p = 0,9822$
2	60 (21,0%)	12 (21,8%)	0,96 (0,56; 1,66) $p = 0,8885$	-0,01 (-0,13; 0,11) $p = 0,8900$
3	22 (7,7%)	3 (5,5%)	1,41 (0,44; 4,55) $p = 0,5651$	0,02 (-0,05; 0,09) $p = 0,5158$
>3	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0,98 (0,05; 20,05) $p = 0,9872$	0,01 (-0,02; 0,03) $p = 0,6101$
Czasowe wstrzymanie leczenia z uwagi na AEs				
Przynajmniej jedno czasowe wstrzymanie leczenia z powodu AEs, n (%)^^	179 (62,6%)	19 (34,5%)	1,81 (1,25; 2,64) $p = 0,0019$	0,28 (0,14; 0,42) NNH = 4 (3; 8) $p < 0,0001$

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Oceniany parametr	TALA (N = 286)	Kapecytabina (N = 55)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Całkowity czas wstrzymania leczenia z powodu AEs, mediana (zakres) [dni]	19 (1-96)	18 (2-38)	-	-
Liczba przypadków czasowego wstrzymania leczenia z uwagi na AEs, n (%)				
1	76 (26,6%)	9 (16,4%)	1,62 (0,87; 3,04) p = 0,1301	0,10 (-0,01; 0,21) p = 0,0698
2	45 (15,7%)	7 (12,7%)	1,24 (0,59; 2,60) p = 0,5754	0,03 (-0,07; 0,13) p = 0,5462
3	29 (10,1%)	2 (3,6%)	2,79 (0,69; 11,35) p = 0,1521	0,07 (0,00; 0,13) p = 0,0354
>3	29 (10,1%)	1 (1,8%)	5,58 (0,78; 40,09) p = 0,0877	0,08 (0,03; 0,13) p = 0,0010
Liczba pacjentów z określonym dawkowaniem po modyfikacji leczenia^{^^^}, n (%)				
0,75 mg/dzień	149 (52,1%)	-	-	-
0,50 mg/dzień	85 (29,7%)	-	-	-
0,25 mg/dzień	24 (8,4%)	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] czas od daty podania pierwszej dawki do pierwszego przypadku zmniejszenia dawki leku < 1 mg, pacjenci bez zmniejszenia dawki byli cenzorowani w momencie otrzymania ostatniej dawki leku lub odcięcia danych;

^{^^} wstrzymanie leczenia zdefiniowano jako okres z dawką 0 mg ocenianego leku;

^{^^^} kategorie nie wykluczające się.

Ogółem, w badaniu *EMBRACA* przynajmniej jedno zmniejszenie dawki leków doustnych (talazoparybu lub w grupie kontrolnej, kapecytabiny) było konieczne u 53,1% chorych z grupy talazoparybu, oraz u 50,9% chorych z grupy kontrolnej – różnice te nie były znamienne statystycznie. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki leku z powodu AEs była jednak dłuższa w grupie chorych otrzymujących talazoparyb: 19,3 (95% CI: 17,1; 30,9) tygodni vs 9,3 (95% CI: 6,4; 75,1) tygodni. Z kolei, czasowe wstrzymanie leczenia było istotnie częściej konieczne w przypadku talazoparybu: 62,6% vs 34,5% vs 34,5%, RR = 1,81 (95% CI: 2,25; 2,64), p = 0,0019, NNH = 4 (95% CI: 3; 8).

5.5.6 AEs hematologiczne

Badacze przedstawili dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych (każdy termin hematologicznych zdarzeń niepożądanych to preferowany termin według klasyfikacji MedDRA i obejmował różne poszczególne jednostki obejmowane wspólnym terminem) w dowolnym stopniu nasilenia – wyniki zamieszczono w tabeli poniżej.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Tabela 66. Ocena AEs hematologicznych dowolnego stopnia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Ogółem	194/286 (67,8%)	63/126 (50,0%)	1,36 (1,12; 1,64) p = 0,0018	0,18 (0,08; 0,28) NNH = 6 (4; 14) p = 0,0007
Niedokrwistość	151/286 (52,8%)	23/126 (18,3%)	2,89 (1,97; 4,25) p < 0,0001	0,35 (0,26; 0,43) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia	99/286 (34,6%)	54/126 (42,9%)	0,81 (0,62; 1,04) p = 0,1033	-0,08 (-0,18; 0,02) p = 0,1150
Małopłytkowość	77/286 (26,9%)	9/126 (7,1%)	3,77 (1,95; 7,28) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001
Leukopenia	49/286 (17,1%)	17/126 (13,5%)	1,27 (0,76; 2,12) p = 0,3589	0,04 (-0,04; 0,11) p = 0,3344
Limfopenia	21/286 (7,3%)	4/126 (3,2%)	2,31 (0,81; 6,60) p = 0,1170	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0576
Gorączka neutropeniczna	1/286 (0,3%)	1/126 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074
Analiza uaktualniona (publikacja <i>Litton 2020</i>)				
Ogółem zdarzenia hematologiczne	201/286 (70,3%)	65/126 (51,6%)	1,36 (1,13; 1,64) p = 0,0011	0,19 (0,08; 0,29) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0003
Ogółem zdarzenia hematologiczne w obrębie zbiorczych kategorii	200/286 (69,9%)	64/126 (50,8%)	1,38 (1,14; 1,66) p = 0,0009	0,19 (0,09; 0,29) NNH = 6 (4; 12) p = 0,0002
Niedokrwistość	157/286 (54,9%)	24/126 (19,0%)	2,88 (1,98; 4,19) p < 0,0001	0,36 (0,27; 0,45) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia	103/286 (36,0%)	54/126 (42,9%)	0,84 (0,65; 1,08) p = 0,1795	-0,07 (-0,17; 0,03) p = 0,1919
Małopłytkowość	81/286 (28,3%)	10/126 (7,9%)	3,57 (1,91; 6,65) p < 0,0001	0,20 (0,13; 0,27) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Leukopenia	55/286 (19,2%)	17/126 (13,5%)	1,43 (0,86; 2,35) p = 0,1663	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1344
Limfopenia	23/286 (8,0%)	4/126 (3,2%)	2,53 (0,89; 7,17) p = 0,0801	0,05 (0,00; 0,09) p = 0,0299
Gorączka neutropeniczna	1/286 (0,3%)	1/126 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, hematologiczne zdarzenia niepożądane w dowolnym stopniu nasilenia występowały częściej w grupie TALA w porównaniu do PCT (67,8% vs 50,0%) z istotną statystycznie różnicą, RR = 1,36 (95% CI: 1,12; 1,64), p = 0,0018, NNH = 6 (95%CI: 4; 14). Z poszczególnych hematologicznych AEs, występujących istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią, odnotowano niedokrwistość (52,8% vs 18,3%), RR = 2,89 (95%CI: 1,97; 4,25), p < 0,0001, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość (26,9% vs 7,1%), RR = 3,77 (95%CI: 1,95; 7,28), p < 0,0001, NNH = 6 (95%CI: 4; 8). Uaktualnione wyniki oceny bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji, przedstawione w publikacji *Litton 2020* świadczyły jedynie o niewielkim wzroście częstości zdarzeń, proporcjonalnym w każdej z analizowanych grup, w konsekwencji nie zmieniając wnioskowania odnośnie hematologicznych zdarzeń niepożądanych.

Badacze przedstawili wyniki dotyczące poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych 1 stopnia – przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 67. Ocena AEs hematologicznych 1 stopnia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Ogółem	8/286 (2,8%)	5/126 (4,0%)	0,70 (0,24; 2,11) p = 0,5323	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5570
Niedokrwistość	10/286 (3,5%)	8/126 (6,3%)	0,55 (0,22; 1,36) p = 0,1967	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2402
Neutropenia	5/286 (1,7%)	2/126 (1,6%)	1,10 (0,22; 5,60) p = 0,9073	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9056
Małopłytkowość	14/286 (4,9%)	3/126 (2,4%)	2,06 (0,60; 7,03) p = 0,2505	0,03 (-0,01; 0,06) p = 0,1773
Leukopenia	6/286 (2,1%)	1/126 (0,8%)	2,64 (0,32; 21,73) p = 0,3658	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2604
Limfopenia	4/286 (1,4%)	1/126 (0,8%)	1,76 (0,20; 15,61) p = 0,6107	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,5653
Gorączka neutropeniczna	0/286 (0,0%)	0/126 (0,0%)	-	-

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów, u których raportowano hematologiczne AEs w 1 stopniu nasilenia, był niski w obu grupach, a różnice nie były znamienne statystycznie.

Autorzy podali również dane dotyczące hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 2 stopniu nasilenia. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 68. Ocena AEs hematologicznych 2 stopnia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Ogółem	29/286 (10,1%)	10/126 (7,9%)	1,28 (0,64; 2,54) p = 0,4849	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,4623
Niedokrwistość	29/286 (10,1%)	9/126 (7,1%)	1,42 (0,69; 2,91) p = 0,3388	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3025
Neutropenia	34/286 (11,9%)	8/126 (6,3%)	1,87 (0,89; 3,93) p = 0,0972	0,06 (0,00; 0,11) p = 0,0557
Małopłytkowość	21/286 (7,3%)	4/126 (3,2%)	2,31 (0,81; 6,60) p = 0,1170	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0576
Leukopenia	24/286 (8,4%)	5/126 (4,0%)	2,11 (0,83; 5,42) p = 0,1186	0,04 (0,00; 0,09) p = 0,0642
Limfopenia	8/286 (2,8%)	2/126 (1,6%)	1,76 (0,38; 8,18) p = 0,4695	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4136
Gorączka neutropeniczna	0/286 (0,0%)	0/126 (0,0%)	-	-

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Hematologiczne AEs 2 stopnia były odnotowywane częściej wśród chorych otrzymujących talazoparyb w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią, jednak różnice nie były istotne statystycznie.

W suplemencie do artykułu *Litton 2018* oraz w publikacji *Litton 2020* raportowano też informacje dotyczące poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Ocena AEs hematologicznych 3 stopnia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Ogółem	140/286 (49,0%)	29/126 (23,0%)	2,13 (1,51; 2,99) p < 0,0001	0,26 (0,17; 0,35) NNH = 4 (3; 7) p < 0,0001
Niedokrwistość	110/286 (38,5%)	5/126 (4,0%)	9,69 (4,06; 23,17) p < 0,0001	0,34 (0,28; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia	51/286 (17,8%)	25/126 (19,8%)	0,90 (0,58; 1,38) p = 0,6267	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6334
Małopłytkowość	32/286 (11,2%)	2/126 (1,6%)	7,05 (1,72; 28,96) p = 0,0068	0,10 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Leukopenia	18/286 (6,3%)	8/126 (6,3%)	0,99 (0,44; 2,22) p = 0,9830	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9830
Limfopenia	9/286 (3,1%)	0/126 (0,0%)	8,41 (0,49; 143,35) p = 0,1412	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0084
Gorączka neutropeniczna	0/286 (0,0%)	0/126 (0,0%)	-	-
Analiza uaktualniona (publikacja <i>Litton 2020</i>)				
Ogółem	142/286 (49,7%)	29/126 (23,0%)	2,16 (1,54; 3,03) p < 0,0001	0,27 (0,17; 0,36) NNH = 4 (3; 6) p < 0,0001
Niedokrwistość	113/286 (39,5%)	5/126 (4,0%)	9,96 (4,17; 23,79) p < 0,0001	0,36 (0,29; 0,42) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Neutropenia	53/286 (18,5%)	25/126 (19,8%)	0,93 (0,61; 1,43) p = 0,7538	-0,01 (-0,10; 0,07) p = 0,7569
Małopłytkowość	32/286 (11,2%)	2/126 (1,6%)	7,05 (1,72; 28,96) p = 0,0068	0,10 (0,05; 0,14) NNH = 11 (8; 19) p < 0,0001
Leukopenia	19/286 (6,6%)	8/126 (6,3%)	1,05 (0,47; 2,33) p = 0,9115	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9108
Limfopenia	11/286 (3,8%)	0/126 (0,0%)	10,18 (0,60; 171,38) p = 0,1073	0,04 (0,01; 0,06) p = 0,0027
Gorączka neutropeniczna	0/286 (0,0%)	0/126 (0,0%)	-	-

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano co najmniej jedno hematologiczne AEs 3 stopnia był znacznie wyższy w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT (49,0% vs 23,0%), RR = 2,13 (95%CI: 1,51; 2,99), p < 0,0001, NNH = 4 (95%CI: 3; 7). Spośród wymienionych w tabeli zdarzeń, istotnie częściej w grupie pacjentów leczonych talazoparybem w porównaniu do chorych przyjmujących chemioterapię, raportowano niedokrwistość (38,5% vs 4,0%), RR = 9,69 (95%CI: 4,06; 23,17), p < 0,0001, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość (11,2% vs 1,6%), RR = 7,05 (95%CI: 1,72; 28,96), p = 0,0068, NNH = 11 (95%CI: 8; 19). W ramach uaktualnionej analizy nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach oceny bezpieczeństwa i wnioskowanie o ryzyku wystąpienia poszczególnych rozpatrywanych zdarzeń nie uległo zmianie, a uzyskane wyniki były bardzo zbliżone.

W suplemencie do publikacji *Litton 2018*, oraz w publikacji *Litton 2020* przedstawiono także dane odnośnie poszczególnych hematologicznych zdarzeń niepożądanych w 4 stopniu nasilenia – zostały one przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 70. Ocena AEs hematologicznych 4 stopnia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Ogółem	17/286 (5,9%)	19/126 (15,1%)	0,39 (0,21; 0,73) p = 0,0032	-0,09 (-0,16; -0,02) NNT = 11 (7; 44) p = 0,0087
Niedokrwistość	2/286 (0,7%)	1/126 (0,8%)	0,88 (0,08; 9,63) p = 0,9174	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9193
Neutropenia	9/286 (3,1%)	19/126 (15,1%)	0,21 (0,10; 0,45) p < 0,0001	-0,12 (-0,19; -0,05) NNT = 9 (6; 19) p = 0,0004
Małopłytkowość	10/286 (3,5%)	0/126 (0,0%)	9,29 (0,55; 157,36) p = 0,1225	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0048
Leukopenia	1/286 (0,3%)	3/126 (2,4%)	0,15 (0,02; 1,40) p = 0,0952	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1475
Limfopenia	0/286 (0,0%)	1/126 (0,8%)	0,15 (0,01; 3,60) p = 0,2402	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4226
Gorączka neutropeniczna	1/286 (0,3%)	1/126 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074
Analiza uaktualniona (publikacja <i>Litton 2020</i>)				
Ogółem	19/286 (6,6%)	19/126 (15,1%)	0,44 (0,24; 0,80) p = 0,0075	-0,08 (-0,15; -0,02) NNH = 12 (7; 65) p = 0,0163
Niedokrwistość	2/286 (0,7%)	1/126 (0,8%)	0,88 (0,08; 9,63) p = 0,9174	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9193
Neutropenia	11/286 (3,8%)	19/126 (15,1%)	0,26 (0,13; 0,52) p = 0,0002	-0,11 (-0,18; -0,05) NNT = 9 (6; 22) p = 0,0009
Małopłytkowość	10/286 (3,5%)	0/126 (0,0%)	9,29 (0,55; 157,36) p = 0,1225	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0048
Leukopenia	2/286 (0,7%)	3/126 (2,4%)	0,29 (0,05; 1,74) p = 0,1766	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2445
Limfopenia	0/286 (0,0%)	1/126 (0,8%)	0,15 (0,01; 3,60) p = 0,2402	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4226
Gorączka neutropeniczna	1/286 (0,3%)	1/126 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, hematologiczne zdarzenia niepożądane 4 stopnia występowały znacznie rzadziej w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT (5,9% vs 15,1%), RR = 0,39 (95%CI: 0,21; 0,73), p = 0,0032, NNT = 11 (95%CI: 7; 44). Spośród wymienionych w powyższej tabeli AEs jako zdarzenie występujące istotnie rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu do chorych leczonych

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

chemioterapią, wyszczególniono neutropenię (3,1% vs 15,1%), RR = 0,21 (95%CI: 0,10; 0,45), $p < 0,0001$, NNT = 9 (95%CI: 6; 19). W ramach uaktualnionej analizy (publikacja *Litton 2020*) nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach oceny bezpieczeństwa i wnioskowanie o ryzyku wystąpienia poszczególnych rozpatrywanych zdarzeń nie uległo zmianie, a uzyskane wyniki były bardzo zbliżone.

W celu dodatkowego porównania w niniejszym raporcie zestawiono i zsumowano wyniki dla hematologicznych zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia – przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 71. Ocena AEs hematologicznych 3-4 stopnia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (suplement do publikacji *Litton 2018*).

AEs	TALA, n/N (%)*	PCT, n/N (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Ogółem	157/286 (54,9%)	48/126 (38,1%)	1,44 (1,13; 1,84) $p = 0,0036$	0,17 (0,07; 0,27) NNH = 6 (4; 16) $p = 0,0013$
Niedokrwistość	112/286 (39,2%)	6/126 (4,8%)	8,22 (3,72; 18,20) $p < 0,0001$	0,34 (0,28; 0,41) NNH = 3 (3; 4) $p < 0,0001$
Neutropenia	60/286 (21,0%)	44/126 (34,9%)	0,60 (0,43; 0,83) $p = 0,0023$	-0,14 (-0,24; -0,04) NNT = 8 (5; 23) $p = 0,0043$
Małopłytkowość	42/286 (14,7%)	2/126 (1,6%)	9,25 (2,27; 37,63) $p = 0,0019$	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 12) $p < 0,0001$
Leukopenia	19/286 (6,6%)	11/126 (8,7%)	0,76 (0,37; 1,55) $p = 0,4523$	-0,02 (-0,08; 0,04) $p = 0,4739$
Limfopenia	9/286 (3,1%)	1/126 (0,8%)	3,97 (0,51; 30,96) $p = 0,1890$	0,02 (0,00; 0,05) $p = 0,0703$
Gorączka neutropeniczna	1/286 (0,3%)	1/126 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) $p = 0,5610$	0,00 (-0,02; 0,01) $p = 0,6074$
Analiza uaktualniona (publikacja <i>Litton 2020</i>)				
Ogółem	161/286 (56,3%)	48/126 (38,1%)	1,48 (1,16; 1,89) $p = 0,0018$	0,18 (0,08; 0,28) NNH = 6 (4; 13) $p = 0,0005$
Niedokrwistość	115/286 (40,2%)	6/126 (4,8%)	8,44 (3,82; 18,67) $p < 0,0001$	0,35 (0,29; 0,42) NNH = 3 (3; 4) $p < 0,0001$
Neutropenia	64/286 (22,4%)	44/126 (34,9%)	0,64 (0,46; 0,88) $p = 0,0067$	-0,13 (-0,22; -0,03) NNT = 8 (5; 35) $p = 0,0106$

AEs	TALA, n/N (%)*	PCT, n/N (%)*	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Małopłytkowość	42/286 (14,7%)	2/126 (1,6%)	9,25 (2,27; 37,63) p = 0,0019	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Leukopenia	21/286 (7,3%)	11/126 (8,7%)	0,84 (0,42; 1,69) p = 0,6273	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6381
Limfopenia	11/286 (3,8%)	1/126 (0,8%)	4,85 (0,63; 37,13) p = 0,1288	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0275
Gorączka neutropeniczna	1/286 (0,3%)	1/126 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowując, hematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia występowały częściej w grupie TALA w porównaniu do PCT (54,9% vs 38,1%) ze znamioną statystycznie różnicą, RR = 1,44 (95%CI: 1,13; 1,84), p = 0,0036, NNH = 6 (95%CI: 4; 16). Z poszczególnych hematologicznych AEs, występujących istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią, odnotowano niedokrwistość (39,2% vs 4,8%), RR = 8,22 (95%CI: 3,72; 18,20), p < 0,0001, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość (14,7% vs 1,6%), RR = 9,25 (95%CI: 2,27; 37,63), p = 0,0019, NNH = 8 (95%CI: 6; 12). Znamienne rzadziej w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT występowała neutropenia (21,0% vs 34,9%), RR = 0,60 (95%CI: 0,43; 0,83), p = 0,0023, NNT = 8 (95%CI: 5; 23). W ramach uaktualnionej analizy (publikacja *Litton 2020*) nie stwierdzono istotnych zmian w wynikach oceny bezpieczeństwa i wnioskuje o ryzyku wystąpienia poszczególnych rozpatrywanych zdarzeń nie uległo zmianie, a uzyskane wyniki były bardzo zbliżone.

Pierwsze hematologiczne AEs pojawiały się w ciągu pierwszych 16 tygodni terapii talazoparybem. Mediany czasu od przyjęcia pierwszej dawki badanej interwencji do wystąpienia hematologicznych AEs ≥ 3 stopnia wynosiły: 83 (zakres 13-961) dni dla niedokrwistości, 50 (zakres 1-947) dni dla neutropenii, oraz 36 (11-370) dni dla małopłytkowości (*Hurvitz 2020*). Badacze raportowali, że wszystkie wymienione AEs z czasem ustąpiły – ryzyko niedokrwistości początkowo rosło szybciej w trakcie badania niż ryzyko neutropenii lub trombocytopenii, ale generalnie wzrost ryzyka wystąpienia tych trzech zdarzeń niepożądanych stabilizował się w okolicach 25 tygodnia leczenia.

Ogółem, niedokrwistość oraz trombocytopenia (bez względu na stopień nasilenia) utrzymywały się krócej w grupie chorych otrzymujących talazoparyb, niż w grupie chorych leczonych PCT: mediana czasu trwania niedokrwistości wyniosła 21 vs 29 dni, natomiast trombocytopenii 15 vs 24 dni. W przypadku neutropenii, czas jej trwania był nieco dłuższy u chorych otrzymujących talazoparyb: 12 vs 8 dni.

Mediany czasu trwania niedokrwistości oraz neutropenii w stopniu nasilenia 3-4 były porównywalne w obu rozpatrywanych ramionach (około 7 dni), ale trombocytopenia 3-4 stopnia nasilenia utrzymywała się wyraźnie krócej w grupie otrzymującej talazoparyb: mediana 8 vs 18 dni.

W suplemencie do publikacji *Hurvitz 2020* raportowano hematologiczne zdarzenia niepożądane, odnotowane w trakcie leczenia (TEAEs), które wystąpiły u pacjentów w danym czasie, odpowiednio od początku badania oraz ≥ 6 , ≥ 12 , ≥ 18 i ≥ 24 miesięcy po rozpoczęciu badania – dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 72. Ocena poszczególnych hematologicznych TEAEs dowolnego stopnia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (suplement do publikacji *Hurvitz 2020*).

TEAEs	Czas trwania terapii [miesiące]				
	≥ 0	≥ 6	≥ 12	≥ 18	≥ 24
Niedokrwistość¹					
TALA, n/N (%)	151/286 (52,8%)	85/146 (58,2%)	31/53 (58,5%)	19/30 (63,3%)	11/14 (78,6%)
PCT, n/N (%)	23/126 (18,3%)	7/29 (24,1%)	0/6 (0,0%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)
Neutropenia²					
TALA, n/N (%)	99/286 (34,6%)	53/146 (36,6%)	23/53 (43,4%)	17/30 (56,7%)	7/14 (50,0%)
PCT, n/N (%)	54/126 (42,9%)	14/29 (48,3%)	1/6 (16,7%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)
Małopłytkowość³					
TALA, n/N (%)	77/286 (26,9%)	38/146 (26,0%)	16/53 (30,2%)	7/30 (23,3%)	4/14 (28,6%)
PCT, n/N (%)	9/126 (7,1%)	2/29 (6,9%)	0/6 (0,0%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)

1 – Pojęcie „niedokrwistość” obejmuje odnotowane zdarzenia niedokrwistości, obniżonego poziomu hemoglobiny oraz obniżonego hematokrytu;

2 – Pojęcie „neutropenia” obejmuje zdarzenia neutropenii oraz obniżonej liczby neutrofilii;

3 – Pojęcie „małopłytkowość” obejmuje odnotowane zdarzenia małopłytkowości oraz obniżonej liczby płytek krwi.

5.5.6.1 Ocena hematologicznych parametrów laboratoryjnych

W próbie klinicznej *EMBRACA* w publikacji *Hurvitz 2020* przedstawiono osobno dane dotyczące wyróżnionych kategorii odnośnie wyników badań laboratoryjnych oceniających parametry hematologiczne:

- stężenia hemoglobiny: $\geq 9,0$ g/dl w trakcie całego okresu leczenia, przynajmniej jedno zdarzenie spadku stężenia hemoglobiny do zakresu $8,0$ g/dl – $< 9,0$ g/dl oraz spadek do stężenia $< 8,0$ g/dl przynajmniej raz w trakcie leczenia,

- liczby neutrofilii: $\geq 1500 \times 10^6/l$ w trakcie całego okresu leczenia, co najmniej jedno zdarzenie spadku liczby neutrofilii do zakresu $1000 \times 10^6/l - < 1500 \times 10^6/l$ oraz zmniejszenie liczby neutrofilii do $< 1000 \times 10^6/l$ przynajmniej raz w trakcie leczenia,
- liczby płytek krwi: $\geq 75 \times 10^9/l$ w trakcie całego okresu leczenia, przynajmniej jedno zdarzenie zmniejszenia liczby płytek krwi do zakresu $50 \times 10^9/l - < 75 \times 10^9/l$ oraz zmniejszenie do liczby $< 50 \times 10^9/l$ przynajmniej raz w trakcie leczenia.

Badacze raportowali również mediany czasu, który upłynął od odnotowania spadku wyniku oceny danego parametru do momentu jego powrotu do wartości wyjściowej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Ocena zdarzeń hematologicznych zaistniałych w trakcie leczenia, TALA vs PCT, badanie EM-BRACA (publikacja Hurvitz 2020).

Kategorie wyniku oceny parametrów hematologicznych	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Stężenie hemoglobiny				
$\geq 9,0$ g/dl w trakcie całego okresu leczenia	150/286 (52,4%)	107/126 (84,9%)	0,62 (0,54; 0,71) p < 0,0001	-0,32 (-0,41; -0,24) NNH = 4 (3; 5) p < 0,0001
8,0 g/dl – < 9,0 g/dl przynajmniej raz w trakcie leczenia	24/286 (8,4%)	8/126 (6,3%)	1,32 (0,61; 2,86) p = 0,4790	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4530
< 8,0 g/dl przynajmniej raz w trakcie leczenia	111/286 (38,8%)	8/126 (6,3%)	6,11 (3,08; 12,14) p < 0,0001	0,32 (0,25; 0,40) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001
Czas do ponownego wzrostu stężenia hemoglobiny od < 8,0 g/dl do $\geq 9,0$ g/dl, mediana (zakres) [dni]	8 (2-47)	8 (7-115)	-	-
Liczba neutrofilii				
$\geq 1500 \times 10^6/l$ w trakcie całego okresu leczenia	132/286 (46,2%)	49/126 (38,9%)	1,19 (0,92; 1,53) p = 0,1831	0,07 (-0,03; 0,18) p = 0,1663
$1000 \times 10^6/l - < 1500 \times 10^6/l$ przynajmniej raz w trakcie leczenia	93/286 (32,5%)	26/126 (20,6%)	1,58 (1,08; 2,31) p = 0,0193	0,12 (0,03; 0,21) NNH = 9 (5; 34) p = 0,0090
< $1000 \times 10^6/l$ przynajmniej raz w trakcie leczenia	60/286 (21,0%)	48/126 (38,1%)	0,55 (0,40; 0,76) p = 0,0002	-0,17 (-0,27; -0,07) NNT = 6 (4; 14) p = 0,0005
Czas do ponownego wzrostu liczby neutrofilii od < $1000 \times 10^6/l$ do $\geq 1500 \times 10^6/l$, mediana (zakres) [dni]	9 (1-32)	9 (2-57)	-	-

Kategorie wyniku oceny parametrów hematologicznych	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Liczba płytek krwi				
≥ 75 x 10 ⁹ /l w trakcie całego okresu leczenia	209/286 (73,1%)	117/126 (92,9%)	0,79 (0,72; 0,86) p < 0,0001	-0,20 (-0,27; -0,13) NNH = 6 (4; 8) p < 0,0001
50 x 10 ⁹ /l – < 75 x 10 ⁹ /l przynajmniej raz w trakcie leczenia	34/286 (11,9%)	4/126 (3,2%)	3,74 (1,36; 10,33) p = 0,0108	0,09 (0,04; 0,14) NNH = 12 (8; 26) p = 0,0004
< 50 x 10 ⁹ /l przynajmniej raz w trakcie leczenia	42/286 (14,7%)	2/126 (1,6%)	9,25 (2,27; 37,63) p = 0,0019	0,13 (0,08; 0,18) NNH = 8 (6; 12) p < 0,0001
Czas do ponownego wzrostu liczby płytek krwi od < 50 x 10 ⁹ /l do ≥ 75 x 10 ⁹ /l, mediana (zakres) [dni]	9 (5-21)	bd. ¹	-	-

* - obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 – mediana czasu dla ponownego wzrostu liczby płytek krwi z < 50 x 10⁹/l do ≥ 75 x 10⁹/l nie została osiągnięta.

Stężenie hemoglobiny ≥ 9,0 g/dl w trakcie całego okresu leczenia utrzymywało się u 52,4% pacjentów z grupy TALA oraz 84,9% chorych z grupy PCT, a różnice były znamienne statystycznie, RR = 0,62 (95%CI: 0,54; 0,71), p < 0,0001, NNH = 4 (95%CI: 3; 5) – oznacza to, że prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie pacjentów, mających odpowiednio wysoki poziom hemoglobiny, było niższe u chorych leczonych talazoparybem w porównaniu do pacjentów przyjmujących chemioterapię. W przypadku liczby neutrofilii, poziom ≥ 1500 x 10⁶/l przez cały okres leczenia odnotowano u 46,2% chorych otrzymujących talazoparyb oraz u 38,9% pacjentów przyjmujących chemioterapię, różnice nie były znamienne statystycznie (p = 0,1831). Poziom liczby płytek krwi ≥ 75 x 10⁹/l w trakcie całego okresu leczenia raportowano u 73,1% chorych w grupie TALA oraz 92,9% w grupie PCT – różnice były istotne statystycznie, RR = 0,79 (95%CI: 0,72; 0,86), p < 0,0001, NNH = 6 (95%CI: 4; 8), co oznacza, że prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie pacjentów z odpowiednio dobrą liczbą płytek było mniejsze w grupie chorych przyjmujących talazoparyb w porównaniu do pacjentów leczonych chemioterapią.

Pacjenci w grupie TALA mieli ponad 6-krotnie wyższe prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie, w której przynajmniej raz odnotowano najniższe parametry w odniesieniu do stężenia hemoglobiny: < 8 g/dl (38,8% vs 6,3%, odpowiednio dla grup TALA i PCT), różnice były istotne statystycznie, RR = 6,11 (95%CI: 3,08; 12,14), p < 0,0001, NNH = 4 (95%CI: 3; 4). Ponadto, wśród pacjentów leczonych talazoparybem istniało ponad 9-krotnie istotnie wyższe ryzyko wystąpienia spadku liczby płytek krwi poniżej 50 x 10⁹/l (14,7% vs 1,6%, odpowiednio dla grup TALA i PCT), RR = 9,25 (95%CI: 2,27; 37,63), p = 0,0019, NNH = 8 (95%CI: 6; 12). Jednakże, w grupie TALA raportowano istotnie niższe ryzyko wystąpienia spadku

stężenia neutrofilii poniżej $1000 \times 10^6/l$ (21,0% vs 38,1%, odpowiednio dla grup TALA i PCT), RR = 0,55 (95%CI: 0,40; 0,76), p = 0,0002, NNT = 6 (95%CI: 4; 14).

Mediany czasu, który upłynął do ponownego wzrostu badanych parametrów był podobny w przypadku stężenia hemoglobiny oraz liczby neutrofilii: 8 (zakres 2-47) dni vs 8 (zakres 7-115) dni oraz 9 (zakres 1-32) dni vs 9 (zakres 2-57) dni, odpowiednio dla grup TALA i PCT. W odniesieniu do liczby płytek krwi, mediana czasu potrzebnego do wzrostu tego parametru do wartości wyjściowej nie została osiągnięta w grupie PCT, w związku z czym nie można było dokonać porównania median pomiędzy grupami.

5.5.7 AEs niehematologiczne

W suplemencie do artykułu *Litton 2018* (analiza pierwotna) oraz w publikacji *Litton 2020* (analiza uaktualniona) autorzy przedstawili dane dotyczące najczęściej odnotowywanych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia, które odnotowano u pacjentów w obu grupach – częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 74. Ocena niehematologicznych AEs dowolnego stopnia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Ogółem	282/286 (98,6%)	123/126 (97,6%)	1,01 (0,98; 1,04) p = 0,5208	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5196
Zmęczenie	144/286 (50,3%)	54/126 (42,9%)	1,17 (0,93; 1,48) p = 0,1737	0,07 (-0,03; 0,18) p = 0,1581
Nudności	139/286 (48,6%)	59/126 (46,8%)	1,04 (0,83; 1,29) p = 0,7413	0,02 (-0,09; 0,12) p = 0,7394
Bóle głowy	93/286 (32,5%)	28/126 (22,2%)	1,46 (1,01; 2,11) p = 0,0420	0,10 (0,01; 0,19) NNH = 10 (6; 82) p = 0,0260
Łysienie	72/286 (25,2%)	35/126 (27,8%)	0,91 (0,64; 1,28) p = 0,5764	-0,03 (-0,12; 0,07) p = 0,5832
Wymioty	71/286 (24,8%)	29/126 (23,0%)	1,08 (0,74; 1,57) p = 0,6945	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6901
Biegunka	63/286 (22,0%)	33/126 (26,2%)	0,84 (0,58; 1,21) p = 0,3531	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,3676
Zaparcia	63/286 (22,0%)	27/126 (21,4%)	1,03 (0,69; 1,53) p = 0,8922	0,01 (-0,08; 0,09) p = 0,8917
Zmniejszone łaknienie	61/286 (21,3%)	28/126 (22,2%)	0,96 (0,65; 1,43) p = 0,8387	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8400

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból pleców	60/286 (21,0%)	20/126 (15,9%)	1,32 (0,83; 2,09) p = 0,2353	0,05 (-0,03; 0,13) p = 0,2073
Duszności	50/286 (17,5%)	19/126 (15,1%)	1,16 (0,71; 1,88) p = 0,5500	0,02 (-0,05; 0,10) p = 0,5377
Zespół ręka-stopa	4/286 (1,4%)	28/126 (22,2%)	0,06 (0,02; 0,18) p < 0,0001	-0,21 (-0,28; -0,13) NNT = 5 (4; 8) p < 0,0001
Płyn w jamie opłucnej	6/286 (2,1%)	11/126 (8,7%)	0,24 (0,09; 0,64) p = 0,0041	-0,07 (-0,12; -0,01) NNT = 16 (9; 70) p = 0,0124
Analiza uaktualniona (publikacja Litton 2020)				
Zmęczenie	147/286 (51,4%)	54/126 (42,9%)	1,20 (0,95; 1,51) p = 0,1230	0,09 (-0,02; 0,19) p = 0,1076
Nudności	142/286 (49,7%)	60/126 (47,6%)	1,04 (0,84; 1,30) p = 0,7062	0,02 (-0,08; 0,13) p = 0,7038
Bóle głowy	97/286 (33,9%)	29/126 (23,0%)	1,47 (1,03; 2,11) p = 0,0338	0,11 (0,02; 0,20) NNH = 10 (5; 58) p = 0,0198
Łysienie	78/286 (27,3%)	35/126 (27,8%)	0,98 (0,70; 1,38) p = 0,9156	-0,01 (-0,10; 0,09) p = 0,9159
Wymioty	76/286 (26,6%)	30/126 (23,8%)	1,12 (0,77; 1,61) p = 0,5575	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5485
Biegunka	67/286 (23,4%)	34/126 (27,0%)	0,87 (0,61; 1,24) p = 0,4357	-0,04 (-0,13; 0,06) p = 0,4472
Zaparcia	67/286 (23,4%)	28/126 (22,2%)	1,05 (0,72; 1,55) p = 0,7898	0,01 (-0,08; 0,10) p = 0,7876
Zmniejszone łaknienie	62/286 (21,7%)	28/126 (22,2%)	0,98 (0,66; 1,45) p = 0,9019	-0,01 (-0,09; 0,08) p = 0,9024
Ból pleców	67/286 (23,4%)	20/126 (15,9%)	1,48 (0,94; 2,32) p = 0,0924	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0659
Duszności	53/286 (18,5%)	19/126 (15,1%)	1,23 (0,76; 1,99) p = 0,4003	0,03 (-0,04; 0,11) p = 0,3797
Zespół ręka-stopa	4/286 (1,4%)	28/126 (22,2%)	0,06 (0,02; 0,18) p < 0,0001	-0,21 (-0,28; -0,13) NNH = 5 (4; 8) p < 0,0001
Płyn w jamie opłucnej	6/286 (2,1%)	11/126 (8,7%)	0,24 (0,09; 0,64) p = 0,0041	-0,07 (-0,12; -0,01) NNH = 16 (9; 70) p = 0,0124
Kaszel	65/286 (22,7%)	20/126 (15,9%)	1,43 (0,91; 2,26) p = 0,1223	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0939
Zatorowość płucna	9/286 (3,1%)	1/126 (0,8%)	3,97 (0,51; 30,96) p = 0,1890	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0703

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie pierwotnej większości ocenianych AEs dowolnego stopnia nie stwierdzano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (TALA vs PCT). Jedynie w przypadku bólu głowy odnotowano znamienne statystycznie różnice, wskazujące na zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzenia wśród pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię (32,5% vs 22,2%), RR = 1,46 (95%CI: 1,01; 2,11), p = 0,0420, NNH = 10 (95%CI: 6; 82). Istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia po stronie TALA zauważono w przypadku wystąpienia zespołu ręka-stopa (1,4% vs 22,2%), RR = 0,06 (95%CI: 0,02; 0,18), p < 0,0001, NNT = 5 (95%CI: 4; 8) oraz pojawienia się płynu w jamie opłucnej (2,1% vs 8,7%), RR = 0,24 (95%CI: 0,09; 0,64), p = 0,0041, NNT = 16 (95%CI: 9; 70). W analizie uaktualnionej obserwowano bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa, z istotnie częściej występującym bólem głowy oraz istotnie rzadziej występującymi zdarzeniami zespołu ręka-stopa oraz przypadkami pojawienia się płynu w jamie opłucnej.

W suplemencie do publikacji *Litton 2018* oraz w publikacji *Litton 2020* badacze opisali też wyniki odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, występujących w 1 stopniu nasilenia – podsumowano je w tabeli poniżej.

Tabela 75. Ocena poszczególnych niehematologicznych AEs 1 stopnia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Zmęczenie	84/286 (29,4%)	33/126 (26,2%)	1,12 (0,80; 1,58) p = 0,5136	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5035
Nudności	97/286 (33,9%)	34/126 (27,0%)	1,26 (0,90; 1,75) p = 0,1740	0,07 (-0,03; 0,16) p = 0,1525
Bóle głowy	66/286 (23,1%)	20/126 (15,9%)	1,45 (0,92; 2,29) p = 0,1064	0,07 (-0,01; 0,15) p = 0,0789
Łysienie	65/286 (22,7%)	25/126 (19,8%)	1,15 (0,76; 1,73) p = 0,5171	0,03 (-0,06; 0,11) p = 0,5052
Wymioty	45/286 (15,7%)	14/126 (11,1%)	1,42 (0,81; 2,48) p = 0,2250	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1905
Biegunka	50/286 (17,5%)	14/126 (11,1%)	1,57 (0,90; 2,74) p = 0,1090	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0759
Zaparcia	44/286 (15,4%)	16/126 (12,7%)	1,21 (0,71; 2,06) p = 0,4799	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4622
Zmniejszone tężnienie	44/286 (15,4%)	19/126 (15,1%)	1,02 (0,62; 1,67) p = 0,9368	0,00 (-0,07; 0,08) p = 0,9366

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból pleców	36/286 (12,6%)	12/126 (9,5%)	1,32 (0,71; 2,45) p = 0,3770	0,03 (-0,03; 0,09) p = 0,3487
Duszności	28/286 (9,8%)	12/126 (9,5%)	1,03 (0,54; 1,96) p = 0,9330	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9326
Zespół ręka-stopa	3/286 (1,0%)	12/126 (9,5%)	0,11 (0,03; 0,38) p = 0,0005	-0,08 (-0,14; -0,03) NNT = 12 (8; 32) p = 0,0016
Płyn w jamie opłucnej	0/286 (0,0%)	1/126 (0,8%)	0,15 (0,01; 3,60) p = 0,2402	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4226
Analiza uaktualniona (publikacja Litton 2020)				
Zmęczenie	81/286 (28,3%)	32/126 (25,4%)	1,12 (0,78; 1,58) p = 0,5433	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5342
Nudności	98/286 (34,3%)	34/126 (27,0%)	1,27 (0,91; 1,76) p = 0,1547	0,07 (-0,02; 0,17) p = 0,1332
Bóle głowy	68/286 (23,8%)	20/126 (15,9%)	1,50 (0,95; 2,35) p = 0,0800	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0548
Łysienie	69/286 (24,1%)	25/126 (19,8%)	1,22 (0,81; 1,83) p = 0,3461	0,04 (-0,04; 0,13) p = 0,3259
Wymioty	47/286 (16,4%)	15/126 (11,9%)	1,38 (0,80; 2,37) p = 0,2438	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2113
Biegunka	50/286 (17,5%)	14/126 (11,1%)	1,57 (0,90; 2,74) p = 0,1090	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0759
Zaparcia	45/286 (15,7%)	16/126 (12,7%)	1,24 (0,73; 2,11) p = 0,4285	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4075
Zmniejszone łaknienie	45/286 (15,7%)	19/126 (15,1%)	1,04 (0,64; 1,71) p = 0,8659	0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8648
Ból pleców	39/286 (13,6%)	12/126 (9,5%)	1,43 (0,78; 2,64) p = 0,2504	0,04 (-0,02; 0,11) p = 0,2141
Duszności	29/286 (10,1%)	12/126 (9,5%)	1,06 (0,56; 2,02) p = 0,8476	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8457
Zespół ręka-stopa	3/286 (1,0%)	11/126 (8,7%)	0,12 (0,03; 0,42) p = 0,0010	-0,08 (-0,13; -0,03) NNH = 14 (8; 39) p = 0,0030
Płyn w jamie opłucnej	0/286 (0,0%)	1/126 (0,8%)	0,15 (0,01; 3,60) p = 0,2402	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4226
Kaszel	44/286 (15,4%)	17/126 (13,5%)	1,14 (0,68; 1,92) p = 0,6201	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,6106
Zatorowość płucna	0/286 (0,0%)	0/126 (0,0%)	0,44 (0,01; 22,18) p = 0,6831	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

W ramach podstawowej analizy, istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia w grupie otrzymującej talazoparyb w porównaniu do grupy przyjmującej chemioterapię odnotowano jedynie w przypadku zespołu ręka-stopa (1,0% vs 9,5%, odpowiednio dla grup TALA i PCT), RR = 0,11 (95%CI: 0,03; 0,38), p = 0,0005, NNT = 12 (95%CI: 8; 32). Odnośnie pozostałych zdarzeń niepożądanych 1 stopnia, nie zauważono istotnych różnic pomiędzy grupami. Badacze nie zgłosili oceny niehematologicznych zdarzeń 1 stopnia ogółem. Podobne wyniki odnotowano w ramach uaktualnionej analizy, opisanej w publikacji *Litton 2020* – w większości przypadków odnotowano brak istotnych zdarzeń niepożądanych, jedynie zespół ręka-stopa występował istotnie rzadziej po zastosowaniu talazoparybu, a wielkość efektu była zbliżona do tego obserwowanego w analizie podstawowej.

W suplemencie do artykułu głównego *Litton 2018* oraz w publikacji *Litton 2020* zawarto także dane, dotyczące najczęściej odnotowywanych zdarzeń niepożądanych w 2 stopniu nasilenia – wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 76. Ocena poszczególnych niehematologicznych AEs 2 stopnia, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Zmęczenie	55/286 (19,2%)	17/126 (13,5%)	1,43 (0,86; 2,35) p = 0,1663	0,06 (-0,02; 0,13) p = 0,1344
Zmęczenie i astenia (<i>Hurvitz 2020</i>)	69*/286 (24,1%)	20*/126 (15,9%)	1,52 (0,97; 2,39) p = 0,0691	0,08 (0,00; 0,16) p = 0,0453
Nudności	41/286 (14,3%)	23/126 (18,3%)	0,79 (0,49; 1,25) p = 0,3091	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3294
Bóle głowy	22/286 (7,7%)	7/126 (5,6%)	1,38 (0,61; 3,16) p = 0,4391	0,02 (-0,03; 0,07) p = 0,4072
Łysienie	7/286 (2,4%)	10/126 (7,9%)	0,31 (0,12; 0,79) p = 0,0145	-0,05 (-0,11; 0,00) NNT = 19 (10; 227) p = 0,0331
Wymioty	19/286 (6,6%)	13/126 (10,3%)	0,64 (0,33; 1,26) p = 0,2002	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,2335
Biegunka	11/286 (3,8%)	12/126 (9,5%)	0,40 (0,18; 0,89) p = 0,0246	-0,06 (-0,11; 0,00) NNT = 18 (9; 1130) p = 0,0465
Zaparcia	18/286 (6,3%)	11/126 (8,7%)	0,72 (0,35; 1,48) p = 0,3732	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,4001
Zmniejszone łaknienie	16/286 (5,6%)	8/126 (6,3%)	0,88 (0,39; 2,01) p = 0,7629	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7683

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból pleców	17/286 (5,9%)	6/126 (4,8%)	1,25 (0,50; 3,09) p = 0,6317	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,6159
Duszności	15/286 (5,2%)	4/126 (3,2%)	1,65 (0,56; 4,88) p = 0,3635	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,3111
Zespół ręka-stopa	0/286 (0,0%)	13/126 (10,3%)	0,02 (0,00; 0,27) p = 0,0042	-0,10 (-0,16; -0,05) NNT = 10 (7; 21) p = 0,0002
Płyn w jamie opłucnej	1/286 (0,3%)	5/126 (4,0%)	0,09 (0,01; 0,75) p = 0,0259	-0,04 (-0,07; 0,00) NNT = 28 (15; 704) p = 0,0413
Analiza uaktualniona (publikacja Litton 2020)				
Zmęczenie	59/286 (20,6%)	18/126 (14,3%)	1,44 (0,89; 2,34) p = 0,1370	0,06 (-0,01; 0,14) p = 0,1065
Nudności	43/286 (15,0%)	24/126 (19,0%)	0,79 (0,50; 1,24) p = 0,3064	-0,04 (-0,12; 0,04) p = 0,3262
Bóle głowy	24/286 (8,4%)	7/126 (5,6%)	1,51 (0,67; 3,41) p = 0,3215	0,03 (-0,02; 0,08) p = 0,2786
Łysienie	9/286 (3,1%)	10/126 (7,9%)	0,40 (0,17; 0,95) p = 0,0384	-0,05 (-0,10; 0,00) NNH = 21 (11; 290) p = 0,0675
Wymioty	22/286 (7,7%)	12/126 (9,5%)	0,81 (0,41; 1,58) p = 0,5330	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5486
Biegunka	15/286 (5,2%)	13/126 (10,3%)	0,51 (0,25; 1,04) p = 0,0627	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,0923
Zaparcia	21/286 (7,3%)	12/126 (9,5%)	0,77 (0,39; 1,52) p = 0,4518	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,4725
Zmniejszone tętnienie	16/286 (5,6%)	8/126 (6,3%)	0,88 (0,39; 2,01) p = 0,7629	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7683
Ból pleców	21/286 (7,3%)	6/126 (4,8%)	1,54 (0,64; 3,73) p = 0,3363	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2912
Duszności	17/286 (5,9%)	4/126 (3,2%)	1,87 (0,64; 5,45) p = 0,2501	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1865
Zespół ręka-stopa	0/286 (0,0%)	13/126 (10,3%)	0,02 (0,00; 0,27) p = 0,0042	-0,10 (-0,16; -0,05) NNH = 10 (7; 21) p = 0,0002
Płyn w jamie opłucnej	1/286 (0,3%)	5/126 (4,0%)	0,09 (0,01; 0,75) p = 0,0259	-0,04 (-0,07; 0,00) NNH = 28 (15; 704) p = 0,0413
Kaszel	19/286 (6,6%)	3/126 (2,4%)	2,79 (0,84; 9,26) p = 0,0936	0,04 (0,00; 0,08) p = 0,0334
Zatorowość płucna	0/286 (0,0%)	0/126 (0,0%)	-	-

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowując wyniki analizy podstawowej, większość raportowanych AEs 2 stopnia nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami (TALA vs PCT). Wyjątek stanowiły odpowiednio: łysienie (2,4% vs 7,9), RR = 0,31 (95%CI: 0,12; 0,79), p = 0,0145, NNT = 19 (95%CI: 10; 227), biegunka (3,8% vs 9,5%), RR = 0,40 (95%CI: 0,18; 0,89), p = 0,0246, NNT = 18 (95%CI: 9; 1130), zespół ręka-stopa (0,0% vs 10,3%), RR = 0,02 (95%CI: 0,00; 0,27), p = 0,0042, NNT = 10 (95%CI: 7; 21) oraz płyn w jamie opłucnej (0,3% vs 4,0%), RR = 0,09 (95%CI: 0,01; 0,75), p = 0,0259, NNT = 28 (95%CI: 15; 704), przy których różnice wskazujące na zmniejszenie ryzyka wystąpienia tych zdarzeń wśród chorych przyjmujących talazoparyb w porównaniu do pacjentów otrzymujących chemioterapię były statystycznie istotne. Badacze nie zgłosili oceny niehematologicznych zdarzeń 2 stopnia ogółem. W uaktualnionej analizie (*Litton 2020*) obserwowano bardzo zbliżony profil bezpieczeństwa – jedyną różnicę odnotowano w ryzyku wystąpienia biegunki, gdzie poprzednio istotne różnice nie osiągnęły progu znamienności w uaktualnionej ocenie.

W suplemencie do artykułu *Litton 2018* oraz w publikacji *Litton 2020* odnaleziono dane dotyczące poszczególnych niehematologicznych zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Ocena poszczególnych niehematologicznych AEs 3-4 stopnia, TALA vs PCT, badanie *EMB-RACA*.

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Analiza pierwotna (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>)				
Ogółem	91/286 (31,8%)	48/126 (38,1%)	0,84 (0,63; 1,10) p = 0,2073	-0,06 (-0,16; 0,04) p = 0,2210
Zmęczenie	5/286 (1,7%)	4/126 (3,2%)	0,55 (0,15; 2,02) p = 0,3677	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4133
Nudności	1/286 (0,3%)	2/126 (1,6%)	0,22 (0,02; 2,41) p = 0,2150	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2888
Bóle głowy	5/286 (1,7%)	1/126 (0,8%)	2,20 (0,26; 18,66) p = 0,4688	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3885
Wymioty	7/286 (2,4%)	2/126 (1,6%)	1,54 (0,32; 7,32) p = 0,5858	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5503
Biegunka	2/286 (0,7%)	7/126 (5,6%)	0,13 (0,03; 0,60) p = 0,0091	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT = 21 (12; 135) p = 0,0207
Zaparcia	1/286 (0,3%)	0/126 (0,0%)	1,33 (0,05; 32,37) p = 0,8620	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6174
Zmniejszone łaknienie	1/286 (0,3%)	1/126 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074

AEs	TALA, n/N (%)	PCT, n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ból pleców	7/286 (2,4%)	2/126 (1,6%)	1,54 (0,32; 7,32) p = 0,5858	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5503
Duszności	7/286 (2,4%)	3/126 (2,4%)	1,03 (0,27; 3,91) p = 0,9677	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9675
Zespół ręka-stopa	1/286 (0,3%)	3/126 (2,4%)	0,15 (0,02; 1,40) p = 0,0952	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1475
Płyn w jamie opłucnej	5/286 (1,7%)	5/126 (4,0%)	0,44 (0,13; 1,49) p = 0,1885	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2436
Analiza uaktualniona (publikacja Litton 2020)				
Zmęczenie	7/286 (2,4%)	4/126 (3,2%)	0,77 (0,23; 2,59) p = 0,6737	-0,01 (-0,04; 0,03) p = 0,6878
Nudności	1/286 (0,3%)	2/126 (1,6%)	0,22 (0,02; 2,41) p = 0,2150	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2888
Bóle głowy	5/286 (1,7%)	2/126 (1,6%)	1,10 (0,22; 5,60) p = 0,9073	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9056
Łysienie	0/286 (0,0%)	0/126 (0,0%)	0,44 (0,01; 22,18) p = 0,6831	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Wymioty	7/286 (2,4%)	3/126 (2,4%)	1,03 (0,27; 3,91) p = 0,9677	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9675
Biegunka	2/286 (0,7%)	7/126 (5,6%)	0,13 (0,03; 0,60) p = 0,0091	-0,05 (-0,09; -0,01) NNT= 21 (12; 135) p = 0,0207
Zaparcia	1/286 (0,3%)	0/126 (0,0%)	1,33 (0,05; 32,37) p = 0,8620	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6174
Zmniejszone łaknienie	1/286 (0,3%)	1/126 (0,8%)	0,44 (0,03; 6,99) p = 0,5610	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6074
Ból pleców	7/286 (2,4%)	2/126 (1,6%)	1,54 (0,32; 7,32) p = 0,5858	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5503
Duszności	7/286 (2,4%)	3/126 (2,4%)	1,03 (0,27; 3,91) p = 0,9677	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9675
Zespół ręka-stopa	1/286 (0,3%)	4/126 (3,2%)	0,11 (0,01; 0,98) p = 0,0475	-0,03 (-0,06; 0,00) p = 0,0775
Płyn w jamie opłucnej	5/286 (1,7%)	5/126 (4,0%)	0,44 (0,13; 1,49) p = 0,1885	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2436
Kaszel	2/286 (0,7%)	0/126 (0,0%)	2,21 (0,11; 45,76) p = 0,6074	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3705
Zatorowość płucna	9/286 (3,1%)	1/126 (0,8%)	3,97 (0,51; 30,96) p = 0,1890	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0703

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

W analizie podstawowej, w grupie pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu do grupy chorych leczonych chemioterapią odnotowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki w 3-4 stopniu

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

nasilenia (0,7% vs 5,6%, odpowiednio dla grup TALA i PCT), RR = 0,13 (95%CI: 0,03; 0,60), p = 0,0091, NNT = 21 (95%CI: 12; 135). Odnośnie pozostałych niehematologicznych AEs w 3-4 stopniu nasilenia nie odnotowano znamienych statystycznie różnic. Warto wspomnieć, że pomimo rozpatrywania kategorii zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia, nie odnotowano zdarzeń w 4 stopniu nasilenia. Podobnie było w uaktualnionej analizie (*Litton 2020*) – większość przedstawionych zdarzeń niepożądanych wystąpiła w 3 stopniu nasilenia, a jedynymi przypadkami zdarzeń niepożądanych o 4 stopniu nasilenia były 2 przypadki zatorowości płucnej w grupie talazoparybu. Wyniki uaktualnionej analizy były bardzo zbliżone do wyników analizy pierwotnej, przy czym zaobserwowano dodatkowo istotność statystyczną w ocenie ryzyka wystąpienia zespołu ręka-stopa – RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,98), p = 0,0475.

W ramach analizy podstawowej, ryzyko wystąpienia niehematologicznych AEs bez względu na stopień nasilenia (nudności, wymioty, zmęczenie, łysienie) ogółem wzrastało w pierwszych 4 tygodniach leczenia talazoparybem, i ulegało stabilizacji po 50 tygodniu terapii. Mediana (zakres) czasu od pierwszej dawki talazoparybu do pojawienia się epizodu danego AEs w stopniu nasilenia 2 wyniosła 54 (1-540) dni dla zmęczenia, 30 (1-681) dni dla nudności, oraz 46 (2-308) dni dla wymiotów. Łysienie występowało nieco szybciej u pacjentów otrzymujących PCT, niż u chorych otrzymujących talazoparyb (szczytowe ryzyko w 3 tygodniu vs 5 tygodniu), ale w większości przypadków było zdarzeniem 1 stopnia nasilenia. W przypadku talazoparybu, zmęczenie (bez względu na stopień nasilenia) występowało najczęściej w początkowych cyklach leczenia (około 13% chorych), i dotyczyło ≤ 6% chorych w tygodniach 5-24. Podobny trend obserwowano dla zdarzeń nudności oraz wymiotów.

W analizie podstawowej, w przypadku niektórych niehematologicznych AEs, czas ich utrzymywania się był wyższy w grupie talazoparybu niż PCT: wymioty w stopniu 2-4 utrzymywały się przez czas o medianie 6 dni po stronie talazoparybu (n = 26), w porównaniu do mediany 3 dni po stronie PCT (n = 15), podobnie zmęczenie/astenia 2-4 stopnia nasilenia: mediany 35 vs 22 dni (n = 78 vs n = 26).

W suplemencie do publikacji *Hurvitz 2020* raportowano niehematologiczne TEAEs, które wystąpiły u chorych w danym czasie, odpowiednio od początku badania oraz ≥ 6, ≥12, ≥18 i ≥24 miesięcy po rozpoczęciu badania – dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Ocena poszczególnych niehematologicznych TEAEs dowolnego stopnia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (suplement do publikacji *Hurvitz 2020*).

TEAEs	Czas trwania terapii [miesiące]				
	≥0	≥6	≥12	≥18	≥24
Ogółem					
TALA, n (%)	265/286 (92,7%)	139/146 (95,2%)	53/53 (100,0%)	30/30 (100,0%)	14/14 (100,0%)
PCT, n (%)	107/126 (84,9%)	26/29 (89,7%)	4/6 (66,7%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)
Łysienie					
TALA, n (%)	72/286 (25,2%)	47/146 (32,2%)	22/53 (41,5%)	16/30 (53,3%)	7/14 (50,0%)
PCT, n (%)	35/126 (27,8%)	12/29 (41,4%)	2/6 (33,3%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)
Zmęczenie¹					
TALA, n (%)	178/286 (62,2%)	99/146 (67,8%)	42/53 (79,2%)	23/30 (76,7%)	11/14 (78,6%)
PCT, n (%)	63/126 (50,0%)	14/29 (48,3%)	4/6 (66,7%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)
Nudności					
TALA, n (%)	139/286 (48,6%)	71/146 (48,6%)	27/53 (50,9%)	14/30 (46,7%)	6/14 (42,9%)
PCT, n (%)	59/126 (46,8%)	16/29 (55,2%)	3/6 (50,0%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)
Wymioty					
TALA, n (%)	71/286 (24,8%)	41/146 (28,1%)	16/53 (30,2%)	9/30 (30,0%)	4/14 (28,6%)
PCT, n (%)	29/126 (23,0%)	7/29 (24,1%)	1/6 (16,7%)	0/0 (0,0%)	0/0 (0,0%)

1 – Pojęcie „zmęczenie” obejmuje odnotowane zdarzenia zmęczenia oraz astenii.

5.5.8 AEs specjalnego zainteresowania

W suplemencie do artykułu *Hurvitz 2020* przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń specjalnego zainteresowania (*special interest*).

Badacze zidentyfikowali przypadki chorych, u których wyniki laboratoryjne wskazywały na możliwość spełnienia kryteriów prawa Hy (ang. *Hy's law*). Według prawa Hy, w przypadku zwiększenia poziomu ALT/AST powyżej 3-krotnej górnej granicy normy (GGN) z niemożliwych do ustalenia przyczyn, przy jednoczesnym wzroście poziomu bilirubiny powyżej 2x GGN, podczas terapii danym lekiem pojawia się wysokie ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby wywołanego lekiem (DILI, ang. *drug-induced liver injury*).

Przeprowadzono analizę poziomów wyjściowych wymienionych wyżej parametrów pod kątem wystąpienia tego prawa – wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 79. Ocena zdarzeń specjalnego zainteresowania, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie EMBRACA (suplement do publikacji Hurvitz 2020).

Parametr	TALA, n (%*)	PCT, n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Poziom wyjściowy ALT ¹ lub AST ² ≥3× GGN ³ przed rozpoczęciem badania	9/286 (3,1%)	5/126 (4,0%)	0,79 (0,27; 2,32) p = 0,6718	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6846
Poziom ALT lub AST ≥3× GGN	17/286 (5,9%)	13/126 (10,3%)	0,58 (0,29; 1,15) p = 0,1178	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1515
Poziom ALT lub AST >5× GGN	6/286 (2,1%)	5/126 (4,0%)	0,53 (0,16; 1,70) p = 0,2849	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,3336
Wzrost poziomu AST/ALT ≥3 × GGN, poziom bilirubiny >2× GGN w okresie 14 dni po rozpoczęciu badania	5/286 (1,7%)	1/126 (0,8%)	2,20 (0,26; 18,66) p = 0,4688	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3885

* - obliczono na podstawie dostępnych danych;

1 – ALT – aminotransferaza alaninowa;

2 – AST – aminotransferaza asparaginianowa;

3 – GGN – górna granica normy.

Ogółem, odsetek pacjentów, u których odnotowano spadek poszczególnych parametrów był niewielki, a różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Badacze bez przedstawienia uzasadnienia podali odsetek chorych dla poziomu wyjściowego ALT/AST względem populacji bezpieczeństwa, natomiast odsetek dla poziomu parametrów w trakcie leczenia – względem tych, którzy przerwali leczenie. W celu ujednoczenia danych w niniejszym raporcie, przeliczono odsetek pacjentów dla wszystkich wyszczególnionych parametrów względem populacji bezpieczeństwa. Nie zaobserwowano znacznych różnic pomiędzy poziomem wyjściowym badanych parametrów a ich poziomem w trakcie leczenia. W żadnym z analizowanych przypadków nie spełniono kryteriów prawa Hy.

Badacze skupili się dodatkowo na monitorowaniu stanu pacjentów w celu oceny ryzyka wystąpienia ostrej białaczki szpikowej (AML, ang. *acute myeloid leukemia*). W dniu odcięcia danych (15 września 2017 r.) w grupie chorych przyjmujących talazoparyb nie odnotowano przypadków ostrej białaczki szpikowej, natomiast w grupie leczonych chemioterapią raportowano 1 takie zdarzenie. U dwóch pacjentów w grupie TALA odnotowano natomiast pancytopenię, czyli brak prawidłowych parametrów komórek krwi (erytrocytów, leukocytów i płytek krwi). Objawami pancytopenii jest tzw. triada NZS (Niedokrwistość, Zakażenie i Skaza Krwotoczna), i jednocześnie są to objawy, na podstawie których podejrzewa się wystąpienie AML. W grupie PCT nie odnotowano pancytopenii u żadnego z pacjentów.

W próbie klinicznej *EMBRACA* raportowano informacje dotyczące hepatotoksyczności – dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Ocena hepatotoksyczności, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (publikacja *Litton 2018*).

	TALA, n*/N (%)	PCT, N*/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
≥ 1 AEs związane z hepatotoksycznością	26/286 (9,1%)	25/126 (19,8%)	0,46 (0,28; 0,76) p = 0,0026	-0,11 (-0,18; -0,03) NNT = 10 (6; 33) p = 0,0063

* - obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, odsetek pacjentów, u których odnotowano toksyczne działanie na wątrobę, był niski. W trakcie stosowania przypisanej terapii w grupie TALA odnotowano mniej pacjentów z AEs związanymi z hepatotoksycznością w porównaniu do grupy PCT (9,1% vs 19,8%). Różnice były istotne statystycznie, RR = 0,46 (95%CI: 0,28; 0,76), p = 0,0026, NNT = 10 (95%CI: 6; 33).

Dodatkowo, raportowano także pojawienie się płynu w jamie opłucnej u 2,1% chorych w grupie TALA oraz 8,7% w grupie PCT, u których wcześniej stwierdzono wystąpienie zespołu ręka-stop (22,2% vs 1,4% odpowiednio w grupach TALA oraz PCT). Wyniki dotyczące pacjentów z zespołem ręka-stop opisano dokładniej w niniejszym raporcie, w AEs niehematologicznych.

5.5.9 Zużycie zasobów medycznych

5.5.9.1 Zużycie dodatkowego leczenia

W publikacji *Hurvitz 2020* przedstawiono informacje o zużyciu dodatkowego leczenia (ang. *supportive care medications, SCM*), w szczególności prezentując leczenie dotyczące niedokrwistości. Informacje o wykorzystaniu leczenia związanego z niedokrwistością przez pacjentów podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 81. Użycie dodatkowego leczenia stosowanego w niedokrwistości, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (*Hurvitz 2020*).

Oceniany parametr	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Populacja bezpieczeństwa				
N	286	126	-	-
Liczba pacjentów z niedokrwistością, n (%)	151 (52,8%)	23 (18,3%)	2,89 (1,97; 4,25) p < 0,0001	0,35 (0,26; 0,43) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001

Oceniany parametr	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Liczba pacjentów z ≥ 1 przetoczeniem PRBC, n (%)	109 (38,1%)	7 (5,6%)	6,86 (3,29; 14,31) p < 0,0001	0,33 (0,26; 0,39) NNH = 4 (3; 4) p < 0,0001
Populacja bezpieczeństwa, chorzy z niedokrwistością				
N	151	23	-	-
Liczba pacjentów otrzymujących \geq SCM w ramach leczenia niedokrwistości [^] , n (%)	59 (39,1%)	9 (39,1%)	1,00 (0,58; 1,73) p = 0,9958	0,00 (-0,21; 0,21) p = 0,9958
Preparaty żelaza, n (%)	25 (16,6%)	6 (26,1%)	0,63 (0,29; 1,38) p = 0,2505	-0,10 (-0,28; 0,09) p = 0,3230
Inne preparaty przeciwanemiczne, n (%)	25 (16,6%)	3 (13%)	1,27 (0,42; 3,87) p = 0,6749	0,04 (-0,11; 0,18) p = 0,6459
Darbepoetyna alfa	9 (6,0%)	2 (8,7%)	0,69 (0,16; 2,98) p = 0,6141	-0,03 (-0,15; 0,09) p = 0,6582
Epoetyna alfa	9 (6,0%)	1 (4,3%)	1,37 (0,18; 10,32) p = 0,7594	0,02 (-0,08; 0,11) p = 0,7298
Epoetyna beta	4 (2,6%)	0 (0,0%)	1,42 (0,08; 25,57) p = 0,8116	0,03 (-0,04; 0,09) p = 0,4112
Epoetyna teta	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,47 (0,02; 11,29) p = 0,6442	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8266
Epoetyna zeta	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,47 (0,02; 11,29) p = 0,6442	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8266
Erytropoetyna	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,47 (0,02; 11,29) p = 0,6442	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8266
Erytropoetyna ludzka	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,47 (0,02; 11,29) p = 0,6442	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8266
Peginezatyd	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,47 (0,02; 11,29) p = 0,6442	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8266
Preparaty witaminy B12 i kwasu foliowego, n (%)	22 (14,6%)	4 (17,4%)	0,84 (0,32; 2,21) p = 0,7208	-0,03 (-0,19; 0,14) p = 0,7372
Kwas foliowy	15 (9,9%)	2 (8,7%)	1,14 (0,28; 4,67) p = 0,8531	0,01 (-0,11; 0,14) p = 0,8456
Witamina B12 (nie sprecyzowana)	7 (4,6%)	2 (8,7%)	0,53 (0,12; 2,41) p = 0,4139	-0,04 (-0,16; 0,08) p = 0,5070
Hydroksykobalamina	2 (1,3%)	0 (0,0%)	0,79 (0,04; 15,95) p = 0,8775	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,6684
Preparat „Juice Plus”	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0,47 (0,02; 11,29) p = 0,6442	0,01 (-0,05; 0,07) p = 0,8266

[^] termin „niedokrwistość” obejmował jednostki chorobowe: niedokrwistość, obniżone stężenie hemoglobiny, obniżony hematokryt.

W populacji bezpieczeństwa, przetoczenie czerwonych krwinek (ang. *packaged red blood cells*, PRBC) było konieczne u 109/286 (38,1%, mediana 2 przetoczenia/pacjenta) chorych otrzymujących

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

talazoparyb, oraz u 7 (5,6%, mediana 1 przetoczenie/pacjenta) chorych z grupy PCT – różnice te były znamienne statystycznie, RR = 6,86 (95% CI: 3,29; 14,31), $p < 0,0001$, NNH = 4 (95% CI: 3; 4). Spośród wszystkich pacjentów z populacji oceny bezpieczeństwa, u których wystąpiła niedokrwistość, 59/151 (39,1%) w grupie TALA oraz 9/23 (39,1%) w grupie PCT otrzymało przynajmniej 1 lek ukierunkowany na leczenie objawu niedokrwistości – różnice pomiędzy ocenianymi grupami w odsetku pacjentów stosujących takie leki, a także różnice w rodzaju stosowanego leczenia, nie różniły się istotnie pomiędzy grupami TALA oraz PCT.

W tabeli poniżej zestawiono średnie wyniki wskaźnika zużycia SCM, obliczanego jako stosunek czasu kiedy pacjent otrzymywał SCM z danej kategorii, do całkowitego czasu w którym prowadzono ocenę bezpieczeństwa (ang. *treatment-emegent period*).

Tabela 82. Wskaźnik zużycia dodatkowego leczenia (SCM), TALA vs PCT, badanie *EMBRACA (Hurvitz 2020)*.

Kategoria SCM	TALA, średnia wskaźnika zużycia SCM (SD) N = 286	PCT, średnia wskaźnika zużycia SCM (SD) N = 126
Przetoczenie płytek krwi	0,01 (0,01)	0 (-)
Przetoczenie PRBC	0,02 (0,07)	0,04 (0,07)
Leki związane z niedokrwistością	0,57 (0,47)	0,93 (0,73)
Leki przeciw bieguncce	0,53 (0,52)	0,57 (0,49)
Leki przeciwwymiotne/przeciw nudnościom	0,85 (0,71)	0,88 (0,68)
Leki stymulujące apetyt	0,43 (0,41)	0,58 (0,46)
Leki stosowane w leczeniu choroby rozsianej do kości	0,88 (0,27)	0,89 (0,20)
Leki immunostymulujące [^]	0,08 (0,15)	0,32 (0,40)
Opioidy	0,98 (0,76)	1,17 (0,77)

[^] filgrastym, pegfilgrastym, czynnik stymulujący kolonie granulocytów (G-CSF), sargramostym, lenograstym.

Wskaźnik zużycia SCM był ogólnie niższy w grupie chorych otrzymujących talazoparyb w porównaniu do grupy kontrolnej, co wskazuje na skrócenie konieczności stosowania dodatkowego leczenia w celu łagodzenia objawów pojawiających się podczas terapii talazoparybem, w porównaniu do chemioterapii.

Autorzy publikacji *Hurvitz 2020* zaznaczyli dodatkowo, że odsetek pacjentów otrzymujących ≥ 1 czynnik wzrostu (filgrastym, pegfilgrastym, czynnik stymulujący kolonie granulocytów [G-CSF], sargramostym

lub lenograstym) wyniósł 10,1% w grupie talazoparybu oraz 17,5% w grupie PCT (RR = 0,58 [95% CI: 0,35; 0,97], p = 0,0379). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3 lub 4, związanych z mielosupresją, które występowały z częstością mniejszą o co najmniej 5 punktów procentowych w ramieniu talazoparybu, były neutropenia (17,8% vs 24,6%, p = 0,1094) oraz zmniejszenie liczby neutrofilii (4,2% vs 10,3%, RR = 0,41 [95% CI: 0,19; 0,87], p = 0,0197). Dane te podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 83. Użycie czynników wzrostu oraz zdarzenia związane z mielosupresją, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (Hurvitz 2020).

Oceniany parametr	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Otrzymanie ≥ 1 preparatu czynnika wzrostu	29/286 (10,1%)	22/126 (17,5%)	0,58 (0,35; 0,97) p = 0,0379	-0,07 (-0,15; 0,00) p = 0,0556
Neutropenia stopnia 3-4 związana z mielosupresją	51/286 (17,8%)	31/126 (24,6%)	0,72 (0,49; 1,07) p = 0,1094	-0,07 (-0,16; 0,02) p = 0,1285
Zmniejszenie liczby neutrofilii stopnia 3-4, związane z mielosupresją	12/286 (4,2%)	13/126 (10,3%)	0,41 (0,19; 0,87) p = 0,0197	-0,06 (-0,12; 0,00) NNH = 17 (9; 309) p = 0,0385

5.5.9.2 Użycie preparatów czerwonych krwinek i przetoczenia krwi

Szczegółowe informacje odnośnie użycia preparatów krwi oraz przetoczeń wykonanych w ramach badania *EMBRACA* przedstawiono w publikacji *Litton 2020*, prezentującej uaktualnioną ocenę bezpieczeństwa przeprowadzoną w momencie wykonania końcowej oceny OS. Dane uzyskane z tej publikacji podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 84. Użycie preparatów krwipochodnych oraz przetoczenia krwi, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (Litton 2020).

Oceniany parametr	TALA (N = 286)	PCT (N = 126)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Użycie preparatów czerwonych krwinek				
Użycie preparatów czerwonych krwinek ogółem [^] , n (%)	112 (39,2%)	7 (5,6%)	7,05 (3,38; 14,69) p < 0,0001	0,34 (0,27; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Koncentraty czerwonych krwinek, n (%)	52 (18,2%)	4 (3,2%)	5,73 (2,12; 15,49) p = 0,0006	0,15 (0,10; 0,20) NNH = 7 (5; 11) p < 0,0001
Preparaty krwi (całej), n (%)	27 (9,4%)	1 (0,8%)	11,90 (1,63; 86,58) p = 0,0145	0,09 (0,05; 0,12) NNH = 12 (9; 21) p < 0,0001

Oceniany parametr	TALA (N = 286)	PCT (N = 126)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Nieskoncentrowane preparaty czerwonych krwinek, n (%)	26 (9,1%)	1 (0,8%)	11,45 (1,57; 83,48) p = 0,0161	0,08 (0,05; 0,12) NNH = 13 (9; 22) p < 0,0001
Czerwone krwinki, pakiety ludzkie (ang. <i>packed human</i>), n (%)	8 (2,8%)	1 (0,8%)	3,52 (0,45; 27,88) p = 0,2326	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1104
Erytrocyty, n (%)	8 (2,8%)	0 (0%)	7,52 (0,44; 129,34) p = 0,1644	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,0145
Preparaty czerwonych krwinek bez leukocytów, n (%)	2 (0,7%)	0 (0%)	2,21 (0,11; 45,76) p = 0,6074	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3705
Przetoczenia czerwonych krwinek				
Pacjenci z przetoczeniem, n (%)	112 (39,2%)	7 (5,6%)	7,05 (3,38; 14,69) p < 0,0001	0,34 (0,27; 0,41) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001
Średnia liczba przetoczeń/pacjenta (SD)	2,9 (2,1)	1,6 (0,8)	-	-
Mediana liczby przetoczeń/pacjenta (zakres)	2 (1; 12)	1 (1; 3)	-	-
Przetoczenia płytek krwi				
Pacjenci z przetoczeniem [^] , n (%)	10 (3,5%*)	0 (0%)	9,29 (0,55; 157,36) p = 0,1225	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0048
Średnia liczba przetoczeń/pacjenta (SD)	1,5 (0,9)	-	-	-
Mediana liczby przetoczeń/pacjenta (zakres)	1 (1; 3)	-	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] według początkowej wersji protokołu badania, po wystąpieniu niedokrwistości ≥ 3 stopnia (hemoglobina < 8 g/dL) należało wstrzymać podawanie talazoparybu aż do uzyskania poprawy niedokrwistości do stopnia 1 (hemoglobina ≥ 10 g/dL) lub do wartości wyjściowej, po czym można było wznowić terapię w kolejnej niższej dawce, przy czym kryteria włączenia wymagały udziału chorych z poziomem hemoglobiny ≥ 9 g/dL. Protokół został następnie zaktualizowany i wymagano, by po wystąpieniu niedokrwistości ≥ 3 stopnia i przerwaniu terapii poprawa musiała nastąpić albo do stopnia 1, albo do wartości ≥ 9 g/dL. Wymóg ten potencjalnie mógł wpływać na decyzję lekarzy odnośnie zastosowania przetoczeń krwi przy wyższym poziomie hemoglobiny, niż rekomendowane, podczas gdy w grupie chemioterapii dostosowywanie dawkowania było zgodne z powszechnie przyjętymi rekomendacjami.

Istotnie więcej chorych z grupy talazoparybu wymagało ogólnie przetoczenia krwi w porównaniu do pacjentów otrzymujących standardową chemioterapię: 39,2% vs 5,6%, RR = 7,05 (95% CI: 3,38; 14,69), NNH = 3 (95% CI: 3; 4), p < 0,0001. Najczęściej stosowanymi preparatami były koncentraty czerwonych krwinek (18,2% vs 3,2%). Ogółem wykonano średnio 2,9 (SD: 2,1) przetoczeń/pacjenta w grupie talazoparybu, oraz 1,6 (SD: 0,8) w grupie chemioterapii. Przetoczenia płytek krwi wykonano u 3,5% chorych z grupy talazoparybu w porównaniu do braku takich zabiegów w grupie kontrolnej (różnice nie były istotne statystycznie, p = 0,1225), i średnia liczba przetoczeń na pacjenta wyniosła 1,5 (SD: 0,9).

5.5.9.3 Hospitalizacje z powodu SAEs

W badaniu *EMBRACA* oceniano jedynie hospitalizacje wynikające z ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń niepożądanych. Informacje o częstości hospitalizacji w związku z SAEs podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Użycie dodatkowego leczenia stosowanego w niedokrwistości, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (Hurvitz 2020).

Oceniany parametr	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hospitalizacje z powodu SAEs, n/N (%)	84/286 (29,4%)	33/126 (26,2%)	1,12 (0,80; 1,58) p = 0,5136	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5035
Częstość hospitalizacji na 100 pacjentów-lat	46,8	71,9	-	-

* - obliczono na podstawie dostępnych danych;

W grupie chorych otrzymujących talazoparyb, konieczność hospitalizacji z powodu SAEs wystąpiła u 29,4% chorych, natomiast w grupie kontrolnej – u 26,2% pacjentów. Ryzyko hospitalizacji nie różniło się istotnie pomiędzy tymi grupami: RR = 1,12 (95% CI: 0,80; 1,58), p = 0,5136. Po dopasowaniu względem ekspozycji pacjentów na dany lek, pacjenci leczeni talazoparybem mieli mniejszą częstość hospitalizacji w przeliczeniu na 100 pacjentów-lat, niż chorzy z grupy PCT: 46,8 vs 71,9.

5.5.10 Ocena bezpieczeństwa w wybranych podgrupach chorych

Informacje odnośnie występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w podgrupach chorych wyróżnionych względem statusu receptorów HR/HER2 (podgrupy HR+/HER2- oraz TNBC) odnaleziono w publikacji *Rugo 2020*. Wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupie TNBC podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 86. Ocena bezpieczeństwa, podgrupa chorych z TNBC, TALA vs PCT, badanie *EMBRACA* (Rugo 2020).

AEs	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	128/130 (98,5%)	51/52 (98,1%)	1,00 (0,96; 1,05) p = 0,8607	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,8605
SAEs**	43/130 (33,1%)	16/52 (30,8%)	1,08 (0,67; 1,73) p = 0,7656	0,02 (-0,13; 0,17) p = 0,7619
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	8/130 (6,2%)	4/52 (7,7%)	0,80 (0,25; 2,54) p = 0,7053	-0,02 (-0,10; 0,07) p = 0,7176
Hematologiczne AEs				
≥ 1 hematologiczne AEs	95/130 (73,1%)	24/52 (46,2%)	1,58 (1,16; 2,16) p = 0,0038	0,27 (0,11; 0,42) NNH = 4 (3; 9) p = 0,0007

AEs	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Niedokrwistość***	73/130 (56,2%)	11/52 (21,2%)	2,65 (1,54; 4,58) p = 0,0005	0,35 (0,21; 0,49) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
Neutropenia^	50/130 (38,5%)	20/52 (38,5%)	1,00 (0,67; 1,50) p = 1,0000	0,00 (-0,16; 0,16) p = 1,0000
Małopłytkowość^^	40/130 (30,8%)	5/52 (9,6%)	3,20 (1,34; 7,66) p = 0,0090	0,21 (0,10; 0,32) NNH = 5 (4; 11) p = 0,0002
Leukopenia	24/130 (18,5%)	10/52 (19,2%)	0,96 (0,49; 1,86) p = 0,9041	-0,01 (-0,13; 0,12) p = 0,9049
Limfopenia	11/130 (8,5%)	2/52 (3,8%)	2,20 (0,50; 9,59) p = 0,2938	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,2017
Niehematologiczne^^^ AEs				
Nudności	68/130 (52,3%)	22/52 (42,3%)	1,24 (0,86; 1,77) p = 0,2445	0,10 (-0,06; 0,26) p = 0,2188
Zmęczenie	68/130 (52,3%)	24/52 (46,2%)	1,13 (0,81; 1,59) p = 0,4658	0,06 (-0,10; 0,22) p = 0,4521
Ból głowy	43/130 (33,1%)	13/52 (25,0%)	1,32 (0,78; 2,25) p = 0,3010	0,08 (-0,06; 0,22) p = 0,2676
Łysienie	39/130 (30,0%)&	11/52 (21,2%)	1,42 (0,79; 2,55) p = 0,2432	0,09 (-0,05; 0,22) p = 0,2027
Zmniejszenie apetytu	33/130 (25,4%)	13/52 (25,0%)	1,02 (0,58; 1,77) p = 0,9570	0,00 (-0,14; 0,14) p = 0,9569
Ból pleców	26/130 (20,0%)	11/52 (21,2%)	0,95 (0,50; 1,77) p = 0,8609	-0,01 (-0,14; 0,12) p = 0,8625
Wymioty	26/130 (20,0%)	11/52 (21,2%)	0,95 (0,50; 1,77) p = 0,8609	-0,01 (-0,14; 0,12) p = 0,8625
Kaszel	26/130 (20,0%)	6/52 (11,5%)	1,73 (0,76; 3,96) p = 0,1926	0,08 (-0,03; 0,20) p = 0,1343

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) definiowano jako zdarzenia prowadzące do zgonu, zdarzenia uznawane za zagrażające życiu lub istotnie medycznie, zdarzenia prowadzące do hospitalizacji/przedłużenia hospitalizacji, zdarzenia skutkujące przewlekłym/istotnym upośledzeniem, lub zdarzenia niepożądane powodujące wady wrodzone;

*** kategoria „niedokrwistość” obejmowała zdarzenia niedokrwistości oraz zmniejszonego stężenia hemoglobiny. W analizowanych podgrupach, wśród chorych leczonych talazoparybem nie odnotowano żadnego przypadku białaczki szpikowej/zespołu mielodysplastycznego, natomiast jeden przypadek odnotowano u pacjenta leczonego kapecytabiną;

^ kategoria „neutropenia” obejmowała zdarzenia neutropenii, zmniejszonej liczby neutrofilii, oraz zdarzenie sepsy neutropenicznej;

^^ kategoria „małopłytkowość” obejmowała zdarzenia wystąpienia małopłytkowości oraz zmniejszonej liczby płytek krwi;

^^^ wszystkie zaprezentowane zdarzenia to AEs występujące u przynajmniej 20% chorych, lub AEs w stopniu nasilenia 3-4 u przynajmniej 2,4% pacjentów; wśród przedstawionych zdarzeń nie odnotowano przypadków zdarzenia o 4 stopniu nasilenia;

& ogółem (w podgrupach TNBC oraz HR+/HER2-) łysienia doświadczyło 72 (25,2%) chorych: 65 (22,7%) w 1 stopniu nasilenia, a 7 – w 2 stopniu nasilenia.

W podgrupie chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi, w większości przypadków nie stwierdzano znamienych statystycznie różnic pomiędzy talazoparybem oraz chemioterapią w ryzyku wystąpienia danych zdarzeń niepożądanych. Jedyne istotne statystycznie różnice odnotowano w przypadku

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

hematologicznych zdarzeń niepożądanych ogółem: RR = 1,58 (95% CI: 1,16; 2,16), p = 0,0038, NNH = 4 (95% CI: 3, 9), a także zdarzeń niedokrwistości, RR = 2,65 (95% CI: 1,54; 4,58), p = 0,0005, NNH = 3 (95% CI: 3; 5) oraz małopłytkowości, RR = 3,20 (95% CI: 1,34; 7,66), p = 0,0090, NNH = 5 (95% CI: 4; 11) – wyniki te wskazywały na zwiększone ryzyko wystąpienia tych zdarzeń po stronie talazoparybu.

Informacje odnośnie oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych z nowotworem HR+/HER2- przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87. Ocena bezpieczeństwa, podgrupa chorych z nowotworem HR+/HER2-, TALA vs PCT, badanie EMBRACA (Rugo 2020).

AEs	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Jakiegokolwiek AEs	154/156 (98,7%)	72/74 (97,3%)	1,01 (0,97; 1,06) p = 0,4985	0,01 (-0,03; 0,06) p = 0,4965
SAEs**	48/156 (30,8%)	21/74 (28,4%)	1,08 (0,70; 1,67) p = 0,7135	0,02 (-0,10; 0,15) p = 0,7093
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	9/156 (5,8%)	7/74 (9,5%)	0,61 (0,24; 1,57) p = 0,3067	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3416
Hematologiczne AEs				
≥ 1 hematologiczne AEs	99/156 (63,5%)	39/74 (52,7%)	1,20 (0,94; 1,54) p = 0,1397	0,11 (-0,03; 0,24) p = 0,1226
Niedokrwistość***	78/156 (50,0%)	12/74 (16,2%)	3,08 (1,79; 5,30) p < 0,0001	0,34 (0,22; 0,45) NNH = 3 (3; 5) p < 0,0001
Neutropenia^	49/156 (31,4%)	34/74 (45,9%)	0,68 (0,49; 0,96) p = 0,0278	-0,15 (-0,28; -0,01) NNT = 7 (4; 96) p = 0,0347
Małopłytkowość^^	37/156 (23,7%)	4/74 (5,4%)	4,39 (1,62; 11,85) p = 0,0035	0,18 (0,10; 0,27) NNH = 6 (4; 11) p < 0,0001
Leukopenia	25/156 (16,0%)	7/74 (9,5%)	1,69 (0,77; 3,74) p = 0,1915	0,07 (-0,02; 0,15) p = 0,1440
Limfopenia	10/156 (6,4%)	2/74 (2,7%)	2,37 (0,53; 10,55) p = 0,2568	0,04 (-0,02; 0,09) p = 0,1729
Niehematologiczne^^^ AEs				
Zmęczenie	79/156 (50,6%)	30/74 (40,5%)	1,25 (0,91; 1,71) p = 0,1683	0,10 (-0,04; 0,24) p = 0,1474
Nudności	71/156 (45,5%)	37/74 (50,0%)	0,91 (0,68; 1,21) p = 0,5183	-0,04 (-0,18; 0,09) p = 0,5244
Ból głowy	50/156 (32,1%)	15/74 (20,3%)	1,58 (0,95; 2,62) p = 0,0761	0,12 (0,00; 0,24) p = 0,0490

AEs	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wymioty	45/156 (28,8%)	18/74 (24,3%)	1,19 (0,74; 1,90) p = 0,4784	0,05 (-0,08; 0,17) p = 0,4634
Biegunka	41/156 (26,3%)	16/74 (21,6%)	1,22 (0,73; 2,02) p = 0,4507	0,05 (-0,07; 0,16) p = 0,4329
Zaparcia	38/156 (24,4%)	14/74 (18,9%)	1,29 (0,75; 2,22) p = 0,3649	0,05 (-0,06; 0,17) p = 0,3403
Ból pleców	34/156 (21,8%)	9/74 (12,2%)	1,79 (0,91; 3,54) p = 0,0930	0,10 (0,00; 0,20) p = 0,0558
Łysienie	33/156 (21,2%)&	24/74 (32,4%)	0,65 (0,42; 1,02) p = 0,0610	-0,11 (-0,24; 0,01) p = 0,0756

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) definiowano jako zdarzenia prowadzące do zgonu, zdarzenia uznawane za zagrażające życiu lub istotnie medycznie, zdarzenia prowadzące do hospitalizacji/przedłużenia hospitalizacji, zdarzenia skutkujące przewlekłym/istotnym upośledzeniem, lub zdarzenia niepożądane powodujące wady wrodzone;

*** kategoria „niedokrwistość” obejmowała zdarzenia niedokrwistości oraz zmniejszonego stężenia hemoglobiny. W analizowanych podgrupach, wśród chorych leczonych talazoparybem nie odnotowano żadnego przypadku białaczki szpikowej/zespołu mielodysplastycznego, natomiast jeden przypadek odnotowano u pacjenta leczonego kapecytabiną;

^ kategoria „neutropenia” obejmowała zdarzenia neutropenii, zmniejszonej liczby neutrofilii, oraz zdarzenie sepsy neutropenicznej;

^^ kategoria „małopłytkowość” obejmowała zdarzenia wystąpienia małopłytkowości oraz zmniejszonej liczby płytek krwi;

^^^ wszystkie zaprezentowane zdarzenia to AEs występujące u przynajmniej 20% chorych, lub AEs w stopniu nasilenia 3-4 u przynajmniej 2,4% pacjentów; wśród przedstawionych zdarzeń nie odnotowano przypadków zdarzenia o 4 stopniu nasilenia;

& ogółem (w podgrupach TNBC oraz HR+/HER2-) łysienia doświadczyło 72 (25,2%) chorych: 65 (22,7%) w 1 stopniu nasilenia, a 7 – w 2 stopniu nasilenia.

Podobnie jak w ocenie podgrupy z TNBC, w większość analizowanych zdarzeń niepożądanych w podgrupie chorych HR+/HER2- nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą TALA oraz PCT. Niedokrwistość oraz małopłytkowość występowały istotnie częściej po stronie talazoparybu, odpowiednio RR = 3,08 (95% CI: 1,79; 5,30), p < 0,0001, NNH = 3 (95% CI: 3; 5) oraz RR = 4,39 (95% CI: 1,62; 11,85), p = 0,0035, NNH = 6 (95% CI: 4; 11). Ryzyko wystąpienia neutropenii było z kolei istotnie mniejsze wśród chorych otrzymujących talazoparyb, w porównaniu do chorych otrzymujących standardową chemioterapię, RR = 0,68 (95% CI: 0,49; 0,96), p = 0,0278, NNT = 7 (95% CI: 4; 96).

Autorzy publikacji *Hurvitz 2020* przedstawili dodatkowo wyniki analizy bezpieczeństwa w podgrupach chorych w wieku 65 lat lub więcej oraz < 65 lat. Ogólnie, podgrupa ≥ 65 lat była mało liczna: 27 (9,4%) chorych otrzymujących talazoparyb oraz 8 (6,3%) otrzymujących chemioterapię standardową. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była zbliżona pomiędzy grupami TALA oraz PCT, zarówno w podgrupie chorych < 65 lat (98,8% vs 97,5%), jak i w podgrupie osób w wieku 65 lat lub więcej (96,3% vs 100%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 3 stopniu nasilenia lub większym wśród pacjentów w wieku < 65 lat była zbliżona w ramieniu talazoparybu oraz chemioterapii, 66,8% vs 65,3%, natomiast wśród chorych w wieku ≥ 65 lat obserwowano dysproporcje w liczbie chorych z takimi zdarzeniami: 20/27 (74,1%) w grupie talazoparybu vs 3/8 (37,5%) w grupie chemioterapii. Podobne

zależności zaobserwowano w przypadku oceny ciężkich zdarzeń niepożądanych: 30,1% vs 29,7% w grupie chorych < 65 lat, oraz 48,1% vs 25,0% w grupie chorych ≥ 65 lat. W żadnym z porównań nie stwierdzono znamienych statystycznie wyników. Interpretacja danych dla podgrupy starszych pacjentów może być utrudniona z uwagi na małą liczebność tej grupy. Wyniki tej oceny podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Ocena bezpieczeństwa, podgrupy chorych wyróżnione względem wieku, TALA vs PCT, badanie EMBRACA (Rugo 2020).

AEs	TALA	PCT	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Chorzy w wieku < 65 lat				
Jakiegokolwiek AEs	256*/259 (98,8%)	115*/118 (97,5%)	1,01 (0,98; 1,05) p = 0,3875	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,3853
SAEs	78*/259 (30,1%)	35*/118 (29,7%)	1,02 (0,73; 1,42) p = 0,9289	0,00 (-0,10; 0,10) p = 0,9287
AEs 3-4 stopnia nasilenia	173*/259 (66,8%)	77*/118 (65,3%)	1,02 (0,87; 1,20) p = 0,7710	0,02 (-0,09; 0,12) p = 0,7700
Chorzy w wieku ≥ 65 lat				
Jakiegokolwiek AEs	26*/27 (96,3%)	8*/8 (100,0%)	1,00 (0,84; 1,20) p = 0,9819	-0,04 (-0,21; 0,13) p = 0,6718
SAEs	13*/27 (48,1%)	2*/8 (25,0%)	1,93 (0,54; 6,81) p = 0,3089	0,23 (-0,12; 0,59) p = 0,2004
AEs 3-4 stopnia nasilenia	20/27 (74,1%)	3/8 (37,5%)	1,98 (0,79; 4,97) p = 0,1479	0,37 (-0,01; 0,74) p = 0,0553

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W doniesieniu konferencyjnym *Martin 2018* przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa w podgrupie chorych wyróżnionych względem stosowanej wcześniej chemioterapii – opartej na platynie vs nie opartej na związkach platyny. Ogólnie podano, że wśród chorych otrzymujących talazoparyb, najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanych w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej związkami platyny były nudności (59%), a wśród chorych nie otrzymujących wcześniej związków platyny – niedokrwistość (53%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 33% chorych leczonych wcześniej związkami platyny oraz u 32% chorych nie leczonych chemioterapią opartą na platynie, z grupy TALA.

6 Talazoparyb vs olaparyb – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio inhibitory PARP (polimerazy poli-ADP-rybozy) stosowane w zaawansowanego raka piersi – talazoparyb oraz olaparyb, wykonano porównanie pośrednie. Uwzględniono w nim 2 badania RCT bez zaślepienia odnalezione w przeglądzie systematycznym (*EMBRACA* oraz *OlympiAD*), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo talazoparybu lub olaparybu w odniesieniu do wspólnego komparatora – chemioterapii z wyboru lekarza (PCT, ang. *physician's choice therapy*). W badaniu *EMBRACA* jako PCT stosowano kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę oraz winorelbinę, natomiast w próbie *OlympiAD* – kapecytabinę, erybulinę oraz winorelbinę.

W wymienionych badaniach testowano hipotezy *superiority* w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*), a także dodatkowo ocenę przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), obiektywną odpowiedź na leczenie (ORR, *overall response rate*), pogorszenie jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (przeprowadzane na podstawie oceny indywidualnej pacjenta za pomocą formularza QLQ-C30) oraz bezpieczeństwo.

6.1.1 Porównanie metodyki badań

W porównaniu pośrednim uwzględniono 2 badania RCT – *EMBRACA* (publikacje: *Litton 2018*, *Litton 2020*, *Hurvitz 2020* i *Ettl 2018*) i *OlympiAD* (publikacje: *Robson 2017*, *Robson 2019* i *Robson 2019a*). Próby były prowadzone w populacji chorych z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*, u których występował HER2-ujemny, zaawansowany rak piersi.

Były to wielośrodkowe badania kliniczne z randomizacją, z równoległymi grupami, bez zastosowania zaślepienia. W badaniu *EMBRACA* oceniano talazoparyb, a w próbie *OlympiAD* olaparyb. Grupę kontrolną w analizowanych próbach stanowiła chemioterapia z wyboru lekarza (PCT, ang. *physician's choice therapy*). W badaniu *EMBRACA* mogła ona obejmować kapecytabinę, erybulinę, gemcytabinę lub winorelbinę, a w próbie *OlympiAD* kapecytabinę, erybulinę oraz winorelbinę.

W obu analizowanych próbach głównym punktem końcowym była ocena przeżycia wolnego od progresji choroby, którą zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.1, ocena centralnie przez zaślepioną, niezależną komisję) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Inne punkty końcowe wspólne dla obu badań (umożliwiające wykonanie porównania pośredniego) to przeżycie całkowite (OS), obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),

jakość życia (analizowana na podstawie kwestionariusza QLQ-C30), a także bezpieczeństwo w ramach wybranych zdarzeń niepożądanych.

Sponsorem próby *EMBRACA* była firma *Medivation, Pfizer company*, a próby *OlympiAD* *AstraZeneca*. Szczegółowe porównanie charakterystyki włączonych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89. Porównanie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOT-MiT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>EMBRACA (Litton 2018, Litton 2020, Hurvitz 2020 i Ettl 2018)</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	Dla końcowej oceny OS mediana: w 44,9 (95% CI: 37,9; 47,0) miesiąca dla TALA i 36,8 (95% CI: 34,3; 43,0) miesiąca dla PCT (data odcięcia danych: 30 września 2019 r.)	Tak	TALA vs PCT: 287 vs 144 (populacja ITT^) 286 vs 126 (populacja bezpieczeństwa)	analiza skuteczności: populacja ITT^ analiza bezpieczeństwa: populacja <i>safety</i> *	wieloośrodkowe: 145 ośrodków w 16 krajach	<i>Medivation, Pfizer company</i>
<i>OlympiAD (Robson 2017, Robson 2019 i Robson 2019a)</i>	<i>superiority</i>	IIA/3 (R2; B0; W1)	Dla końcowej oceny OS mediana: 25,3 miesiąca dla OLA i 26,3 miesiące dla PCT (data odcięcia danych: 25 września 2017)	Tak	OLA vs PCT: 205 vs 97 (populacja ITT^) 205 vs 91 (populacja bezpieczeństwa)	analiza skuteczności: populacja ITT^ analiza bezpieczeństwa: populacja <i>safety</i> *	wieloośrodkowe	<i>AstraZeneca</i>

^ ocenę ORR przeprowadzono w obrębie populacji ITT u pacjentów z chorobą mierzalną, odpowiednio 219 vs 114 chorych w próbie *EMBRACA* i 167 vs 66 pacjentów w badaniu *OlympiAD*;

* chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leku.

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Badania *EMBRACA* i *OlympiAD* były podobne pod względem metodyki. Były to prawidłowo zaprojektowane próby RCT, w których uwzględniono dużą liczbę pacjentów (431 vs 302), przydzielanych w wyniku randomizacji do grupy interwencji lub PCT w stosunku 2:1. Mediana okresu obserwacji w badaniu *EMBRACA* dla oceny końcowej oceny OS wynosiła 44,9 (95% CI: 37,9; 47,0) miesiąca w grupie TALA i 36,8 (95% CI: 34,3; 43,0) miesiąca w grupie PCT (data odcięcia danych: 30 września 2019 r.), natomiast w próbie *OlympiAD* 25,3 miesiąca dla grupy OLA i 26,3 miesiąca dla grupy PCT (data odcięcia danych: 25 września 2017 r.).

Analiza skuteczności w obu badaniach została przeprowadzona w populacji ITT, a analiza bezpieczeństwa w populacji osób, które otrzymały co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Ogółem odsetek chorych, którzy przedwcześnie przerwali leczenie ocenianą interwencją oscylował przy wartości 90%: w grupie TALA wyniósł 93,7%, w grupie OLA 87,3%, a w grupach kontrolnych 86,8% w badaniu *EMBRACA* i 93,8% w próbie *OlympiAD*. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia w obu badaniach była progresja choroby, w zależności od grupy odsetek wyniósł około 64-82%. W ocenie przerwania udziału w badaniu, w próbie *EMBRACA* podano, że z obserwacji utracono 4,2% chorych, natomiast w badaniu *OlympiAD* nie zamieszczono takich informacji. Szczegółowy przebieg chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

Tabela 90. Przebieg chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Liczebność pacjentów w trakcie badania	
<i>EMBRACA</i>	<i>OlympiAD</i>
<u>Włączenie do badania (randomizacja):</u>	
ogółem: N = 431	ogółem: N = 302
grupa TALA: N = 287	grupa OLA: N = 205
grupa PCT: N = 144	grupa PCT: N = 97
<u>Analiza skuteczności:</u>	
TALA: N = 287 (100%)	OLA: N = 205 (100%)
PCT: N = 144 (100%)	PCT: N = 97 (100%)
<u>Analiza bezpieczeństwa:</u>	
TALA: N = 286 (99,7%*)	OLA: N = 205 (100%)
PCT: N = 126 (87,5%*)	PCT: N = 91 (93,8%*)
<u>Przerwanie leczenia:</u>	
TALA [^] :	OLA ^{^^} :
<ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 269 (93,7%*) • na żądanie pacjenta: 5 (1,7%*) • progresja choroby: 234 (81,5%*) 	<ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 179 (87,3%*) • na żądanie pacjenta: 7 (3,4%*) • progresja choroby: 157 (76,6%*)

Liczebność pacjentów w trakcie badania	
<ul style="list-style-type: none"> • AEs: 16 (5,6%*) • Decyzja badacza: 13 (4,5%) • Inne: 1 (0,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • AEs: 10 (4,9%*) • inne: 5 (2,4%*)
PCT [^] : <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 125 (86,8%*) • zgon: 1 (0,7%*) • na żądanie pacjenta: 11 (7,6%*) • progresja choroby: 92 (63,9%*) • AEs: 8 (5,6%*) • Decyzja badacza: 13 (9,0%*) 	PCT ^{^^} : <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 91 (93,8%*) • progresja choroby: 70 (72,2%*) • AEs: 6 (6,2%*) • na żądanie pacjenta: 10 (10,3%*) • inne: 5 (5,2%*)
<u>Przerwanie udziału w badaniu:</u>	
TALA [^] : <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 231 (80,5%*) • zgon: 210 (73,2%*) • utrata z obserwacji: 11 (3,8%*) • wycofanie zgody: 10 (3,5%*) 	bd.
PCT [^] : <ul style="list-style-type: none"> • ogółem: 125 (86,8%*) • zgon: 97 (67,4%*) • utrata z obserwacji: 7 (4,9%*) • wycofanie zgody: 21 (7,3%*) 	
* obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ podano informację dla daty odcięcia danych: 30 września 2019 r.; ^^ podano informację dla daty odcięcia danych: 25 września 2017 r.	

Oba analizowane badania charakteryzowały się dobrą jakością metodologiczną, analizowaną za pomocą narzędzia *Cochrane Risk of Bias* w wersji 2 – ROB2. W obu przeprowadzono randomizację w stosunku 2:1 z wykorzystaniem czynników stratyfikacji, a utajenie procesu randomizacji gwarantowało wykorzystanie interaktywnego systemu głosowego i internetowego. Ponieważ w próbach nie zastosowano zaślepienia, w zależności od rodzaju analizowanego punktu końcowego ryzyko uznano za niskie (ocena OS i PFS), średnie (ocena ORR i bezpieczeństwa) lub wysokie (ocena jakości życia dokonywana przez pacjentów). Ponieważ w większości punktów końcowych analiz dokonywano dla populacji ITT lub mITT (czyli chorych, których losowo przydzielono do poszczególnych grup leczenia, ale mieli oni dodatkowo albo chorobę mierzalną lub otrzymali przypisaną terapię bądź też mieli wynik oceny kwestionariusza QLQ-C30), jak i nie podano, by któryś chory został utracony z badania (*OlympiAD*) czy też odsetek takich pacjentów był niewielki (4,2%), uznano, że ryzyko dotyczące niekompletności wyników jest niskie. W obu badaniach przedstawiono wyniki dla wszystkich najważniejszych punktów końcowych zawartych w protokole. W analizowanych badaniach ocena ryzyka występowania błędów systematycznych za pomocą ROB2 przedstawiała się tak samo i zaprezentowano ją w tabeli poniżej.

Wykres 8. Podsumowanie oceny jakości badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (*EMBRACA* i *OlympiAD*) według skali ROB2.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Przeżycie całkowite (OS) - populacja ITT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) - populacja ITT	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) - populacja pacjentów z chorobą mierzalną	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (QLQ-C30) - populacja pacjentów z wykonaną oceną tym kwestionariuszem	Niskie	Niskie	Niskie	Wysokie	Niskie	Wysokie
Ocena bezpieczeństwa - populacja chorych, którzy otrzymali leczenie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

6.1.2 Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

6.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

Ogółem kryteria selekcji pacjentów do badań opisywanych w porównaniu pośrednim były w większości podobne pomiędzy badaniami, jak i zgodne z proponowanym programem lekowym, choć zaznaczyć trzeba, że w próbie *OlympiAD* uwzględniono pacjentów, którzy byli leczeni mniejszą liczbą linii wcześniejszych chemioterapii w chorobie zaawansowanej niż w próbie *EMBRACA* (≤ 2 vs ≤ 3) oraz, że pod względem oceny stopnia sprawności w badaniu *EMBRACA* włączano pacjentów z ECOG ≤ 2 , natomiast w badaniu *OlympiAD* uwzględniono chorych tylko z 0 lub 1 stopniem sprawności wg ECOG. W przypadku pacjentów HR+ w obu próbach wymagane było uprzednio leczenie hormonalne, ale w próbie *OlympiAD* zaznaczono dodatkowo, że u pacjentów z rakiem ER+ i/lub PR+ musiała wystąpić progresja podczas ≥ 1 terapii hormonalnej (adjuwantowej lub choroby przerzutowej) bądź w ocenie lekarza zastosowanie takiej terapii byłoby nieodpowiednie.

Wiek, rozpoznanie i charakterystyka jednostki chorobowej oraz inne

W obu uwzględnionych badaniach włączano dorosłych chorych z rakiem piersi, z tym, że w próbie *EMBRACA* mógł być on miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, a w próbie *OlympiAD* przerzutowy – oba te kryteria spełniały założenia proponowanego programu lekowego (w badaniu *EMBRACA* odsetek chorych z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym wynosił 5,6%). Zarówno w programie, jak i w obu badaniach wykluczano chorych z nowotworem HER2+. U pacjentów musiały występować mutacje germinalne w genach *BRCA1/2* o charakterze patogennym lub prawdopodobnie patogennym – podobne założenie przyjęto w kryteriach programu. Do obu badań włączano pacjentów ze zmianami możliwymi do oceny wg RECIST, podobnie jak w proponowanym programie lekowym. Także w obu próbach włączano pacjentów bez względu na status receptorów hormonalnych – uwzględniono chorych HR+/HR-. W obu próbach wymagano prawidłowej czynności narządów wewnętrznych, w szczególności szpiku kostnego, nerek i wątroby, a także konieczne było wykluczenie ciąży u kobiet w wieku przedmenopauzalnym oraz karmienia piersią – wymagano ujemnego testu ciążowego, stosowania antykoncepcji, braku karmienia piersią bądź włączano kobiety w wieku pomenopauzalnym. W obu badaniach dopuszczano udział pacjentów z przerzutami do mózgu pod kilkoma warunkami, w tym ustabilizowania zmian, braku progresji i zakończenia leczenia w tym zakresie. W programie wszystkie te kryteria ujęto zbiorczo jako nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka piersi. Z kolei pod względem oceny stopnia sprawności w badaniu *EMBRACA* zastosowano te same kryteria, co w programie (ECOG \leq 2), natomiast w badaniu *OlympiAD* uwzględnione chorych z 0 lub 1 stopniem sprawności wg ECOG. Różnice między analizowanymi próbami w tym zakresie były niewielkie, gdyż odsetek chorych ze stopniem 2 w badaniu *EMBRACA* wynosił niecałe 2%.

Dotychczasowe leczenie

Biorąc pod uwagę zgodność z programem lekowym, w obu próbach wymagano wcześniejszego leczenia chemioterapią (precyzowano, że powinna to być terapia antracyklinami lub taksoidami), w terapii okołoperacyjnej lub chorobie zaawansowanej (chyba, że pacjent nie kwalifikował się do takiej terapii). Natomiast w programie są zapisy ogólnie o chemioterapii bez precyzowania jej rodzaju. Biorąc jednak pod uwagę, że przeważająca większość chorych będzie rozpoczynała leczenie na etapie raka wczesnego oraz będzie włączana w różnych liniach leczenia choroby przerzutowej, a wśród chemioterapii taksany i antracykliny są wskazywane przez wytyczne i stosowane już na etapie leczenia adiuwantowego (*"U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się sekwencyjne stosowanie*

wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach”), w rzeczywistości jest mało prawdopodobne by pacjentki w swojej historii leczenia nie otrzymały wcześniej jako chemioterapii właśnie antracyklin lub taksanów, zatem warunek wcześniejszej chemioterapii będzie obejmował antracykliny i/lub taksany. W analizowanych badaniach dopuszczono terapię opartą na platynie w ramach leczenia neoadjuwantowego, adjuwantowego i w chorobie zaawansowanej pod konkretnymi warunkami (np. podczas takiej terapii w ramach choroby zaawansowanej nie mogła wystąpić progresja choroby). W przypadku pacjentów HR+ nie kwalifikujących się do chemioterapii ze względu na szybką progresję lub masywne przerzuty trzewne, w obu próbach wymagane było uprzednie leczenie hormonalne, dla którego nie wprowadzono ograniczeń odnośnie do liczby wcześniej stosowanych linii. W próbie *OlympiAD* zaznaczono dodatkowo, że u pacjentów z rakiem ER+ i/lub PR+ musiała wystąpić progresja podczas ≥ 1 terapii hormonalnej (adjuwantowej lub choroby przerzutowej) bądź w ocenie lekarza zastosowanie takiej terapii byłoby nieodpowiednie. Ponadto w badaniu *EMBRACA* podano, że brak ograniczenia liczby wcześniej stosowanych linii dotyczył też terapii celowanych takich jak leki ukierunkowane na receptor mTOR, inhibitory CDK4/6, leki immunonkologiczne, inhibitory kinaz tyrozynowych lub przeciwciała monoklonalne przeciwko CTL4 i VEGF. Analizowane próby różniły się liczbą dopuszczonych linii wcześniejszych chemioterapii w chorobie zaawansowanej – w próbie *EMBRACA* mogło być ich maksymalnie 3, a w badaniu *OlympiAD* 2.

Inne kryteria

Z obu analizowanych badań wykluczano pacjentów z nadwrażliwością na oceniane leczenie. W programie nie uwzględniano także pacjentów z wcześniejszą progresją choroby podczas leczenia inhibitorem PARP – z kolei w opisywanych próbach ogólnie wykluczano pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami PARP. Ponadto w badaniach dyskwalifikowano z udziału pacjentów, którzy otrzymywali określone leczenie w danym czasie przed randomizacją (np. radioterapię czy duży zabieg chirurgiczny w ciągu 14 dni przed randomizacją), a także z określonymi jednostkami chorobowymi (np. zakażeniem HIV, innymi chorobami nowotworowymi [z określonymi szczegółowo poniżej wyjątkami] czy niestabilną arytmia).

Szczegółowe zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia między badaniami oraz ich zgodność z projektem programu lekowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 91. Kryteria selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim i zestawienie z zaakceptowanym programem lekowym.

<i>EMBRACA</i>	<i>OlympiAD</i>	Zaakceptowany program lekowy	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego oraz zestawienie kryteriów między próbami
Kryteria włączenia			
Jednostka chorobowa			
<ul style="list-style-type: none"> Miejscowo zaawansowany (nie kwalifikujący się do terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowy rak piersi potwierdzony histologicznie lub cytologicznie 	<ul style="list-style-type: none"> Przerzutowy rak piersi potwierdzony histologicznie lub cytologicznie 	<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj. rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania) 	<p>KRYTERIA W WIĘKSZOŚCI ZGODNE</p> <p>W badaniu <i>EMBRACA</i> uwzględniono chorych z miejscowo zaawansowanym (stanowili oni 5,6% populacji próby) lub przerzutowym rakiem piersi – kryteria te są zgodne z kryteriami programu, w próbie <i>OlympiAD</i> uwzględniono tylko chorych z przerzutowym rakiem piersi</p> <p>W obu badaniach, podobnie jak w programie wymagano obecności patogennych lub prawdopodobnie patogennych wariantów germinalnych mutacji w genach <i>BRCA1/2</i></p> <p>W programie, podobnie jak w obu analizowanych próbach wymagano obecności zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1</p>
<ul style="list-style-type: none"> Obecność mutacji germinalnych w genach <i>BRCA1/2</i>, potwierdzona przez badanie centralne (patogennych lub prawdopodobnie patogennych) 	<ul style="list-style-type: none"> Udokumentowana obecność mutacji germinalnych w genach <i>BRCA1/2</i> (patogennych lub prawdopodobnie patogennych). Mutacje <i>BRCA1/2</i> uważane za nieszkodliwe (np. warianty o niepewnym znaczeniu klinicznym czy łagodny polimorfizm) były wykluczone. 	<ul style="list-style-type: none"> obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub w <i>BRCA2</i> (dziedzicznej) 	
<ul style="list-style-type: none"> Uwzględniono pacjentów z i bez mierzalności zmian chorobowych, możliwych do oceny wg kryteriów RECIST 1.1 	<ul style="list-style-type: none"> Co najmniej jedna wyjściowa zmiana (mierzalna lub nie), która mogła być odpowiednio oceniona wyjściowo przez CT (lub MRI w przypadku przeciwwskazań) i nadaje się do powtórnej oceny, zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 	<ul style="list-style-type: none"> Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. Kryteriów RECIST 1.1 	
<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano nowotwory HER2+ 	<ul style="list-style-type: none"> Wykluczano nowotwór HER2+ (3+ według IHC lub amplifikacja ISH >2,0) 	<ul style="list-style-type: none"> Udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) 	<p>KRYTERIA ZGODNE</p>

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

EMBRACA	OlympiAD	Zaakceptowany program lekowy	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego oraz zestawienie kryteriów między próbami
Wcześniejsze leczenie			
<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 3 wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu zaawansowanej choroby – nie wprowadzono ograniczenia dla liczby wcześniej stosowanych terapii hormonalnych lub terapii celowanych takich jak leki ukierunkowane na receptor mTOR, inhibitory CDK4/6, leki immunoonkologiczne, inhibitory kinaz tyrozynowych lub przeciwciała monoklonalne przeciwko CTL4 i VEGF 	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 2 wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej 	<ul style="list-style-type: none"> • I lub II lub III linia TNBC albo II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi 	<p style="text-align: center;">KRYTERIA W WIĘKSZOŚCI ZGODNE</p> <p>W obu próbach wymagano wcześniejszego leczenia antracyklinami lub taksoidami w terapii okołoperacyjnej lub chorobie zaawansowanej (chyba, że pacjentki nie kwalifikowały się do takiej terapii). w programie są zapisy ogólnie o chemioterapii bez precyzowania jej rodzaju. Biorąc jednak pod uwagę, że przeważająca większość chorych będzie rozpoczynała leczenie na etapie raka wczesnego oraz będzie włączana w różnych liniach leczenia choroby przerzutowej, a wśród chemioterapii taksany i antracykliny są wskazywane przez wytyczne i stosowane już na etapie leczenia adiuwantowego (<i>"U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach"</i>), w rzeczywistości jest mało prawdopodobne by pacjentki w swojej historii leczenia nie otrzymały wcześniej jako chemioterapii właśnie antracyklin lub taksanów, zatem warunek wcześniejszej chemioterapii będzie obejmował atracykliny i/lub taksany.</p> <p>W obu próbach dopuszczono terapię opartą na platynie w ramach leczenia neoadjuwantowego, adiuwantowego i w chorobie zaawansowanej pod konkretnymi warunkami (np. podczas takiej terapii w ramach choroby</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie schematami opartymi na taksoidach i/lub antracyklinach na etapie neoadjuwantowym, adiuwantowym, choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej, o ile nie występowały przeciwwskazania do ich stosowania 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie schematami opartymi na taksoidach i antracyklinach (chyba, że wystąpiły przeciwwskazania) w terapii adiuwantowej lub choroby przerzutowej 	<ul style="list-style-type: none"> • uprzednie stosowanie chemioterapii w leczeniu okołoperacyjnym lub chorobie zaawansowanej; HR+- uprzednie stosowanie hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym, dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie paliatywnej chemioterapii 	
<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adiuwantowa związkami platyny była dozwolona, pod warunkiem, że okres bez wznowy choroby wyniósł przynajmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce takiego leczenia • Brak progresji choroby w trakcie wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny stosowanej w zaawansowanej chorobie (progresja choroby według RECIST w ciągu 8 tygodni po ostatniej dawce takiego leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy, którzy byli leczeni cisplatyną lub karboplatyną w monoterapii lub w skojarzeniu w ramach terapii zaawansowanego raka piersi byli włączani do badania, jeśli nie stwierdzono u nich progresji choroby podczas chemioterapii opartej na platynie; z kolei pacjenci, którzy otrzymywali platynę jako terapię z intencją wyleczenia (<i>potentially curative</i>) w leczeniu wcześniejszego raka (np. jajnika) lub jako terapię adiuwantową lub neoadjuwantową w leczeniu raka piersi byli uwzględniani, jeśli upłynęło ≥ 12 miesięcy od ostatniej dawki takiej terapii do momentu randomizacji 		

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

EMBRACA	OlympiAD	Zaakceptowany program lekowy	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego oraz zestawienie kryteriów między próbami
<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze leczenie hormonalne pacjentów z guzami HR+, bez ograniczenia na liczbę linii 	<ul style="list-style-type: none"> U pacjentów z rakiem ER+ i/lub PR+ musiała wystąpić progresja podczas ≥ 1 terapii hormonalnej (adjuwantowej lub choroby przerzutowej) lub w ocenie lekarza zastosowanie takiej terapii byłoby nieodpowiednie Dopuszczone było wcześniejsze leczenie z udziałem celowanej terapii hormonalnej lub niehormonalnej (nie były one liczone jako linie terapii cytotoksycznych, podobnie jak skojarzenie inhibitora aromatazy i ewerolimusu) 	-	<p>zaawansowanej nie mogła wystąpić progresja choroby)</p> <p>W przypadku pacjentów HR+ w obu próbach stosowano leczenie hormonalne, dla którego nie wprowadzono ograniczeń odnośnie liczby wcześniej stosowanych terapii (w próbie <i>OlympiAD</i> podano dodatkowo, że u pacjentów z rakiem ER+ i/lub PR+ musiała wystąpić progresja podczas ≥ 1 terapii hormonalnej [adjuwantowej lub choroby przerzutowej] lub w ocenie lekarza zastosowanie takiej terapii byłoby nieodpowiednie)</p> <p>Analizowane próby różniły się liczbą dopuszczonych linii wcześniejszych chemioterapii w chorobie zaawansowanej – w próbie EMBRACA mogło być ich maksymalnie 3, a w badaniu <i>OlympiAD</i> 2).</p>
Inne			
<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat ECOG ≤ 2 Prawidłowa czynność narządów wewnętrznych: <ul style="list-style-type: none"> Aktywność AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN; w przypadku, gdy zaburzenia czynności wątroby wynikają z obecności przerzutów w wątrobie, to $\leq 5 \times$ GGN Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times$ GGN ($\leq 3 \times$ GGN w przypadku zespołu Gilberta) 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat ECOG 0 lub 1 Prawidłowa czynność narządów, mierzona w okresie 28 dni przed wdrożeniem analizowanego leczenia, zdefiniowana jako: <ul style="list-style-type: none"> Aktywność AST i ALT $\leq 2,5 \times$ GGN; w przypadku, gdy zaburzenia czynności wątroby wynikają z obecności przerzutów w wątrobie, to $\leq 5 \times$ GGN 	<ul style="list-style-type: none"> Wiek powyżej 18 roku życia Stan sprawności 0-2 według Zubroda-WHO lub ECOG Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka piersi 	<p>KRYTERIA W WIĘKSZOŚCI ZGODNE</p> <p>Pod względem oceny stopnia sprawności w badaniu EMBRACA zastosowano te same kryteria, co w programie (ECOG ≤ 2), natomiast w badaniu <i>OlympiAD</i> uwzględnione chorych z 0 lub 1 stopniem sprawności wg ECOG.</p> <p>W obu próbach wymagano prawidłowej czynności narządów wewnętrznych, w szczególności szpiku kostnego, nerek i wątroby. Wymagano także ujemnego testu ciążowego, stosowania antykoncepcji,</p>

Talzena® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*

EMBRACA	OlympiAD	Zaakceptowany program lekowy	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego oraz zestawienie kryteriów między próbami
<ul style="list-style-type: none"> ○ Obliczony klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min (według lokalnej praktyki, lub przy użyciu wzoru Cockcroft-Gault'a) ○ Hemoglobina $\geq 9,0$ g/dl, jeśli pacjent otrzymywał przetoczenie to ostatnie musiało zostać podane przynajmniej 14 dni przed randomizacją ○ Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ○ Liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ● Dopuszczono udział pacjentów z przerzutami do OUN, pod warunkiem, że zakończyli ostatecznie leczenie miejscowe, mieli ustabilizowane zmiany w kolejnych badaniach obrazowych i otrzymywali w celu kontroli objawów glikokortykosteroidy w niskich dawkach (prednizon ≤ 5 mg/dzień lub równoważna) lub nie wymagali stosowania takiego leczenia ● Możliwość stosowania leków podawanych doustnie ● Ujemny wynik testu ciążowego oraz gotowość stosowania uznanej metody antykoncepcji w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę (do 45 po ostatniej dawce leku) oraz mężczyźni biorących udział w badaniu (do 105 dni po ostatniej dawce leku) ● Możliwość wyrażenia zgody na warunki prowadzenia badania i wyrażenia gotowości współpracy w zakresie wymaganych procedur 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Całkowita bilirubina $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ○ Stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ○ Hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl, jeśli pacjent otrzymywał przetoczenie, to ostatnie musiało zostać podane przynajmniej 14 dni przed randomizacją ○ Bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$ ○ Liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$ ● Kobiety w wieku pomenopauzalnym (wiek > 60 lat lub < 60 lat i brak miesiączki przez ≥ 1 rok przy braku chemioterapii i leczenia hormonalnego lub stężenie LH, FSH i estradiolu w osoczu na poziomie menopauzalnym u kobiet w wieku < 60 lat, lub przejście indukowanego promieniowaniem wycięcia jajników z ostatnią miesiączką $>$ rok temu lub sterylizacja chirurgiczna [obustronne wycięcie jajników lub histerektomia]) lub negatywny wynik testu ciążowego (z moczu lub osocza); z badania wykluczano też kobiety karmiące piersią ● Do badania włączano chorych, u których zastosowano leczenie przerzutów do OUN, jeśli choroba była obecna także poza OUN, nie mają klinicznych objawów progresji choroby od momentu zakończenia takiej terapii 		<p>braku karmienia piersią bądź włączano kobiety w wieku pomenopauzalnym</p> <p>W obu badaniach dopuszczano udział pacjentów z przerzutami do mózgu pod kilkoma warunkami, w tym ustabilizowania zmian, braku progresji i zakończenia leczenia w tym zakresie</p> <p>W programie lekowym kryteria te opisano ogólnie jako: Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka piersi.</p>

EMBRACA	OlympiAD	Zaakceptowany program lekowy	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego oraz zestawienie kryteriów między próbami
	<p>oraz minęły co najmniej 2 tygodnie od zakończenia radioterapii, a 1 dniem 1 cyklu analizowanego leczenia, z ustąpieniem ostrej toksyczności w stopniu ≥ 3 bez ciągłej konieczności stosowania ≥ 10 mg prednizonu lub równoważnej dawki innego kortykosteroidu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drugi rak pierwotny, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry, raka szyjki macicy in situ poddanego terapii z intencją wyleczenia, raka przewodowego in situ, raka śluzówki macicy (1 stadium stopień 1) lub innych guzów litych w tym chłoniaków (bez zajęcia szpiku kostnego) poddanych terapii z intencją wyleczenia (bez objawów choroby w ciągu ≥ 5 lat przed włączeniem do badania • Zespoły mielodysplastyczne lub białaczka mielodysplastyczne związana z leczeniem • Spoczynkowe EKG z QTc > 470 ms odnotowane w ≥ 2 pomiarach w ciągu 24 godzin lub zespół wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (jeśli EKG wykazało QTc > 470 ms, to pacjent mógł być włączony do badania tylko wtedy, jeśli powtórne EKG wykazało QTc ≤ 470 ms • Trwałe AEs (CTCAE ≥ 2 stopnia) na skutek wcześniejszych terapii przeciwnowotworowych, z wyłączeniem łysienia i neuropatii obwodowej 2 stopnia • Obniżona odporność, np. HIV 		

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

EMBRACA	OlympiAD	Zaakceptowany program lekowy	Wiarygodność zewnętrzna względem projektu programu lekowego oraz zestawienie kryteriów między próbami
	<ul style="list-style-type: none"> • Współwystępujące poważne, niekontrolowane schorzenia, nieznośne choroby ogólnoustrojowe lub aktywne, niekontrolowane zakażenia (np. niekontrolowana arytmia komorowa, zespół żyły głównej górnej), które mogłyby przyczynić się do wystąpienia nieakceptowalnego ryzyka w zakresie toksyczności • Brak możliwości poknięcia leku lub schorzenia żołądkowo-jelitowe, które mogłyby zaburzać jego wchłanianie • Nadwrażliwość na olaparyb lub jego substancje pomocnicze 		

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

6.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Ogółem w analizowanych próbach uwzględniono 287 chorych leczonych talazoparybem, 205 otrzymujących olaparyb i 241 pacjentów (łącznie dla obu badań), którzy dostawali standardową chemioterapię z udziałem jednego leku, wybraną przez lekarza.

Odsetek kobiet uwzględnionych w próbach był w większości podobny i wynosił 98-99% w poszczególnych grupach, z tym, że w grupie PCT badania *OlympiAD* był nieco mniejszy – 94%. Większość analizowanych chorych była rasy białej ($\geq 65\%$), natomiast chorzy rasy azjatyckiej stanowili 11% populacji badania *EMBRACA*, ale już około 30% w przypadku próby *OlympiAD*. Większość pacjentów z obu badań charakteryzowała się prawidłową sprawnością wg skali ECOG – w próbie *EMBRACA* odsetek ten wyniósł 55%, a w badaniu *OlympiAD* był znacznie większy i wyniósł 70%. Dodatkowo w próbie *EMBRACA* uwzględniono pacjentów ze stopniem 2 w tej skali (1,9%), a więc chorych, którzy nie byli zdolni do pracy i spędzali około połowy dnia w łóżku – kryteria włączenia badania *OlympiAD* nie pozwalały na uwzględnienie takich pacjentów.

W próbie *EMBRACA* więcej pacjentów miało mutację *BRCA2* (55% vs 43%), a w próbie *OlympiAD* *BRCA1* (56% vs 45%). W próbie *OlympiAD* zarówno nowotwór HR+ jak i potrójnie ujemny stwierdzono u około połowy pacjentów – w badaniu *EMBRACA* odsetki te wyniosły odpowiednio 44% i 56%.

Analizując wcześniejsze leczenie, wskazać można, że odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali żadnej linii chemioterapii na etapie choroby zaawansowanej był większy w badaniu *EMBRACA* (odpowiednio 38,3% vs 32,8%), natomiast odsetek pacjentów z 2 liniami wcześniejszej chemioterapii był większy w próbie *OlympiAD* (odpowiednio 26,8% vs 19,7%). Porównywalny był przy tym odsetek pacjentów z 1 linią wcześniejszej chemioterapii w analizowanych badaniach (37,4% w próbie *EMBRACA* i 40,4% w badaniu *OlympiAD*). W badaniu *EMBRACA* zastali uwzględnieni też pacjenci z 3 i ≥ 4 liniami takiego leczenia (odpowiednio 4,4% i 0,2%), podczas gdy w próbie *OlympiAD* nie włączano takich pacjentów. W ramach choroby zaawansowanej terapię opartą na platynie otrzymało 16% chorych z grupy TALA, 21% z grupy OLA oraz 21% i 14% chorych z grupy PCT, odpowiednio w próbie *EMBRACA* i *OlympiAD*. W badaniach u podobnego odsetka pacjentów HR+ zastosowano wcześniej leczenie hormonalne w terapii choroby zaawansowanej – 32,7% w badaniu *EMBRACA* i 31,1% w próbie *OlympiAD*.

Szczegółowa charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w zakresie parametrów przedstawionych w obu analizowanych próbach została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 92. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Charakterystyka populacji	EMBRACA		OlympiAD	
	TALA, N = 287	PCT, N = 144	OLA, N = 205	PCT, N = 97
Mediana wieku (zakres)	45 (27-84)	50 (24-88)	44 (22-76)	45 (24-68)
Liczba kobiet (%)	283* (98,6%)	141* (97,9%)	200 (97,6%)*	91 (93,8%)*
Terapia hormonalna u pacjentów HR+				
Ogółem	161 (56,1%)	77 (53,5%)	bd.	bd.
W chorobie przerzutowej	92 (58,6%**)^	49 (58,3%**)^	66 (66,0%**)	28 (59,6%**)
Adjuwantowa/neoadjuwantowa	bd.	bd.	70 (70,0%**)	35 (74,5%**)
Terapia oparta na platynie w leczeniu raka piersi^				
Ogółem	bd.	bd.	60 (29,3%)^^^	26 (26,8%)^^^
W chorobie przerzutowej	46 (16,0%)^^	30 (20,8%)^^	43 (21,0%)	14 (14,4%)
Adjuwantowa/neoadjuwantowa	bd.	bd.	15 (7,3%)	7 (7,2%)
Liczba linii chemioterapii stosowanej w chorobie zaawansowanej^				
0	111 (38,7%)	54 (37,5%)	68 (33,2%)	31 (32,0%)
1	107 (37,3%)	54 (37,5%)	80 (39,0%)	42 (43,3%)
2	57 (19,9%)	28 (19,4%)	57 (27,8%)	24 (24,7%)
3	11 (3,8%)	8 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
≥ 4	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Rasa, n (%)				
Biała	192 (66,9%)	108 (75,0%)	134 (65,4%)	63 (64,9%)
Azjatycka	31 (10,8%)	16 (11,1%)	66 (32,2%)	28 (28,9%)
Czarna lub Afroamerykanie	12 (4,2%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Inna	5 (1,7%)	1 (0,7%)	5 (2,4%)	6 (6,2%)
Nie zgłaszano	47 (16,4%)	18 (12,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Stopień sprawności ECOG, n (%)				
0	153 (53,3%)	84 (58,3%)	148 (72,2%)	62 (63,9%)
1	127 (44,3%)	57 (39,6%)	57 (27,8%)	35 (36,1%)
2	6 (2,1%)	2 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)
Status genu BRCA¹, n (%)				
BRCA1+	133 (46,3%)	63 (43,8%)	117 (57,1%)	51 (52,6%)
BRCA2+	154 (53,7%)	81 (56,2%)	84 (41,0%)	46 (47,4%)
BRCA1+ i BRCA2+	bd.	bd.	4 (2,0%)	0 (0%)
Status receptorów hormonalnych², n (%)				
Nowotwór potrójnie ujemny (TNBC)	130 (45,3%)	60 (41,7%)	102 (49,8%)	48 (49,5%)

Charakterystyka populacji	EMBRACA		OlympiAD	
	TALA, N = 287	PCT, N = 144	OLA, N = 205	PCT, N = 97
Nowotwór HR+	157 (54,7%)	84 (58,3%)	103 (50,2%)	49 (50,5%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** odsetki na liczbę pacjentów z HR+;

^ w próbie EMBRACA choroba zaawansowana obejmowała chorobę lokalnie zaawansowaną (5,6% populacji badania) lub przerzutową, a w próbie OlympiAD tylko przerzutową;

^^ chemioterapia oparta na platynie w ramach choroby zaawansowanej;

^^^ odsetki chorych ogółem zawierają najprawdopodobniej także pacjentów, którzy, zgodnie z kryteriami włączenia, otrzymywali platynę jako terapię z intencją wyleczenia (*potentially curative*) w leczeniu wcześniejszego raka (np. jajnika);

1 tylko 10 pacjentów (6 [2,1%] w grupie TALA oraz 4 [2,8%] w grupie PCT) miało warianty mutacji, które określono jako potencjalnie patogene (ang. *suspected deleterious*) – w pozostałych przypadkach zidentyfikowano mutacje o znanym niekorzystnym działaniu; w badaniu OlympiAD nie podano takich danych;

2 określony lokalnie lub centralnie; w przypadku dostępności obu ocen, wykorzystywano ocenę centralną, jeśli miała wynik dodatni – jeśli obie oceny były dostępne i centralna miała wynik ujemny, wykorzystywano ocenę lokalną.

6.1.3 Zestawienie procedur zastosowanych w badaniach

W ramach badania EMBRACA ocenianą interwencję stanowił talazoparyb, podawany doustnie w dawce 1 mg raz dziennie, z kolei w próbie OlympiAD olaparyb, podawany doustnie w dawce 300 mg na dzień (1 tabletką 150 mg rano i wieczorem). Grupę kontrolną badań stanowili pacjenci przyjmujący chemioterapię z wyboru lekarza (PCT, ang. *physician's choice therapy*). W obu próbach mogła ona obejmować kapecytabinę, erybulinę lub winorelbinę, a dodatkowo w badaniu EMBRACA gemcytabinę. Odsetki chorych stosujących w tym ramieniu poszczególne chemioterapie były podobne w obu próbach dla kapecytabiny (odpowiednio 43,7% w badaniu EMBRACA i 45,1% w próbie OlympiAD) i erybuliny (odpowiednio 39,7% vs 37,4%), natomiast w przypadku winorelbiny częściej stosowali ją pacjenci z próby OlympiAD niż badania EMBRACA (17,6% vs 9,5%), co jednak może być spowodowane tym, że w drugiej próbie 9,5% pacjentów otrzymało gemcytabinę.

Interwencje w obu analizowanych badaniach stosowano do momentu wystąpienia progresji zdefiniowanej w protokole, nieakceptowalnych AEs bądź wycofania zgody przez pacjenta lub zgonu. Protokół obu badań nie przewidywał możliwości przechodzenia osób z grupy PCT na talazoparyb lub olaparyb (*crossover*).

W badaniach dopuszczano stosowanie preparatów zapobiegających przerzutom do kości. Ponadto możliwe było stosowanie leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych i/lub przeciwzakrzepowych. Zabronione było jednoczesne leczenie innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz stosowanie leków w trakcie badań. Pacjenci nie mogli także otrzymywać silnych inhibitorów CYP3A4, glikoproteiny P lub białek oporności raka piersi.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe podsumowanie stosowanych interwencji we włączonych badaniach.

Tabela 93. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego.

Leczenie	EMBRACA	OlympiAD
Interwencja	<p>Talazoparyb [TALA]: 1 mg doustnie raz dziennie w podobnych porach dnia (najlepiej rano), niezależnie od posiłku.</p>	<p>Olaparyb [OLA]: 300 mg doustnie na dzień (w 2 tabletkach po 150 mg o tych samych porach rano i wieczorem w odstępie około 12 godzin, popijane około 240 ml wody), tabletki mogły być podawane z posiłkiem/przekąską. Pomiętą dawkę można było zażyć do 2 godzin od standardowego czasu jej przyjęcia.</p>
Komparator	<p>Chemioterapia [PCT] przypisana pacjentom przed randomizacją (kapecytabina, erybulina, gemcytabina lub winorelbina), podawana w 21-dniowych cyklach według dawkowania zalecanego w protokole:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kapecytabina: 1250 mg/m² powierzchni ciała, doustnie 2 razy dziennie w dniach 1-14 21-dniowego cyklu, 30 minut po posiłku, ▪ erybulina: 1,4 mg/m², dożylnie w ciągu 2-5 minut, w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu, ▪ gemcytabina: 1250 mg/m², dożylnie w ciągu 30 minut, w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu, ▪ winorelbina: 30 mg/m², dożylnie w ciągu 6-10 minut, w 1, 8 i 15 dniu 21-dniowego cyklu. <p>Jeśli schemat podawania określonej terapii według wytycznych danej instytucji różnił się od zalecanego, możliwa była modyfikacja dawki po zatwierdzeniu przez sponsora lub osobę do tego wyznaczoną.</p> <p>Zmiana terapii z PCT na TALA (<i>crossover</i>) nie była dopuszczalna.</p> <p>Odsetki chorych stosujących poszczególne chemioterapie: kapecytabina (43,7%^), erybulina (39,7%), gemcytabina (9,5%) i winorelbina (7,1%).</p>	<p>Chemioterapia [PCT] przypisana pacjentom przed randomizacją (kapecytabina, erybulina lub winorelbina), podawana w 21-dniowych cyklach według dawkowania zalecanego w protokole:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ kapecytabina: 1250 mg/m² powierzchni ciała, doustnie 2 razy dziennie w dniach 1-14 21-dniowego cyklu, ▪ erybulina: 1,4 mg/m², dożylnie, w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu, ▪ winorelbina: 30 mg/m², dożylnie, w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu. <p>Zmiana terapii z PCT na OLA (<i>crossover</i>) nie była dopuszczalna.</p> <p>Odsetki chorych stosujących poszczególne chemioterapie: kapecytabina (45,1%^), erybulina (37,4%) i winorelbina (17,6%).</p>
Leczenie ddatkowe ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie wspomagające, używane terapeutycznie lub w ramach profilaktyki, z wyjątkiem czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF), którego stosowanie dozwolono jedynie w leczeniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dopuszczono leczenie przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, terapię przeciwzakrzepową, podskórną heparynę ▪ bisfosfoniary i inhibitor RANKL, dozwolone jako

Leczenie	EMBRACA	OlympiAD
	<p>ratunkowym (ang. <i>rescue setting</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie wspomagające w celu zapobieżenia wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych (np. czynniki wzrostu komórek krwi, preparaty krwiopochodne) ▪ leki przeciwwymiotne, takie jak deksametazon (do 4 mg dziennie), metoklopramid, ondansetron czy aprepitant ▪ leki przeciwbiegunkowe, takie jak chlorowoderek loperamidu ▪ bisfosfoniany i denosumab, dozwolone jako leczenie lub profilaktyka przeciw przerzutom raka do kości ▪ teleradioterapia (radioterapia wiązką zewnętrzną), po konsultacji z osobą monitorującą stan pacjenta, jedynie w przypadku zapobiegania uszkodzenia kości przy odnotowanych przerzutach, lub w celu uśmierzienia bólu ▪ leki stosowane w leczeniu braku łaknienia, jak np. octan megestrolu ▪ skierowanie chorego na zabieg chirurgiczny w celu usunięcia ognisk przerzutów po uprzedniej konsultacji 	<p>profilaktyka przeciw przerzutom raka do kości</p>
Leczenie zabronione	<ul style="list-style-type: none"> ▪ jakkolwiek interwencja w fazie eksperymentalnej inna niż talazoparyb ▪ jakkolwiek terapia przeciwnowotworowa inna niż talazoparyb, z wyjątkiem określonych w protokole chemioterapii (kapecytabina, erybulina, gemcytabina, winorelbina), bisfosfonianów oraz denosumab ▪ zalecane unikanie jednoczesnego stosowania talazoparybu i silnych inhibitorów glikoproteiny P (np. dronedaron, itrakonazol, chinidyna, ranolazyna, werapamil) lub jej induktorów (takich jak ryfampicyna czy typranawir/rytonawir), a także inhibitorów białek oporności raka piersi (BCRP, ang. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ odradzane było stosowanie jakichkolwiek produktów naturalnych czy też ziołowych • silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, rytonawir czy klarytromycyna) <ul style="list-style-type: none"> ▪ ponadto: fenytoina, ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbiton, newirapina, modafinil i ziele dziurawca zwyczajnego ▪ jakkolwiek inna jednoczesna terapia przeciwnowotworowa, także w fazie badań

Leczenie	EMBRACA	OlympiAD
	<i>breast cancer resistant protein</i>), jak np. Elacridar (GF120918) ²	
Modyfikacje dawek	<p>Pacjenci w grupie TALA byli monitorowani hematologicznie – aby kontynuować leczenie talazoparybem, musieli posiadać odpowiednie parametry: stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl, poziom neutrofilii $\geq 1500/\text{mm}^3$ oraz liczbę płytek krwi $\geq 50,000/\text{mm}^3$. W przypadku wystąpienia niedokrwistości wymagającej modyfikacji dawki lub tymczasowego przerwania leczenia, powrót do poprzedniej dawki był możliwy po wzroście poziomu hemoglobiny do 9-10 g/dl. W przypadku wystąpienia toksyczności 1 lub 2 stopnia, modyfikacja dawki nie była konieczna. W przypadku utrzymywania się toksyczności 2 stopnia przez co najmniej 7 dni, możliwa była redukcja dawki według uznania badacza do następnego ustalonego poziomu (odpowiednio: z 1,0 mg dziennie do 0,75 mg, 0,5 mg, 0,25 mg, 0,10 mg dziennie). W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 stopnia uznanych za związane z leczeniem, wstrzymywano podawanie talazoparybu. W razie ustąpienia AEs lub zmniejszenia ich nasilenia do 1 stopnia, możliwy był powrót do tych samych lub wyższych dawek leku. Wstrzymanie leczenia w celu poprawy stanu pacjentów, u których raportowano AEs, mogło trwać do 28 dni.</p>	<p>W razie konieczności pacjenci mogli zredukować dawkę OLA do tabletek w dawce 100 mg.</p> <p>W przypadku AEs hematologicznych w stopniu 1-2 badacz oceniał czy kontynuować leczenie OLA czy przerwać jego podawanie na maksymalnie 4 tygodnie (konieczne było leczenie wspomagające oraz ocena przyczyn wystąpienia toksyczności). W przypadku powtarzających się AEs w stopniu 1-2 konieczne było przerwanie terapii aż do redukcji nasilenia do stopnia 1 oraz zmniejszenie dawki najpierw do 250 mg, a potem do 200 mg dziennie. W przypadku AEs hematologicznych w stopniu 3-4 zalecane było przerwanie terapii aż do redukcji nasilenia do stopnia 1 (przez maksymalnie 4 tygodnie) i redukcja dawki do 200 mg dziennie. Z kolei w przypadku powtarzających się AEs w stopniu 3-4 konieczne było zakończenie prowadzonej terapii.</p> <p>W przypadku stosowanej chemioterapii kontrolowanie toksyczności i redukcja dawek następowała zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych. Standardowa lub zmniejszona dawka kapecytabina mogła być stosowana po pierwszym cyklu zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.</p>

1 w próbie EMBRACA w sytuacjach wyjątkowych, możliwe było stosowanie leków bez wcześniejszego porozumienia z badaczem lub osobą uprawnioną (jednakże, należało przekazać informację o zastosowanym leku możliwie jak najszybciej);

2 inne inhibitory glikoproteiny P (takie jak amiodaron, azytromycyna, kaptopryl, karwedylol, klarytromycyna, koniwaptan, cyklosporyna, dilitiazem, erytromycyna, felodypina, ketokonazol, lopinawir, rytonawir, kwercetyna), induktory glikoproteiny P (np. avasimib, karbamazepina, fenytoina, preparaty dziurawca), a także inhibitory BCRP (takie jak cyklosporyna, eltrombopag oraz gefitynib), przy jednoczesnym podawaniu talazoparybu, powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością.

[^] odsetki przeliczone na populację bezpieczeństwa badań.

6.2 Metodyka porównania pośredniego

Z uwagi na obecność jedynie dwóch badań klinicznych, pozwalających na porównanie talazoparybu z olaparybem przez tylko jeden wspólny komparator (chemioterapię z wyboru lekarza), obliczenia postanowiono przeprowadzić prostą metodą Buchera. Szczegóły metody przedstawiono w rozdziale „Analiza statystyczna”.

W ocenie skuteczności klinicznej wybrano najważniejsze punkty końcowe w badaniach onkologicznych: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywną odpowiedź na leczenie

(sumę odpowiedzi częściowej oraz całkowitej). Punkty te zostały ocenione w obu badaniach wykorzystywanych w porównaniu pośrednim – *EMBRACA* oraz *OlympiAD*. Dodatkowo, przeprowadzono również porównanie oceny jakości życia, w zakresie czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia według ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ-C30.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje punktów końcowych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, które wykorzystano w ocenie skuteczności w ramach porównania pośredniego. Definicje były zgodne między próbami.

Tabela 94. Zestawienie definicji punktów końcowych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wykorzystanych w ocenie skuteczności przeprowadzonego porównania pośredniego.

Punkt końcowy	<i>EMBRACA</i>	<i>OlympiAD</i>
OS	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
PFS	czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji radiologicznej choroby według kryteriów RECIST wersja 1.1 (ocena centralna przez zaślepioną, niezależną komisję) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny	czas od randomizacji do obiektywnej progresji radiologicznej choroby według kryteriów RECIST wersja 1.1 (ocena centralna przez zaślepioną, niezależną komisję) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Obiektywna odpowiedź na leczenie	uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 (ocena niezależnej placówki radiologicznej- IRF, z ang. <i>Independent Radiology Facility</i>)	uzyskanie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1 (ocena centralna przez zaślepioną, niezależną komisję)
Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku oceny jakości życia według kwestionariusza QLQ-C30	Czas od randomizacji do pierwszego zaobserwowanego zmniejszenia wyniku wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 o ≥ 10 punktów oraz utrzymywanie się tego wyniku w kolejnych obserwacjach (tzn. brak kolejnych wyników oceny wskazujących na zmniejszenie < 10 punktów od wartości wyjściowej)	Czas od randomizacji do pierwszego zaobserwowanego zmniejszenia wyniku wskaźnika stanu zdrowia/jakości życia kwestionariusza QLQ-C30 o ≥ 10 punktów, utrzymujące się przy kolejnej wizycie. Ocenę wykonano wśród chorych z wyjściowym wynikiem ≥ 10 punktów

W ramach oceny bezpieczeństwa, porównano ogólną częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia (porównania ogólnej częstości występowania AEs bez względu na stopień nasilenia nie wykonano, gdyż niemal wszyscy pacjenci w obu badaniach doświadczyli przynajmniej 1 zdarzenia niepożądanego), a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia oraz AEs prowadzących do zmniejszenia dawki leku (z powodu braku informacji o odsetku chorych z AEs prowadzących do tymczasowego wstrzymania leczenia, nie udało się przeprowadzić porównania pośredniego w zakresie tego punktu końcowego). Do porównania poszczególnych zdarzeń

niepożądanych wybrano zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4 (szczególnie istotne dla pacjentów), występujące zarówno po stronie talazoparybu, jak i po stronie olaparybu – zestawiono 5 najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie talazoparybu lub olaparybu, które dało się ze sobą porównać – były to zdarzenia niedokrwistości, neutropenii, leukopenii, zmęczenia oraz bólów pleców. W obliczeniach wykorzystano najbardziej aktualne dostępne dane (w przypadku talazoparybu, mediana leczenia wynosiła około 7 miesięcy, natomiast olaparybu – około 8 miesięcy).

6.3 Skuteczność kliniczna

6.3.1 Przeżycie całkowite (OS)

W niniejszym porównaniu testowano również przeżycie całkowite wśród leczonych w obu próbach pacjentów. W badaniu *EMBRACA* dane odnośnie analizy przeżycia pochodziły z analizy *interim*, wykonanej razem z ostateczną analizą PFS, po około 11,2 miesiącach obserwacji (mediana), a także z analizy końcowej wykonanej po odnotowaniu 324 zgonów (czyli nieco więcej niż planowane 321 zgonów; natomiast dojrzałość danych liczona jako odsetek zgonów w całej ocenianej populacji wyniosła 75,2%): 216 (75,3%) w grupie talazoparybu oraz 108 (75,0) w grupie chemioterapii, przy medianach okresu obserwacji odpowiednio w tych grupach 44,9 (95% CI: 37,9; 47,0) miesięcy oraz 36,8 (95% CI: 34,3; 43,0) miesięcy.

Z kolei, w próbie *OlympiAD* dane dotyczące OS były dostępne łącznie z trzech analiz:

- z analizy *interim* wykonanej przy końcowej ocenie PFS (data odcięcia danych 9 grudnia 2016 roku), po medianie obserwacji 14,5 miesiąca w grupie olaparybu oraz 14,1 miesiąca w grupie standardowej chemioterapii; odnotowano łącznie 140 zgonów (46% dojrzałość danych);
- z końcowej analizy opisanej w publikacji *Robson 2019* (data odcięcia danych 25 września 2017 roku), przy medianie obserwacji w grupie olaparybu wynoszącej 18,9 miesięcy (25,3 miesiąca wśród chorych cenzorowanych) oraz 15,5 miesiąca (26,3 miesiąca wśród cenzorowanych chorych) w grupie chemioterapii, analizę wykonano po uzyskaniu 192 zgonów (64% dojrzałość danych);
- z dodatkowej analizy *post-hoc* (doniesienie *Robson 2019b*), prowadzonej po zakończeniu końcowej analizy OS (data odcięcia danych 3 marca 2019 roku), po medianie obserwacji w grupie olaparybu 18,9 miesięcy (40,7 miesięcy wśród chorych cenzorowanych) oraz 15,5 miesiąca w grupie kontrolnej (29,2 miesiąca wśród cenzorowanych pacjentów); analizę wykonano po uzyskaniu 223 zdarzeń zgonów (dojrzałość 73,8%).

Jako główny wynik porównania pośredniego wybrano zestawienie wyników analiz końcowych, natomiast w ramach analizy wrażliwości porównano wynik analizy interim obu badań, a także wynik końcowej analizy OS w badaniu EMBRACA oraz wynik w dłuższym okresie obserwacji dla badania *OlympiAD*, przedstawiony w doniesieniu *Robson 2019b*.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 95. Ocena OS – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 287	PCT, N = 144	OLA, N = 205	PCT, N = 97
Analizy końcowe OS (publikacja <i>Litton 2020</i> dla próby <i>EMBRACA</i>, publikacja <i>Robson 2019</i> dla próby <i>OlympiAD</i>)				
Mediana OS (95% CI) [mies.]	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)	19,3 (bd.)	17,1 (bd.)
HR (95% CI), p	0,848 (0,670; 1,073), p = 0,17		0,90 (0,66; 1,23), p = 0,513	
Talazoparyb vs Olaparyb, HR (95% CI)	0,94 (0,63; 1,39); NS			
Analizy interim OS (publikacja <i>Litton 2018</i> dla próby <i>EMBRACA</i>, publikacja <i>Robson 2017</i> dla próby <i>OlympiAD</i>)				
Mediana OS (95% CI) [mies.]	22,3 (18,1; 26,2)	19,5 (16,3; 22,4)	19,3 (bd.)	19,6 (bd.)
HR (95% CI), p	0,76 (0,55; 1,06), p = 0,11		0,90 (0,63; 1,29), p = 0,57	
Talazoparyb vs Olaparyb, HR (95% CI)	0,84 (0,52; 1,37); NS			
Dodatkowa analiza – dłuższy okres obserwacji w badaniu <i>OlympiAD</i> (doniesienie <i>Robson 2019b</i>)				
Mediana OS (95% CI) [mies.]	19,3 (16,6; 22,5)	19,5 (17,4; 22,4)	19,3 (bd.)	17,1 (bd.)
HR (95% CI), p, analizy interim	0,848 (0,670; 1,073), p = 0,17		0,84 (0,63; 1,12), bd.	
Talazoparyb vs Olaparyb, HR (95% CI)	1,01 (0,70; 1,46); NS			

NS – nieistotne statystycznie.

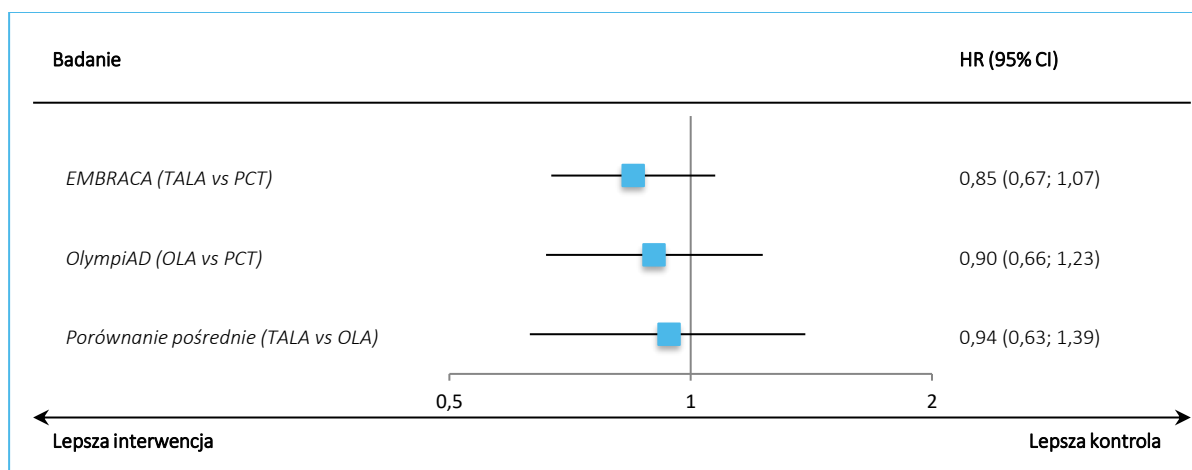
Wśród pacjentów przyjmujących talazoparyb lub olaparyb, nie odnotowano istotnych różnic w ryzyku zgonu w porównaniu do leczenia chemioterapią, HR = 0,94 (95%CI: 0,63; 1,39), p = 0,17 dla chorych z próby *EMBRACA* oraz HR = 0,90 (95%CI: 0,66; 1,23), p = 0,513 dla pacjentów z badania *OlympiAD*. W przypadku porównania pośredniego różnice w ocenianym OS wśród pacjentów przyjmujących talazoparyb lub olaparyb nie były istotne statystycznie, HR = 0,94 (95%CI 0,63; 1,23). Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy talazoparybem, a olaparybem, gdy wykorzystano dane z analiz interim, HR = 0,84 (95%CI 0,52; 1,37), oraz gdy po stronie olaparybu wykorzystano dane z analizy *post-hoc* przedstawionej w doniesieniu *Robson 2019b*: HR = 1,01 (95% CI: 0,70; 1,46) – co więcej, wyniki tej ostatniej

analizy sugerują, że w zbliżonym okresie obserwacji ryzyko zgonu pacjentów otrzymujących talazoparyb oraz olaparyb było bardzo podobne.

W interpretacji wyników porównania pośredniego dla OS należy mieć jednak na uwadze szereg ograniczeń. W przypadku badania *OlympiAD* ocena OS była dodatkowym punktem końcowym i badanie nie zostało zaprojektowane, by z wystarczającą mocą statystyczną wykazać różnice pomiędzy grupą olaparybu a standardową chemioterapią w ryzyku zgonu. Dodatkowo, okresy obserwacji po stronie olaparybu, nawet w najdłuższej z analiz były nieco krótsze niż te w badaniu *EMBRACA*, choć odsetek uzyskanych zdarzeń zgonów (dojrzałość danych) w przeliczeniu na populację badania był zbliżony w porównaniu najdłuższych okresów (75,2% vs 73,8%, *EMBRACA* vs *OlympiAD*). Na możliwość odniesienia wyników obu badań mógł mieć również wpływ efekt dalszych terapii, stosowanych po progresji na leczeniu ocenianym w badaniu – dla porównania, w przypadku próby *EMBRACA* duży odsetek chorych (około 33%) z grupy chemioterapii otrzymał następnie inhibitor PARP, w porównaniu do około 8% chorych z grupy kontrolnej badania *OlympiAD*; różnice te mogą mieć jednak charakter konserwatywny, gdyż działają niekorzyść talazoparybu.

Wykres przedstawiający porównanie pośrednie OS w TALA vs OLA przedstawiono poniżej.

Wykres 9. Wyniki porównania pośredniego OS dla głównej analizy, TALA vs OLA.



6.3.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W porównaniu pośrednim oceniano główny punkt końcowy dla obu wymienionych wyżej badań – przeżycie wolne od progresji choroby. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

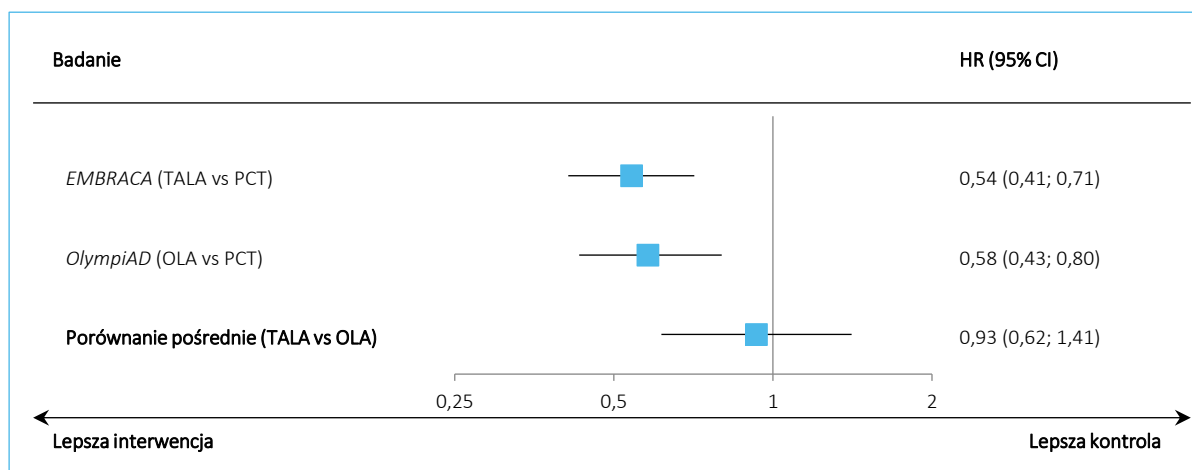
Tabela 96. Ocena PFS – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 287	PCT, N = 144	OLA, N = 205	PCT, N = 97
Mediana PFS (95% CI) [mies.]	8,6 (95%CI: 7,2; 9,3)	5,6 (95%CI: 4,2; 6,7)	7,0 (bd.)	4,2 (bd.)
HR (95% CI), p	0,54 (0,41; 0,71), p < 0,001		0,58 (0,43; 0,80); p < 0,001	
Talazoparyb vs Olaparyb, HR (95% CI)	<u>0,93 (0,62; 1,41)</u>			

Zarówno w próbie klinicznej *EMBRACA* jak i badaniu *OlympiAD* prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia progresji choroby lub zgonu w określonym czasie było istotnie niższe po stronie grup leczonych inhibitorami PARP w porównaniu do terapii PCT, HR = 0,54 (95%CI: 0,41; 0,71), p < 0,001 oraz HR = 0,58 (95%CI: 0,43; 0,80); p < 0,001, odpowiednio dla badań *EMBRACA* i *OlympiAD*. Różnice w PFS pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących talazoparyb i olaparyb nie były istotne statystycznie, HR = 0,93 (95%CI: 0,62; 1,41).

Poniżej umieszczono wykres przedstawiający porównanie pośrednie PFS w grupach TALA oraz OLA.

Wykres 10. Ocena PFS, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



6.3.3 Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie pośrednie obiektywnej odpowiedzi na leczenie pacjentów przyjmujących talazoparyb oraz leczonych olaparybem, z wykorzystaniem PCT jako wspólnego komparatora.

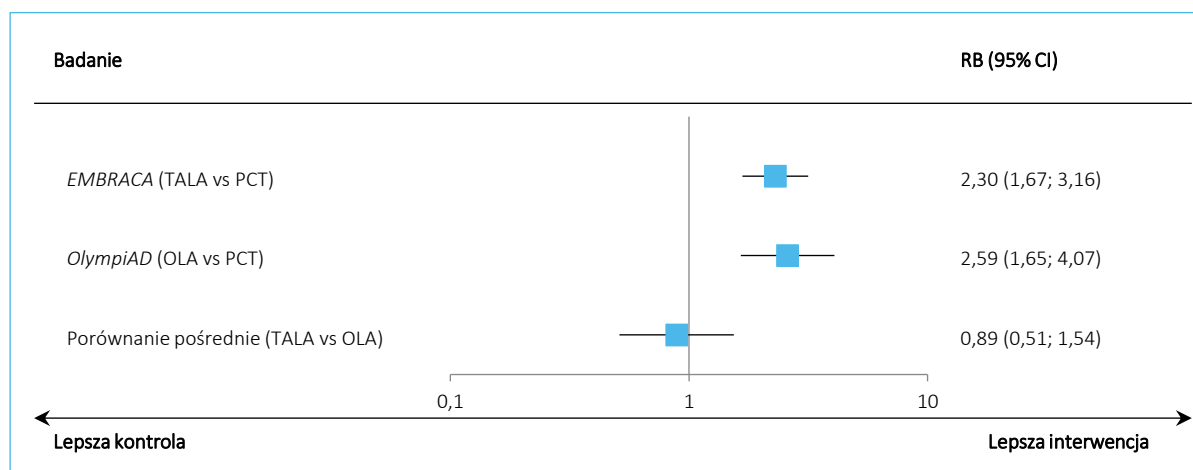
Tabela 97 Ocena ORR – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA	PCT	OLA	PCT
Liczba pacjentów, n/N (%)	137/219 (62,6%),	31/114 (27,2%),	95/165 (57,6%),	16/72 (22,2%),
RB (95% CI)*, p	2,30 (1,67; 3,16), p < 0,0001		2,59 (1,65; 4,07), p < 0,0001	
RD (95% CI)*, p	0,35 (0,25; 0,46), p < 0,0001		0,35 (0,23; 0,48), p < 0,0001	
NNT (95% CI)	NNT = 3 (3; 5)		NNT = 3 (3; 5)	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)			<u>RR = 0,89 (0,51; 1,54); RD = 0,00 (-0,16; 0,16)</u>	

* obliczone na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach prawdopodobieństwo uzyskania przez pacjenta obiektywnej odpowiedzi na leczenie było istotnie, ponad 2-krotnie wyższe wśród pacjentów leczonych inhibitorami PARP w porównaniu do chorych otrzymujących chemioterapię: RB = 2,30 (95%CI: 1,67; 3,16), p < 0,0001, NNT = 3 (95%CI: 3; 5), oraz RB = 2,59 (95%CI: 1,65; 4,07), p < 0,0001, NNT = 3 (95%CI: 3; 5), odpowiednio dla prób *EMBRACA* i *OlympiAD*. Różnice w ocenie obiektywnej odpowiedzi na leczenie pomiędzy pacjentami otrzymującymi talazoparyb i leczonymi olaparybem nie były znamienne statystycznie, RR = 0,89 (0,51; 1,54), RD = 0,00 (-0,16; 0,16).

Poniżej przedstawiono wykres z porównaniem pośrednim ORR w grupach TALA vs OLA.

Wykres 11. Ocena ORR, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.

6.3.4 Jakość życia – ocena na podstawie kwestionariusza QLQ-C30

Wyniki porównania pośredniego czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia w oparciu o kwestionariusz QLQ-C30, pomiędzy grupami w badaniach *EMBRACA* oraz *OlympiAD*, przedstawiono w tabeli poniżej. Po stronie talazoparybu wykorzystano dane z uaktualnionej analizy, wykonanej w momencie przeprowadzenia końcowej oceny OS, przedstawionej w publikacji *Litton 2020*.

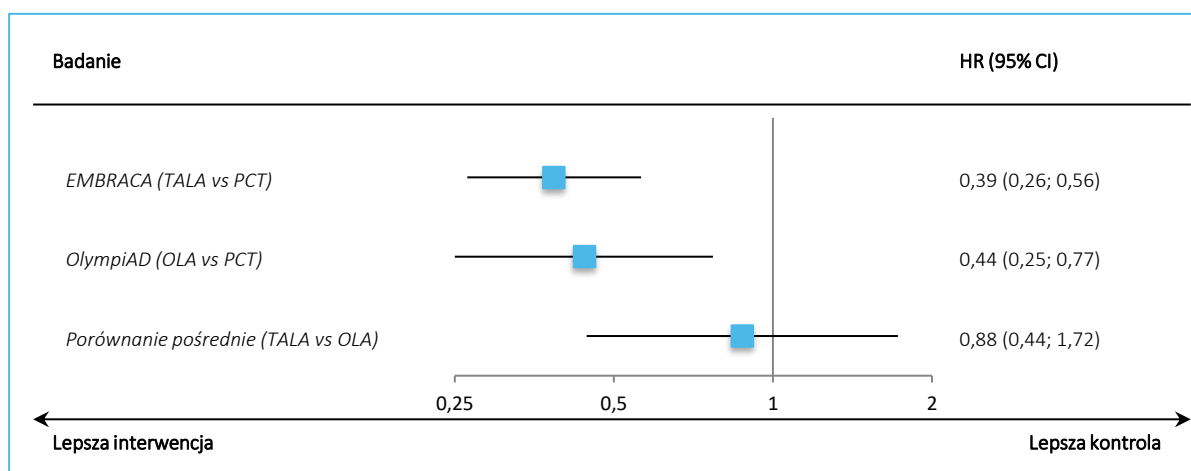
Tabela 98 Ocena czasu do pogorszenia jakości życia wg wskaźnika ogólnej jakości życia na podstawie QLQ-C30 – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 262	PCT, N = 114	OLA, N = 191	PCT, N = 73
Mediana czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia na podstawie kwestionariusza QLQ-C30 (95% CI) [mies.]	26,3 (16,3; 30,5)	6,3 (4,9; 12,2)	nie osiągnięta	15,3 (bd.)
HR (95% CI), p	0,385 (0,264; 0,563); IS		0,44 (0,25; 0,77); p = 0,004	
Talazoparyb vs Olaparyb, HR (95% CI)	<u>0,88 (0,44; 1,72); NS</u>			

W przypadku pogorszenia jakości życia na podstawie indywidualnej oceny pacjentów, istotnie lepsze wyniki odnotowano wśród pacjentów przyjmujących inhibitory PARP w porównaniu do chemioterapii - czas do istotnego klinicznie pogorszenia wyniku oceny jakości życia był istotnie mniejszy w przypadku inhibitorów, HR = 0,385 (95%CI: 0,264; 0,563), $p < 0,0001$ dla próby *EMBRACA* oraz HR = 0,44 (95%CI: 0,25; 0,77); $p = 0,004$ dla próby *OlympiAD*. Różnica wśród pacjentów leczonych talazoparybem i olaparybem nie była statystycznie znamienne, HR = 0,88 (95%CI: 0,44; 1,72).

Wykres przedstawiający porównanie pośrednie ORR w grupach TALA vs OLA przedstawiono poniżej.

Wykres 12. Ocena czasu do pogorszenia jakości życia wg wskaźnika ogólnej jakości życia na podstawie QLQ-C30, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego talazoparyb (TALA) vs olaparyb (OLA) dla czasu do pogorszenia jakości życia według zmiany wyniku podskal kwestionariusza QLQ C30, oceniających funkcjonowanie pacjenta.

Tabela 99. Wyniki porównania pośredniego dla czasu do pogorszenia jakości życia według zmiany wyniku podskal kwestionariusza QLQ C30.

Czas do pogorszenia jakości życia według zmiany wyniku podskali:	<i>EMBRACA</i> HR (95% CI)	<i>OlympiAD</i> HR (95% CI)	Porównanie pośrednie TALA vs OLA HR (95% CI)
Funkcjonowanie fizyczne	0,307 (0,203; 0,463), p < 0,0001	0,50 (0,27; 0,94)	0,61 (0,29; 1,30)
Pełnienie ról	0,364 (0,254; 0,522), p < 0,0001	0,45 (0,26; 0,76)	0,81 (0,42; 1,54)
Funkcjonowanie emocjonalne	0,241 (0,154; 0,377), p < 0,0001	0,34 (0,16; 0,70)	0,71 (0,30; 1,68)
Funkcjonowanie poznawcze	0,387 (0,259; 0,577), p < 0,0001	0,80 (0,46; 1,37)	0,48 (0,25; 0,95)
Funkcjonowanie społeczne	0,432 (0,297; 0,628), p < 0,0001	0,44 (0,25; 0,78)	0,98 (0,50; 1,94)

W żadnym z wykonanych porównań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

6.4 Bezpieczeństwo

Porównanie bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie raportowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, które wystąpiły wśród pacjentów przyjmujących talazoparyb oraz u chorych otrzymujących olaparyb, w oparciu o wspólny komparator – chemioterapię. Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

6.4.1 AEs ≥ 3 stopnia ogółem

Wyniki oceny AEs w ≥ 3 stopniu nasilenia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 100. AEs ≥ 3 stopnia ogółem – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

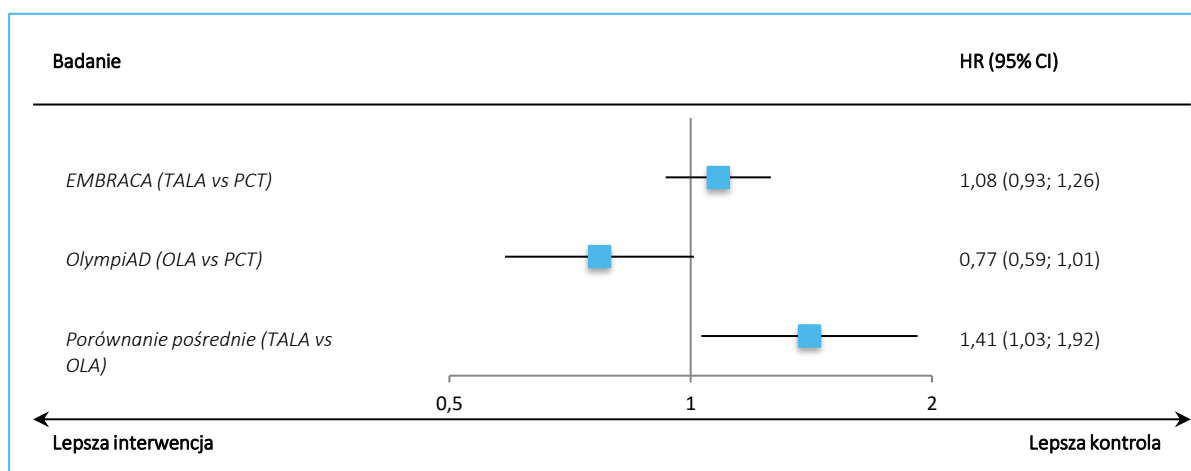
	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 286	PCT, N = 126	OLA, N = 205	PCT, N = 91
Liczba zdarzeń, n/N (%)	199/286 (69,6%)	81/126 (64,3%)	78/205 (38,0%)	45/91 (49,5%)
RR (95% CI)*, p	1,08 (0,93; 1,26), p = 0,3044		0,77 (0,59; 1,01), p = 0,0584	
RD (95% CI)*, p	0,05 (-0,05; 0,15), p = 0,2956		-0,11 (-0,24; 0,01), p = 0,0678	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)	RR = 1,41 (1,03; 1,92), RD = 0,17 (0,01; 0,32), NNH = 6 (4; 106)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ogółem, ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego w 3 lub wyższym stopniu nasilenia w badaniu *EMBRACA* było porównywalne wśród chorych przyjmujących talazoparyb i chorych otrzymujących PCT, RR = 1,08 (95%CI: 0,93; 1,26), p = 0,3044. W przypadku próby *OlympiAD*, AEs ≥ 3 wyniki porównania również nie były istotne statystycznie: RR = 0,77 (95%CI: 0,59; 1,01), p = 0,0584. Podsumowując w porównaniu pośrednim, prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek AEs ≥ 3 stopnia było istotnie wyższe wśród pacjentów leczonych talazoparybem, w porównaniu do chorych otrzymujących olaparyb: RR = 1,41 (95%CI: 1,03; 1,92), RD = 0,17 (95%CI: 0,01; 0,32), NNH = 5 (95%CI: 3; 15).

Poniżej umieszczono wykres przedstawiający porównanie pośrednie AEs ≥ 3 stopnia ogółem, w grupach TALA oraz OLA.

Wykres 13. Ocena AEs ≥ 3 stopnia ogółem, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



6.4.2 AEs prowadzące do zakończenia leczenia

W tabeli poniżej zestawiono wyniki badań *EMBRACA* oraz *OlympiAD* w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do konieczności zakończenia leczenia, a także porównanie pośrednie talazoparybu z olaparybem w zakresie tego punktu końcowego na podstawie danych z obu badań.

Tabela 101. AEs prowadzące do zakończenia leczenia – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 286	PCT, N = 126	OLA, N = 205	PCT, N = 91
Liczba zdarzeń, n/N (%)	22/286 (7,7%)	12/126 (9,5%)	10/205 (4,9%)	7/91 (7,7%)
RR (95% CI)*, p	0,81 (0,41; 1,58) p = 0,5330		0,63 (0,25; 1,61) p = 0,3391	
RD (95% CI)*, p	-0,02 (-0,08; 0,04) p = 0,5486		-0,03 (-0,09; 0,03) p = 0,3751	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)	RR = 1,27 (0,40; 4,02) RD = 0,01 (-0,08; 0,10)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

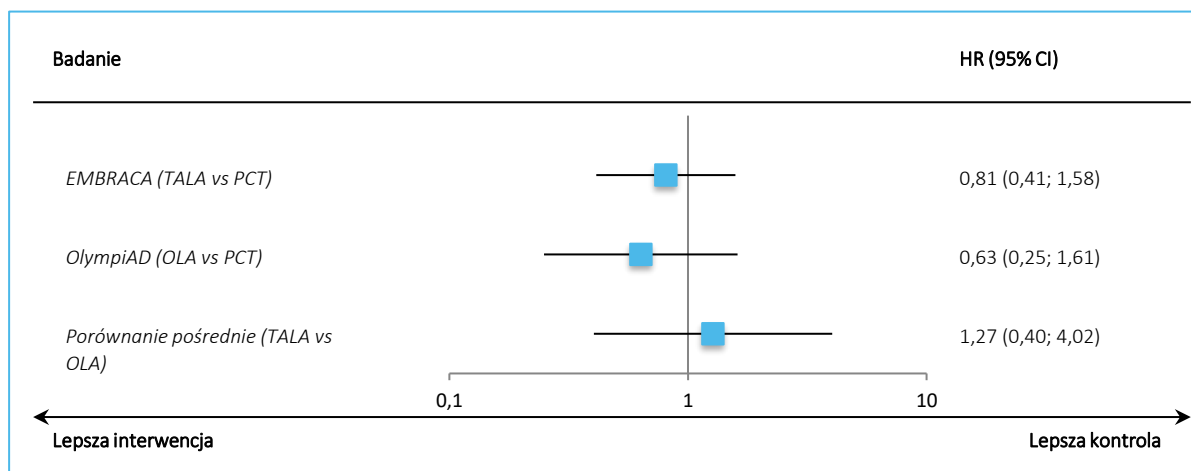
W obu badaniach ryzyko zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było liczbowo mniejsze w grupach talazoparybu i olaparybu, w porównaniu do grup chemioterapii, ale obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie. Porównanie pośrednie talazoparybu i olaparybu również wskazywało na podobne ryzyko zakończenia leczenia z powodu AEs podczas terapii tymi dwoma lekami: RR = 1,27 (95% CI: 0,40; 4,02).

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

Wyniki porównania pośredniego podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 14. Ocena AEs prowadzących do zakończenia leczenia, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



6.4.3 AEs prowadzące do zmniejszenia dawki leku

Informacje o zdarzeniach niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki leku w badaniach *EMBRACA* oraz *OlympiAD* podsumowano w tabeli poniżej, wraz z wynikiem przeprowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 102. AEs prowadzące do zmniejszenia dawki leku – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 286	PCT, N = 126	OLA, N = 205	PCT, N = 91
Liczba zdarzeń, n/N (%)	150/286 (52,4%)	45/126 (35,7%)	52/205 (25,4%)	28/91 (30,8%)
RR (95% CI)*, p	1,47 (1,13; 1,90) p = 0,0036		0,82 (0,56; 1,21) p = 0,3286	
RD (95% CI)*, p	0,17 (0,07; 0,27), p = 0,0013 NNH = 6 (4; 16)		-0,05 (-0,17; 0,06) p = 0,3443	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)	RR = 1,78 (1,12; 2,84) RD = 0,22 (0,07; 0,37), NNH = 5 (3; 15)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki stosowanego leku było istotnie wyższe u chorych otrzymujących talazoparyb, w porównaniu do chorych leczonych standardową chemioterapią w ramach badania *EMBRACA*: RR = 1,47 (95% CI: 1,13; 1,90), p = 0,0036, natomiast w próbie *OlympiAD* nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku konieczności zmniejszenia

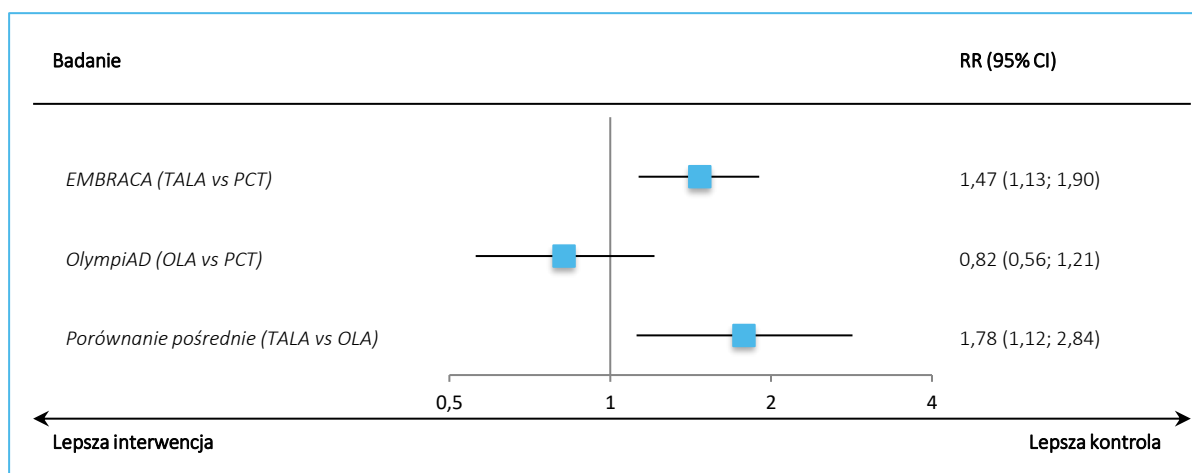
Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

dawki olaparybu w porównaniu do chemioterapii: RR = 0,82 (95% CI: 0,56; 1,21), $p = 0,3286$. Wynik porównania pośredniego wskazywał na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki stosowanego leku wśród chorych leczonych talazoparybem w porównaniu do chorych leczonych olaparybem: RR = 1,78 (95% CI: 1,12; 2,84), NNH = 5 (95% CI: 3, 15).

Wyniki porównania pośredniego podsumowano również na wykresie poniżej.

Wykres 15. Ocena AEs ≥ 3 stopnia ogółem, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



6.4.4 Niedokrwistość ≥ 3 stopnia

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące ryzyka wystąpienia niedokrwistości ≥ 3 stopnia podczas terapii talazoparybem, olaparybem oraz standardową chemioterapią; zamieszczono w niej również wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego.

Tabela 103. Niedokrwistość ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

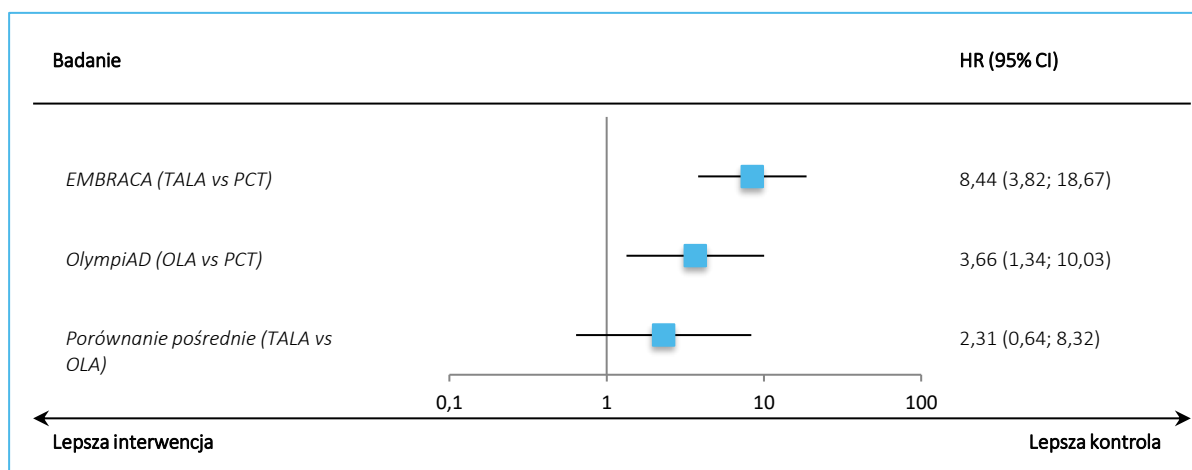
	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 286	PCT, N = 126	OLA, N = 205	PCT, N = 91
Liczba zdarzeń, n/N (%)	115/286 (40,2%)	6/126 (4,8%)	33/205 (16,1%)	4/91 (4,4%)
RR (95% CI)*, p	8,44 (3,82; 18,67) p < 0,0001		3,66 (1,34; 10,03), p = 0,0116	
RD (95% CI)*, p	0,35 (0,29; 0,42) NNH = 3 (3; 4) p < 0,0001		0,12 (0,05; 0,18), p = 0,0005 NNH = 9 (6; 20)	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)	<u>RR = 2,31 (0,64; 8,32), RD = 0,24 (0,14; 0,33)</u>			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Niedokrwistość co najmniej 3 stopnia w obu badaniach była istotnie częściej raportowana w grupach pacjentów leczonych inhibitorami PARP w porównaniu do chemioterapii, RR = 8,44 (95%CI: 3,82; 18,67), p < 0,0001, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz RR = 3,66 (95%CI: 1,34; 10,03), p = 0,0116, NNH = 9 (95%CI: 6; 20), odpowiednio dla badania *EMBRACA* i *OlympiAD*. W porównaniu pośrednim talazoparybu i olaparybu, prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości ≥ 3 stopnia w ocenianej interwencji nie było statystycznie istotne, RR = 2,31 (95%CI: 0,64; 8,32), RD = 0,24 (95%CI: 0,14; 0,33)

Wykres przedstawiający porównanie pośrednie niedokrwistości ≥ 3 stopnia w TALA vs OLA przedstawiono poniżej.

Wykres 16. Ocena niedokrwistości ≥ 3 stopnia, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



6.4.5 Neutropenia ≥ 3 stopnia

Informacje odnośnie neutropenii występującej w 3 lub wyższym stopniu nasilenia w badaniach *EMBRACA* oraz *OlympiAD*, a także wyniki obliczeń porównania pośredniego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 104. Neutropenia ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

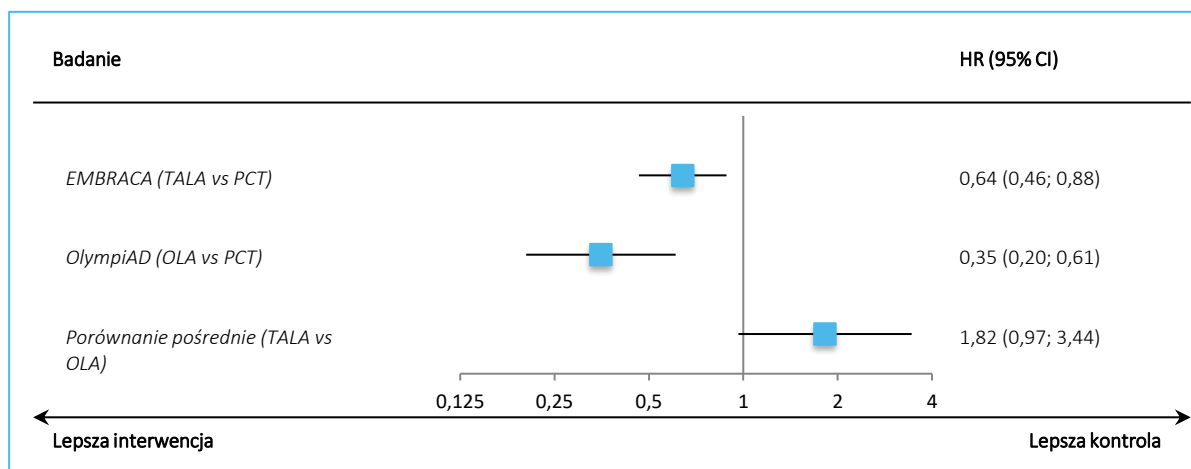
	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 286	PCT, N = 126	OLA, N = 205	PCT, N = 91
Liczba zdarzeń, n/N (%)	64/286 (22,4%)	44/126 (34,9%)	19/205 (9,3%)	24/91 (26,4%)
RR (95% CI)*, p	0,64 (0,46; 0,88), p = 0,0067		0,35 (0,20; 0,61), p = 0,0002	
RD (95% CI)*, p	-0,13 (-0,22; -0,03) NNT = 8 (5; 35), p = 0,0106		-0,17 (-0,27; -0,07) p = 0,0007 NNT = 6 (4; 14)	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)	RR = 1,82 (0,97; 3,44), RD = 0,05 (-0,09; 0,18)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach neutropenia ≥ 3 stopnia była obserwowana istotnie rzadziej wśród chorych leczonych inhibitorami PARP w porównaniu do PCT, RB = 0,64 (95%CI: 0,46; 0,88), p = 0,0067 oraz RB = 0,35 (95%CI: 0,20; 0,61), p = 0,0002, odpowiednio dla badania *EMBRACA* i *OlympiAD*. Różnice pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących talazoparyb i olaparyb odnośnie ryzyka wystąpienia neutropenii ≥ 3 stopnia nie były istotne statystycznie, RR = 1,82 (95%CI: 0,97; 3,44), RD = 0,05 (95%CI: -0,09; 0,18).

Poniżej umieszczono wykres przedstawiający porównanie pośrednie neutropenii ≥ 3 stopnia w grupach TALA oraz OLA.

Wykres 17. Ocena neutropenii ≥ 3 stopnia, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



6.4.6 Leukopenia ≥ 3 stopnia

W tabeli poniżej podsumowano wyniki poszczególnych badań oraz wyniki porównania pośredniego talazoparybu z olaparybem dla oceny ryzyka wystąpienia leukopenii w stopniu nasilenia 3 lub wyższym.

Tabela 105. Leukopenia ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

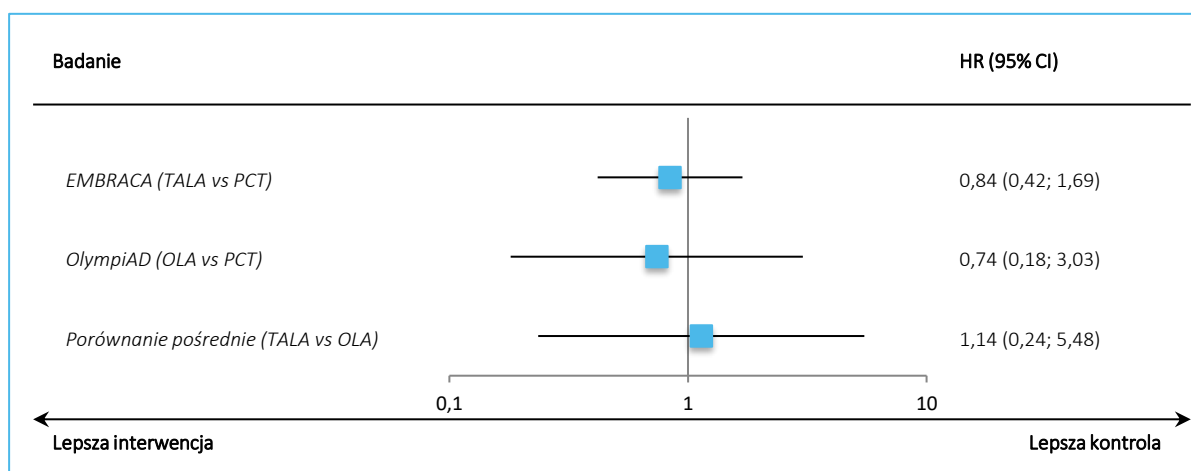
	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 286	PCT, N = 126	OLA, N = 205	PCT, N = 91
Liczba zdarzeń, n/N (%)	21/286 (7,3%)	11/126 (8,7%)	5/205 (2,4%)	3/91 (3,3%)
RR (95% CI)*, p	0,84 (0,42; 1,69), p = 0,6273		0,74 (0,18; 3,03), p = 0,6753	
RD (95% CI)*, p	-0,01 (-0,07; 0,04), p = 0,6381		-0,01 (-0,05; 0,03), p = 0,6913	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)	RR = 1,14 (0,24; 5,48), RD = -0,01 (-0,08; 0,07)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Leukopenia w co najmniej 3 stopniu nasilenia była odnotowywana rzadziej wśród pacjentów leczonych talazoparybem lub olaparybem w porównaniu do PCT, jednak różnice nie były statystycznie istotne, RR = 0,84 (95%CI: 0,42; 1,69), p = 0,6273 w badaniu *EMBRACA* oraz RR = 0,74 (95%CI: 0,18; 3,03), p = 0,6753 w próbie *OlympiAD*. Różnice pomiędzy grupami TALA vs OLA również nie były statystycznie istotne, RR = 1,14 (95%CI: 0,24; 5,48), RD = -0,01 (95%CI: -0,08; 0,07).

Poniżej przedstawiono wykres z porównaniem pośrednim leukopenii ≥ 3 stopnia w grupach TALA vs OLA.

Wykres 18. Ocena leukopenii ≥ 3 stopnia, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



6.4.7 Zmęczenie ≥ 3 stopnia

Porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia zmęczenia w stopniu 3 lub wyższym pomiędzy talazoparybem a olaparybem, wraz z wynikami poszczególnych badań, podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 106. Zmęczenie ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

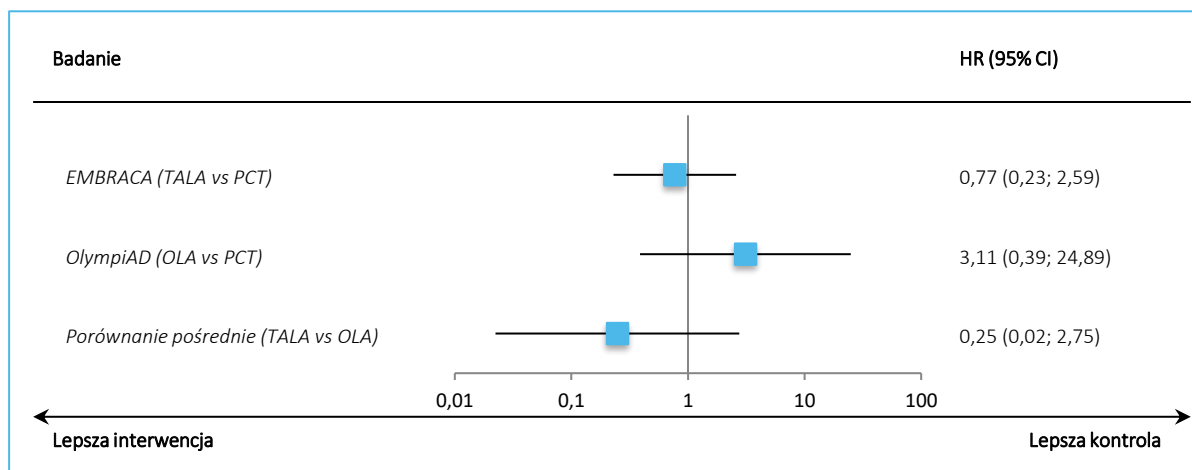
	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 286	PCT, N = 126	OLA, N = 205	PCT, N = 91
Liczba zdarzeń, n/N (%)	7/286 (2,4%)	4/126 (3,2%)	7/205 (3,4%)	1/91 (1,1%)
RR (95% CI)*, p	0,77 (0,23; 2,59), p = 0,6737		3,11 (0,39; 24,89), p = 0,2855	
RD (95% CI)*, p	-0,01 (-0,04; 0,03), p = 0,6878		0,02 (-0,01; 0,06), p = 0,1666	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)	RR = 0,25 (0,02; 2,75), RD = -0,03 (-0,08; 0,02)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zmęczenie ≥ 3 stopnia było obserwowane rzadziej wśród pacjentów leczonych talazoparybem w porównaniu do chemioterapii w próbie *EMBRACA* oraz częściej w grupie chorych przyjmujących olaparyb w porównaniu do PCT w badaniu *OlympiAD*; w obu przypadkach różnice nie były istotne statystycznie – odpowiednio, RR = 0,77 (95%CI: 0,23; 2,59), p = 0,6737 oraz RR = 3,11 (95%CI: 0,39; 24,89), p = 0,2855. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego AE wśród pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu z olaparybem było nieistotne statystycznie, RR = 0,25 (95%CI: 0,02; 2,75), RD = -0,03 (95%CI: -0,08; 0,02).

Wykres przedstawiający porównanie pośrednie zmęczenia ≥ 3 stopnia w grupach TALA vs OLA przedstawiono poniżej.

Wykres 19. Ocena zmęczenia ≥ 3 stopnia, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



6.4.8 Ból pleców ≥ 3 stopnia

W tabeli poniżej zaprezentowano wyniki dotyczące oceny ryzyka wystąpienia bólu pleców w ≥ 3 stopniu nasilenia w badaniach *EMBRACA* oraz *OlympiAD*,

Tabela 107. Ból pleców ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).

	<i>EMBRACA</i>		<i>OlympiAD</i>	
	TALA, N = 286	PCT, N = 126	OLA, N = 205	PCT, N = 91
Liczba zdarzeń, n/N (%)	7/286 (2,4%)	2/126 (1,6%)	4/205 (2,0%)	1/91 (1,1%)
RR (95% CI)*, p	1,54 (0,32; 7,32), p = 0,5858		1,78 (0,20; 15,67), p = 0,6053	
RD (95% CI)*, p	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5503		0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,5590	
Talazoparyb vs Olaparyb, RR (95% CI), RD (95% CI)	RR = 0,87 (0,06; 12,63), RD = 0,00 (-0,04; 0,04)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

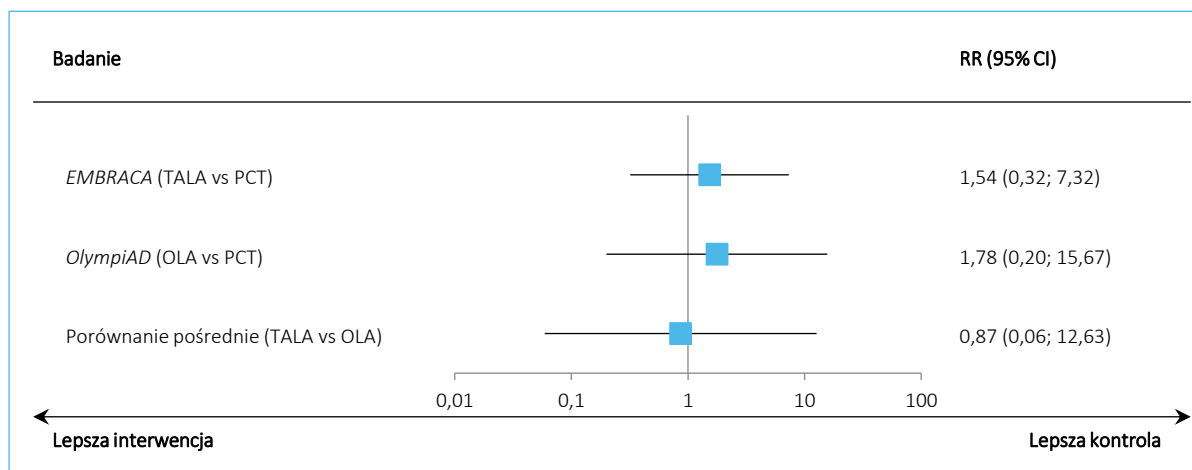
Ryzyko wystąpienia bólu pleców w 3 lub wyższym stopniu nasilenia było odnotowywane nieistotnie częściej wśród chorych leczonych inhibitorem PARP w porównaniu do chemioterapii, RR = 1,54 (95%CI: 0,32; 7,32), p = 0,5858 dla próby *EMBRACA* oraz RR = 1,78 (95%CI: 0,20; 15,67), p = 0,6053 dla badania *OlympiAD*. Różnice pomiędzy grupami przyjmującymi talazoparyb i olaparyb także nie były statystycznie znamienne, RR = 0,87 (95%CI: 0,06; 12,63), RD = 0,00 (95%CI: -0,04; 0,04).

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Poniżej umieszczono wykres przedstawiający porównanie pośrednie bólu pleców w grupach TALA oraz OLA.

Wykres 20. Ocena bólu pleców ≥ 3 stopnia, wyniki z badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.



7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniższe opracowanie oparto na Charakterystyce Produktu Leczniczego Talzenna (*ChPL Talzenna 2020*).

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Talzenna opiera się na zbiorczych danych zgromadzonych od 494 pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 1 mg na dobę w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów litych, w tym 286 pacjentów biorących udział w badaniu III fazy z randomizacją, u których występował HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi z mutacjami germinálnymi w genach BRCA (gBRCAm, ang. *germline BRCA mutation*), i 83 pacjentów, którzy brali udział w badaniu II fazy bez randomizacji, u których występował miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi z mutacjami germinálnymi w genach BRCA.

Najczęstszymi ($\geq 25\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych talazoparybem w tych badaniach klinicznych były: zmęczenie (57,1%), niedokrwistość (49,6%), nudności (44,3%), neutropenia (30,2%), małopłytkowość (29,6%) i ból głowy (26,5%). Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi talazoparybu o nasileniu ≥ 3 . stopnia były: niedokrwistość (35,2%), neutropenia (17,4%) i małopłytkowość (16,8%).

Konieczność modyfikacji dawki (zmniejszenia dawki lub przerwy w podawaniu) z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wystąpiła u 62,3% pacjentów leczonych produktem Talzena. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do modyfikacji dawki były: niedokrwistość (33,0%), neutropenia (15,8%) i małopłytkowość (13,4%).

Konieczność całkowitego zaprzestania leczenia z powodu któregokolwiek z działań niepożądanych wystąpiła u 3,6% pacjentów leczonych produktem Talzena. Mediana czasu ekspozycji wyniosła 5,4 miesiąca (zakres 0,03-61,1).

Tabelaryczny wykaz zdarzeń niepożądanych

W tabeli poniżej podsumowano działania niepożądane na podstawie zbiorczego zestawu danych według grup układów i narządów oraz kategorii częstości występowania. Kategorie częstości występowania określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $<1/10$). W obrębie każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane przedstawiono w kolejności od najcięższego.

Tabela 108. Działania niepożądane oparte na zbiorczym zestawie danych pochodzących z 5 badań (N = 494).

Kategoria częstości	Zdarzenie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia ¹ , n (%)	3 stopień nasilenia, n (%)	4 stopień nasilenia, n (%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
Bardzo często	Małopłytkowość ²	146 (19,6%)	63 (12,8%)	20 (4,0%)
	Niedokrwistość ³	245 (49,6%)	172 (34,8%)	2 (0,4%)
	Neutropenia ⁴	149 (30,2%)	77 (15,6%)	9 (1,8%)
	Leukopenia ⁵	77 (15,6%)	24 (4,9%)	1 (0,2%)
Często	Limfopenia ⁶	30 (6,1%)	13 (2,6%)	0 (0,0%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Bardzo często	Zmniejszone łaknienie	100 (20,2%)	2 (0,4%)	0 (0,0%)
Zaburzenia układu nerwowego				
Bardzo często	Zawroty głowy	69 (14,0%)	1 (0,2%)	nd.
	Ból głowy	131 (26,5%)	5 (1,0%)	nd.
Często	Zaburzenia smaku	42 (8,5%)	0 (0,0%)	0,0%
Zaburzenia żołądka i jelit				
Bardzo często	Wymioty	110 (22,3%)	7 (1,4%)	0 (0,0%)
	Biegunka	112 (22,7%)	3 (0,6%)	0 (0,0%)

Kategoria częstości	Zdarzenie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia ¹ , n (%)	3 stopień nasilenia, n (%)	4 stopień nasilenia, n (%)
Często	Nudność	219 (44,3%)	4 (0,8%)	nd.
	Ból brzucha ⁷	105 (21,3%)	8 (1,6%)	nd.
	Zapalenie jamy ustnej	32 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Niestrawność	41 (8,3%)	0 (0,0%)	nd.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Bardzo często	Łysienie ⁸	110 (22,3%)	nd.	nd.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Bardzo często	Zmęczenie ⁹	282 (57,1%)	17 (3,4%)	1 (0,2%)

¹ Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych o 5. stopniu nasilenia;

² Obejmuje preferowane terminy: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi;

³ Obejmuje preferowane terminy: niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu i zmniejszenie stężenia hemoglobiny;

⁴ Obejmuje preferowane terminy: neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii;

⁵ Obejmuje preferowane terminy: leukopenia i zmniejszenie liczby krwinek białych;

⁶ Obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia;

⁷ Obejmuje preferowane terminy: ból brzucha, ból nadbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej i ból podbrzusza;

⁸ Działania niepożądane talazoparybu o 1. stopniu nasilenia wystąpiły u 21% pacjentów, a o 2. stopniu nasilenia u 2% pacjentów;

⁹ Obejmuje preferowane terminy: zmęczenie i osłabienie.

nd. Nie dotyczy

Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U pacjentów leczonych talazoparybem w dawce 1 mg/dobę bardzo często zgłaszano działania niepożądane związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego: niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość. Spośród działań niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego o 3. i 4. stopniu nasilenia niedokrwistość wystąpiła, odpowiednio, u 34,8% i 0,4% pacjentów, neutropenia u 15,6% i 1,8% pacjentów a małopłytkowość u 12,8% i 4,0% pacjentów. Nie zgłoszono żadnych przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Działania niepożądane związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego wymagające modyfikacji dawkowania zgłoszono u około 30% pacjentów leczonych talazoparybem w dawce 1 mg/dobę, a wymagające trwałego odstawienia badanego leku u mniej niż 1% pacjentów.

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku Talzenna (talazoparyb), 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, 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 żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji (URPL 2020).

Według informacji na portalu *European Medicines Agency* (EMA), do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, związanych z podaniem talazoparybu (występujących u ponad 1/4 pacjentów) należały: zmęczenie, niedokrwistość, nudności, neutropenia, małopłytkowość oraz bóle głowy. Najczęściej raportowanymi (u więcej niż 1/10 chorych) zdarzeniami niepożądanymi, które prowadziły do modyfikacji dawek leczenia, były niedokrwistość, neutropenia i małopłytkowość (EMA 2020). Dodatkowo, przeszukano także dostępną na portalu bazę komisji *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), jednak nie znaleziono żadnych doniesień dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji (PRAC 2020).

Na portalu *Food and Drug Administration* (FDA) w dokumencie „*Highlights Of Prescribing Information*” w rozdziale „*Adverse Reactions*”, dotyczącym leku Talzenna raportowano, że u chorych poddanych terapii lekiem jako najczęstsze (występujące u $\geq 20\%$ pacjentów) zdarzenia niepożądane odnotowano: zmęczenie, niedokrwistość, nudności, neutropenię, bóle głowy, małopłytkowość, wymioty, łysienie, biegunkę oraz zmniejszone łaknienie. Dodatkowo jako najczęściej występujące (u $\geq 25\%$ chorych) nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych raportowano: spadek stężenia hemoglobiny, zmniejszoną liczbę płytek krwi, a także spadek liczby neutrofilów, limfocytów i leukocytów oraz spadek stężenia

wapnia. Odnotowano także wzrost stężenia glukozy oraz aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej oraz fosfatazy alkalicznej (FDA 2020).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym dane z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informację na temat 124 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi, które wystąpiły po zastosowaniu talazoparybu (dane do 21.11.2020 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 69; 55,6%), zdarzenia wymagające dodatkowych badań diagnostycznych (n = 31; 25,0%) oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 31; 25,0%) (EudraVigilance 2020).

W bazie VigiAccess™, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre zgromadzono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 419 chorych, leczonych talazoparybem. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło: zaburzeń krwi i układu chłonnego (n = 245; 58,5%), zdarzeń wymagających dodatkowych badań diagnostycznych (n = 106; 25,3%) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n = 87; 20,8%) (WHO-UMC 2020).

W bazie *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 września 2020 r.) dla talazoparybu (w tym także dla tosylanu talazoparybu) odnotowano łącznie 417 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 311 (74,6%) przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 90 (21,6%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Talzenna (talazoparyb), należały: zaburzenia krwi i układu chłonnego (n = 150; 36,0%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 124; 29,7%), oraz nowotwory łagodne, złośliwe oraz niesprecyzowane (n = 66; 15,8%) (FDA 2020a).

Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.

9 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających talazoparyb w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2- z mutacjami germinalnymi w genach BRCA 1/2, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pola wyszukiwania wpisano kwerendę (talazoparib OR Talzenna OR „BMN 673”) AND „breast cancer”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 2 grudnia 2020 roku i otrzymano 27 trafień w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 9 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 włączono żadnego z badań ze względu na brak spełnienia powyższych kryteriów.

10 Wyniki

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania systematycznego zidentyfikowano łącznie 7 przeglądów systematycznych, w tym trzy z metaanalizą. Opracowania te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy. Potwierdzono, że badanie *EMBRACA* było jedyną próbą oceniającą talazoparyb w populacji chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi z mutacjami germinacyjnymi *BRCA1/2*. Ponadto, przegląd *Poggio 2018* potwierdził również trafność wyszukiwania prób dla komparatora przyjętego w ramach wykonanego w niniejszym raporcie porównania pośredniego, czyli olaparybu – uwzględniono w nim tylko badanie *OlympiAD*.

W dwóch odnalezionych przeglądach (*Haddad 2020* i *Nur Husna 2018*) opisano tylko najważniejsze wyniki badania *EMBRACA*, które wskazywały na jego większą korzyść kliniczną względem chemioterapii, zwłaszcza w ocenie PFS. Z kolei w opracowaniu *Poggio 2018*, na podstawie metaanalizy badań *EMBRACA* i *OlympiAD*, udowodniono istotne wydłużenie PFS oraz czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu do chemioterapii, bez istotnego wpływu na przeżycie całkowite lub odpowiedź na leczenie – zarówno dla obu inhibitorów PARP analizowanych łącznie, jak i tylko dla talazoparybu. W przypadku przeglądów *Wang 2020* oraz *Jiang 2021* opracowań przedstawiono wyniki porównania pośredniego talazoparybu oraz olaparybu, i w obu w obliczeniach wykorzystano badania *EMBRACA* oraz *OlympiAD*. Ogółem, zgodnie z obserwacjami w pozostałych przeglądach systematycznych oraz zgodnie z wynikami porównania pośredniego przedstawionego w raporcie analizy klinicznej, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy talazoparybem oraz olaparybem w zakresie oceny OS, PFS, odpowiedzi na leczenie oraz w zakresie zmian jakości życia pacjentów. Nie stwierdzono również istotnych różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych leków.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 9 publikacji pierwotnych, w tym:

- 6 publikacji opisujących 1 badanie z randomizacją oceniające porównanie talazoparybu z chemioterapią – próbę *EMBRACA*: *Litton 2018* (główna publikacja), *Ettl 2018* (jakość życia), *Hurvitz 2020* (szczegółowa analiza bezpieczeństwa), *Litton 2020* (końcowe wyniki oceny przeżycia), *Rugo 2020* (dodatkowe analizy w podgrupach), *Yu 2020* (ocena korelacji ekspozycji ze skutecznością);

- 3 publikacje opisują badanie porównujące olaparyb z chemioterapią – badanie *OlympiAD: Robson 2017* (główne wyniki), *Robson 2019* (końcowe wyniki oceny przeżycia) oraz *Robson 2019a* (wyniki oceny jakości życia).

Dodatkowo zidentyfikowano 9 doniesień konferencyjnych prezentujących uaktualnione lub poszerzone wyniki dla badania *EMBRACA: Eierman 2018, Ettl 2019a, Ettl 2019b, Goncalves 2019, Quek 2019, Quek 2019a, Martin 2018, Rugo 2018, Rugo 2019* oraz 1 doniesienie prezentujące dodatkowe wyniki do badania *OlympiAD – Robson 2019b*.

Talazoparyb vs chemioterapia standardowa – badanie EMBRACA

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie RCT III fazy (wieloośrodkową próbę bez zaślepienia), w którym porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania talazoparybu w monoterapii (TALA) ze standardową chemioterapią z udziałem jednego leku, z wyboru lekarza (PCT, z ang. *physician's choice therapy*) u pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi – próbę *EMBRACA*. Chemioterapią z wyboru lekarza mógł być jeden z chemioterapeutyków: kapecytabina (55 [43,7%] chorych), erybulina (50 [39,7%]), gemcytabina (12 [9,5%]) oraz winorelbina (9 [7,1%]).

Chorzy mogli otrzymać maksymalnie 3 wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej, przy czym wymagano wcześniejszego leczenia schematami opartymi na taksoidach i/lub antracyklinach (o ile pacjenci kwalifikowali się do takich terapii) na etapie neoadjuwantowym, adjuwantowym, choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej. Dopuszczano zastosowanie związków platyny w leczeniu neoadjuwantowym lub adjuwantowym, o ile wystąpił trwający przynajmniej 6 miesięcy okres wolny od choroby od podania ostatniej dawki. Progresja choroby w trakcie chemioterapii opartej na związkach platyny z powodu choroby zaawansowanej była kryterium wykluczającym. Pacjent mógł otrzymać dowolną liczbę linii hormonoterapii w przypadku ekspresji receptorów hormonalnych. W badaniu włączono chorych z dobrą sprawnością fizyczną (ECOG \leq 2), z prawidłową czynnością narządów wewnętrznych.

Badanie opisano w 6 publikacjach: *Litton 2018* (publikacja główna), *Hurvitz 2020* (szczegółowa ocena bezpieczeństwa), *Ettl 2018* (jakość życia), *Rugo 2020* (dodatkowe analizy w podgrupach) oraz *Litton 2020*, gdzie przedstawiono końcowe wyniki oceny przeżycia i *Yu 2020*, gdzie przedstawiono dodatkową

analizę zależności skuteczności talazoparybu od ekspozycji. Dodatkowo zidentyfikowano 6 doniesień konferencyjnych prezentujących uaktualnione lub poszerzone wyniki dla badania *EMBRACA*: *Eierman 2018*, *Ettl 2019a*, *Ettl 2019b*, *Martin 2018*, *Rugo 2018* oraz *Rugo 2019*.

Głównym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby, definiowane jako czas od randomizacji do pierwszej udokumentowanej progresji choroby według kryteriów RECIST (wersja 1.1, ocena centralna przez zaślepioną, niezależną komisję) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowymi punktami końcowymi była przeżycie całkowite, obiektywna odpowiedź na leczenie, korzyść kliniczna w 24 tygodniu, czas trwania odpowiedzi oraz jakość życia i bezpieczeństwo. Badanie zaprojektowano w sposób pozwalający z wystarczającą mocą statystyczną ocenić zarówno główny punkt końcowy (PFS), jak i dodatkowy punkt końcowy OS (określany jako kluczowy dodatkowy punkt końcowy).

Do badania *EMBRACA* włączono 431 pacjentów – w wyniku randomizacji do grupy TALA przydzielono 287 chorych, natomiast do grupy kontrolnej 144 pacjentów. Z tego leczenie otrzymało odpowiednio 286 (99,7%) i 126 (87,5%) chorych. W momencie przeprowadzenia końcowej analizy PFS udział w badaniu zakończył istotnie więcej chorych z grupy PCT niż TALA, 54,9% vs 42,2%. Z obserwacji utracono 7 pacjentów z grupy talazoparybu i 6 z grupy chemioterapii. W momencie końcowej analizy OS, leczenie zakończyło 269 (94,1%) chorych z grupy talazoparybu oraz 125 (99,2%) z grupy chemioterapii, natomiast udział w badaniu zakończyło odpowiednio 231 (80,8%) oraz 125 (99,2%) chorych. Najczęstszą przyczyną zakończenia udziału w badaniu był zgon (73,4% vs 77,0%), natomiast utrata z obserwacji dotyczyła jedynie kilku procent chorych: 3,8% vs 5,6%.

W badaniu *EMBRACA* średni wiek uwzględnionych pacjentów wynosił około 48-49 lat (zakres od 24 do 88 lat), przy czym odsetek pacjentów w wieku 65 lat lub więcej był stosunkowo niski i zbliżony w obu grupach (9,4% vs 6,9%). Większość (około 98%) stanowiły kobiety. Około 5% chorych miało chorobę miejscowo zaawansowaną, natomiast znaczna większość – chorobę przerzutową. Ekspresję receptorów hormonalnych (status HR+) stwierdzono u 157 (54,7%) chorych z grupy talazoparybu oraz 84 (58,3%) z grupy kontrolnej. Chemioterapię opartą na związkach platyny stosowaną w leczeniu choroby zaawansowanej otrzymało 46 (16,0%) z grupy talazoparybu oraz 30 (20,8%) z grupy kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS). Mediana PFS wyniosła 8,6 (95% CI: 7,2; 9,3) miesięcy w grupie TALA, w porównaniu do 5,6 (95% CI: 4,2; 6,7) w grupie PCT. Hazard wystąpienia progresji choroby

lub zgonu było około 46% niższy w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT, wynik był istotny statystycznie: HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,71), $p < 0,001$. Odsetek chorych bez progresji lub zgonu po roku leczenia (1-roczone PFS) wyniósł 37% w grupie TALA, oraz 20% w grupie PCT. Wyniki w podgrupach potwierdzały obserwacje w całej populacji.

Przeżycie całkowite (OS). Do czasu przeprowadzenia analizy wstępnej przeżycia całkowitego odnotowano łącznie 163 zgony (na 321 zakładanych, 50,8%): 108 (38%) w grupie TALA oraz 55 (38%) w grupie PCT. Mediana przeżycia była liczbowo dłuższa w grupie chorych otrzymujących TALA w porównaniu do grupy PCT: 22,3 (95% CI: 18,1; 26,2) vs 19,5 (95% CI: 16,3; 22,4), ale różnice w ryzyku zgonu nie były istotne statystycznie: HR = 0,76 (95% CI: 0,55; 1,06), $p = 0,11$.

Ostateczną ocenę przeżycia całkowitego wykonano po odnotowaniu 324 zgonów (czyli nieco więcej niż planowane 321 zgonów): 216 (75,3%) w grupie talazoparybu oraz 108 (75,0%) w grupie chemioterapii, przy medianach okresu obserwacji odpowiednio w tych grupach 44,9 (95% CI: 37,9; 47,0) miesięcy oraz 36,8 (95% CI: 34,3; 43,0) miesięcy. Mediany OS były zbliżone w obu analizowanych grupach: 19,3 (95% CI: 16,6; 22,5) miesiąca vs 19,5 (95% CI: 17,4; 22,4). Wartość HR pomimo wyniku liczbowo wskazującego na korzyść talazoparybu nie osiągnęła znamienności statystycznej: HR = 0,848 (95% CI: 0,670; 1,073), $p = 0,17$. Wpływ na to mogły mieć różnice w leczeniu stosowanym po progresji w kolejnych liniach, inhibitory PARP otrzymało 13 (4,5%) chorych w grupie talazoparybu, natomiast w grupie chemioterapii – 47 (32,6%) chorych – autorzy badania podjęli próbę statystycznej korekcji tych różnic, ale wynik pozostał nieznamienny. Co ciekawe różnice osiągnęły znamienność w przypadku oceny podgrupy rasy białej: HR = 0,755 (95% CI: 0,571; 0,998), natomiast w przypadku innej rasy wynik był liczbowo na niekorzyść talazoparybu: HR = 1,278 (95% CI: 0,758; 2,155), choć różnice nie były znamienne statystycznie.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR). Odsetek chorych uzyskujących ORR był wyższy w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT: 62,6% (95% CI: 55,8%; 69,0%) vs 27,2% (95% CI: 19,3%; 36,6%). Szansa uzyskania ORR (według obliczeń autorów badania) była istotnie, 5-krotnie wyższa w grupie TALA w porównaniu do kontroli: OR = 5,0 (95% CI: 2,9; 8,8), $p < 0,001$. Obserwacje te potwierdziły obliczenia autorów niniejszego raportu: RB = 2,30 (95% CI: 1,67; 3,16), $p < 0,0001$, NNT = 3 (95% CI: 3; 5), $p < 0,0001$. Autorzy badania podali, że ogółem mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,6 miesiąca w grupie talazoparybu oraz 1,7 miesiąca w grupie standardowej chemioterapii.

Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR). Mediana czasu trwania odpowiedzi wśród chorych uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie wyniosła 5,4 (95% CI: 4,2; 6,3) miesiąca w grupie TALA oraz

3,1 (IQR: 2,8; 5,6) w grupie PCT, a różnica DOR była znamienna statystycznie: HR = 0,43 (95% CI: 0,27; 0,70). Autorzy badania zaznaczyli jednak, że ocena tego punktu końcowego miała charakter drugorzędowy/eksploracyjny, a w ramach obliczeń nie wykonano dopasowania względem hierarchicznego testowania wielu wariantów punktów końcowych, dlatego wnioskowanie o istotności wyniku na podstawie przedstawionego przedziału ufności może być ograniczone.

Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24). Odsetek pacjentów uzyskujących korzyść kliniczną po 24 tygodniach terapii był niemal dwukrotnie wyższy wśród chorych leczonych talazoparybem niż wśród chorych otrzymujących standardową chemioterapię: 68,6% (95% CI: 62,9%; 74,0%) vs 36,1% (95% CI: 28,3%; 44,5%). Szansa uzyskania CBR24 była ponad 4-krotnie wyższa w grupie TALA vs PCT, wynik był znamienny statystycznie: OR = 4,3 (95% CI: 2,7; 6,8), $p < 0,001$. Na istotne różnice wskazywały również obliczenia korzyści względnej uzyskania CBR24 (TALA vs PCT), przeprowadzone w ramach niniejszej analizy: RB = 1,90 (95% CI: 1,51; 2,39), $p < 0,0001$, NNT = 4 (95% CI: 3; 5).

Jakość życia. Wynik oceny w skali GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30 wskazywał na istotnie większą poprawę (zwiększenie wyniku) u chorych otrzymujących TALA, w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią standardową – zmiana wyniku od wartości wyjściowej w grupie TALA wyniosła średnio 2,1 (95% CI: 0,1; 4,1) punktów, natomiast w grupie kontrolnej -5,7 (95% CI: -10,0; -1,4) punktów. Różnica tych średnich wyniosła 7,80 (95% CI: 3,06; 12,54), $p = 0,0013$. Talazoparyb istotnie wydłużał czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia – mediana wyniosła 26,3 (95% CI: 16,3; 30,5) miesiąca w grupie TALA, w porównaniu do 6,7 (95% CI: 4,9; 12,6) miesiąca w grupie PCT: HR = 0,385 (95% CI: 0,264; 0,563), co było istotnym statystycznie wynikiem.

W ocenie kwestionariusza QLQ-BR23, dla skal oceniających funkcjonowanie pacjenta, jedyne istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano dla skali oceniającej obraz własnego ciała: 5,23 (95% CI: 0,38; 10,08), $p = 0,0346$, TALA vs PCT, i wskazywały one na większą poprawę po stronie talazoparybu. W ocenie skal dotyczących objawów, w większości ocenianych podskal, różnice pomiędzy grupami były istotne i wskazywały na większą poprawę objawów w grupie TALA vs PCT: objawów działań niepożądanych terapii systemowej: MD = -4,75 (95% CI: -8,02; -1,57), $p = 0,0033$, objawów ze strony raka piersi: MD = -5,00 (95% CI: -8,73; -1,27), $p = 0,087$ oraz objawów ze strony ramion: MD = 4,37 (95% CI: -8,43; -0,31), $p = 0,0299$. Talazoparyb istotnie wydłużał czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku podskali objawów ze strony raka piersi, w porównaniu do PCT: HR = 0,347 (95% CI: 0,177; 0,680).

Bezpieczeństwo

W próbie klinicznej *EMBRACA* nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy terapiami w przypadku AEs w dowolnym stopniu nasilenia, AEs w 3 lub 4 stopniu nasilenia, SAEs oraz AEs prowadzących do zgonu. Ocenę bezpieczeństwa wykonano zarówno w momencie końcowej oceny PFS, jak i w dalszym okresie obserwacji w momencie przeprowadzenia końcowej oceny OS (publikacja *Litton 2020*). W obu ocenach profil bezpieczeństwa był bardzo zbliżony, poniżej przedstawiono liczbowe wyniki najbardziej aktualnej analizy.

Zdarzeniami niepożądanymi, prowadzącymi do modyfikacji leczenia, odnotowanymi z istotnie wyższym ryzykiem w grupie TALA, były niedokrwistość, RR = 16,30 (95%CI: 5,28; 50,33), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość, RR = 21,59 (95%CI: 3,01; 154,60), $p = 0,0022$, NNH = 7 (95%CI: 5; 9). Z istotnie mniejszym ryzykiem w grupie TALA raportowano modyfikacje dawek leczenia z powodu nudności, RR = 0,22 (95%CI: 0,08; 0,57), $p = 0,0020$, NNT = 14 (95%CI: 8; 50), biegunki, RR = 0,09 (95%CI: 0,02; 0,40), $p = 0,0015$, NNT = 14 (95%CI: 9; 42) oraz zespołu ręka-stopa, RR = 0,01 (95%CI: 0,00; 0,22), $p = 0,0026$, NNT = 8 (95%CI: 6; 15).

Hematologiczne AEs w dowolnym stopniu nasilenia występowały częściej w grupie TALA z istotną statystycznie różnicą, RR = 1,36 (95% CI: 1,13; 1,64), $p = 0,0011$, NNH = 6 (95%CI: 4; 12). Spośród nich, istotnie częściej w grupie TALA raportowano niedokrwistość, RR = 2,88 (95%CI: 1,98; 4,19), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość, RR = 3,57 (95%CI: 1,91; 6,65), $p < 0,0001$, NNH = 5 (95%CI: 4; 8). Hematologiczne zdarzenia niepożądane w 3-4 stopniu nasilenia występowały częściej w grupie TALA w porównaniu do PCT (56,3% vs 38,1%) ze znamiennej statystycznie różnicą, RR = 1,48 (95%CI: 1,16; 1,89), $p = 0,0018$, NNH = 6 (95%CI: 4; 13). Z poszczególnych hematologicznych AEs, występujących istotnie częściej w grupie pacjentów przyjmujących talazoparyb w porównaniu do chorych leczonych chemioterapią, odnotowano niedokrwistość (40,2% vs 4,8%), RR = 8,44 (95%CI: 3,82; 18,67), $p < 0,0001$, NNH = 3 (95%CI: 3; 4) oraz małopłytkowość (14,7% vs 1,6%), RR = 9,25 (95%CI: 2,27; 37,63), $p = 0,0019$, NNH = 8 (95%CI: 6; 12). Znamienne rzadziej w grupie TALA w porównaniu do grupy PCT występowała neutropenia (22,4% vs 34,9%), RR = 0,64 (95%CI: 0,46; 0,88), $p = 0,0067$, NNT = 8 (95%CI: 5; 35).

W przypadku niehematologicznych AEs dowolnego stopnia, znamiennej częściej w grupie TALA odnotowano bóle głowy, RR = 1,47 (95%CI: 1,03; 2,11), $p = 0,0338$, NNH = 10 (95%CI: 5; 58). Istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia AEs po stronie TALA raportowano w przypadku wystąpienia zespołu ręka-stopa, RR = 0,06 (95%CI: 0,02; 0,18), $p < 0,0001$, NNT = 5 (95%CI: 4; 8) oraz ryzyka pojawienia się płynu w jamie

opłucnej, RR = 0,24 (95%CI: 0,09; 0,64), p = 0,0041, NNT = 16 (95%CI: 9; 70). Odnośnie AEs 3-4 stopnia, w grupie TALA odnotowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia biegunki, RR = 0,13 (95%CI: 0,03; 0,60), p = 0,0091, NNT = 21 (95%CI: 12; 135), a także zespołu ręka-stopą, RR = 0,11 (95% CI: 0,01; 0,98), p = 0,0475, choć wynik był na granicy istotności statystycznej.

W trakcie stosowania przypisanej terapii w grupie TALA odnotowano istotnie mniej pacjentów z AEs związanymi z hepatotoksycznością, RR = 0,46 (95%CI: 0,28; 0,76), p = 0,0026, NNT = 10 (95%CI: 6; 33).

Talazoparyb vs olaparyb - porównanie pośrednie

Porównanie pośrednie talazoparybu z olaparybem wykonano przez wspólny komparator, chemioterapię standardową, wykorzystując dane z badania *EMBRACA* po stronie talazoparybu oraz dane z badania *OlympiAD* po stronie olaparybu. Próba *OlympiAD* była wieloośrodkowym badaniem klinicznym III fazy, prowadzonym bez zaślepienia, obejmującym łącznie 302 pacjentów: 205 w grupie olaparybu oraz 97 w grupie kontrolnej.

Grupę kontrolną obu badań włączonych do porównania pośredniego stanowili pacjenci przyjmujący chemioterapię z wyboru lekarza (PCT, ang. *physician's choice therapy*). W obu próbach mogła ona obejmować kapecytabinę, erybulinę lub winorelbinę, a dodatkowo w badaniu *EMBRACA* gemcytabinę. Odsetki chorych stosujących w tym ramieniu poszczególne chemioterapie były podobne w obu próbach dla kapecytabiny (odpowiednio 43,7% w badaniu *EMBRACA* i 45,1% w próbie *OlympiAD*) i erybuliny (odpowiednio 39,7% vs 37,4%), natomiast w przypadku winorelbiny częściej stosowali ją pacjenci z próby *OlympiAD* niż badania *EMBRACA* (17,6% vs 9,5%), co jednak może być spowodowane tym, że w drugiej próbie 9,5% pacjentów otrzymało gemcytabinę.

Populacje analizowane w badaniach wykorzystanych w porównaniu pośrednim różniły się między sobą pod względem niektórych kryteriów włączenia, jak i wyjściowych charakterystyk – zauważyć można, że w próbie *OlympiAD* uwzględniono pacjentów, którzy byli leczeni mniejszą liczbą wcześniejszych chemioterapii w chorobie zaawansowanej niż w próbie *EMBRACA* (w pierwszej z nich liczba dopuszczonych linii wynosiła maksymalnie 2, a w drugiej 3 [w badaniu *EMBRACA* 3 i \geq 4 linię takiego leczenia otrzymało odpowiednio 4,4% i 0,2% chorych]); ponadto prawidłową sprawność wg skali ECOG (stopień 0) wykazywało w badaniu *OlympiAD* 70% pacjentów, a w próbie *EMBRACA* tylko 55%, przy jednoczesnym uwzględnieniu w tej próbie chorych, którzy nie byli zdolni do pracy i spędzali około połowy dnia w łóżku (stopień 2 wg ECOG stwierdzono u 1,9% populacji badania) – przyjęte w badaniu *OlympiAD* kryteria włączenia

nie umożliwiały włączenie takich pacjentów; w próbie *OlympiAD* uwzględniono pacjentów tylko z przerzutowym rakiem piersi, natomiast w badaniu *EMBRACA* chorych z chorobą przerzutową, ale również z miejscowo zaawansowaną (stanowili oni 5,6% populacji badania); w przypadku chorych HR+ w obu próbach wymagane było leczenie hormonalne (nie wprowadzono ograniczeń odnośnie do liczby wcześniej stosowanych terapii), ale w próbie *OlympiAD* zaznaczono dodatkowo, że u pacjentów z rakiem ER+ i/lub PR+ musiała wystąpić progresja podczas ≥ 1 terapii hormonalnej (adjuwantowej lub choroby przerzutowej) bądź w ocenie lekarza zastosowanie takiej terapii byłoby nieodpowiednie; ponadto w badaniu *EMBRACA* podano, dla leczenia ukierunkowanego na receptor mTOR, inhibitorów CDK4/6, leków immunologicznych, inhibitorów kinaz tyrozynowych lub przeciwciał monoklonalnych przeciwko CTL4 i VEGF – takiego kryterium nie zastosowano w próbie *OlympiAD*; w przypadku jednak pozostałych kryteriów włączenia/wykluczenia, jak i charakterystyk wyjściowych analizowane próby były porównywalne.

W ocenie skuteczności klinicznej, w ramach porównania pośredniego wybrano najważniejsze punkty końcowe w badaniach onkologicznych: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby oraz obiektywną odpowiedź na leczenie (sumę odpowiedzi częściowej oraz całkowitej). Punkty te zostały ocenione w obu badaniach wykorzystywanych w porównaniu pośrednim – *EMBRACA* oraz *OlympiAD*. Dodatkowo, przeprowadzono również porównanie oceny jakości życia, w zakresie czasu do istotnego klinicznie pogorszenia jakości życia według ogólnego wyniku kwestionariusza QLQ-C30. W ramach oceny bezpieczeństwa, porównano ogólną częstość występowania zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia, a także częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Do porównania poszczególnych zdarzeń niepożądanych wybrano zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4 (szczególnie istotne dla pacjentów), występujące zarówno po stronie talazoparybu, jak i po stronie olaparybu – zestawiono 5 najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych w 3 lub 4 stopniu nasilenia w grupie talazoparybu lub olaparybu, które dało się ze sobą porównać – były to zdarzenia niedokrwistości, neutropenii, leukopenii, zmęczenia oraz bólów pleców.

Skuteczność kliniczna

Różnice w **przeżyciu całkowitym** wśród pacjentów przyjmujących talazoparyb oraz leczonych olaparybem nie były istotne statystycznie, HR = 0,94 (95%CI 0,63; 1,23). Podobnie, nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy talazoparybem a olaparybem, gdy wykorzystano dane z analiz *interim* obu uwzględnianych badań, HR = 0,84 (95%CI 0,52; 1,37), oraz gdy po stronie olaparybu wykorzystano dane z analizy *post-hoc* przedstawionej w doniesieniu *Robson 2019b*: HR = 1,01 (95% CI: 0,70; 1,46).

Podobnie w przypadku oceny **przeżycia wolnego od progresji choroby** (PFS) – różnice pomiędzy grupami TALA oraz OLA były nieistotne statystycznie, HR = 0,93 (95%CI: 0,62; 1,41). Różnice w ocenie **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** pomiędzy pacjentami otrzymującymi talazoparyb i leczonymi olaparybem nie były znamienne statystycznie, RR = 0,89 (0,51; 1,54). Różnica w czasie do pogorszenia **jakości życia** według wskaźnika ogólnego kwestionariusza QLQ-C30, wśród pacjentów leczonych talazoparybem i olaparybem również nie była istotna statystycznie, HR = 0,88 (95%CI: 0,44; 1,72).

Bezpieczeństwo

W przypadku oceny bezpieczeństwa talazoparybu i olaparybu w porównaniu pośrednim, prawdopodobieństwo wystąpienia jakiegokolwiek **AEs \geq 3 stopnia** było istotnie wyższe wśród pacjentów leczonych talazoparybem, RR = 1,48 (95%CI: 1,10; 1,98), NNH = 5 (95%CI: 3; 15). Nie stwierdzono znamienych różnic w **ryzyku zakończenia leczenia z powodu AEs** pomiędzy talazoparybem a olaparybem: RR = 1,07 (95% CI: 0,33; 3,51), ale ryzyko wystąpienia **zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki** stosowanego leku było istotnie wyższe wśród chorych otrzymujących talazoparyb: RR = 1,78 (95% CI: 1,12; 2,84), NNH = 5 (95% CI: 3, 15).

W ocenie **poszczególnych AEs \geq 3 stopnia** różnice pomiędzy grupami TALA oraz OLA nie były znamienne statystycznie: niedokrwistość – RR = 2,25 (95%CI: 0,62; 8,09), neutropenia – RR = 1,71 (95%CI: 0,90; 3,24), leukopenia – RR = 1,03 (95%CI: 0,21; 4,99), zmęczenie – RR = 0,18 (95%CI: 0,02; 2,06), ból pleców – RR = 0,87 (95%CI: 0,06; 12,63).

11 Dyskusja

Rak piersi jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego (Krzemieniecki 2019). Jest najczęstszym w Polsce nowotworem złośliwym stwierdzanym u kobiet (22% ogółu zachorowań, Jassem 2019). Wśród czynników zachorowania wymienia się m.in. wczesny wiek pokwitania i późną menopauzę, styl życia (czynniki dietetyczne, używki, brak aktywności fizycznej) oraz uwarunkowania genetyczne. Predyspozycje dziedziczne do zachorowania na raka piersi dotycząca do 10% przypadków i najczęściej są wywoływane mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*. Mutacje te powodują powstawanie skróconego produktu białkowego, który traci swoją funkcję tzn. możliwość naprawy DNA (przede wszystkim dwuniciowych pęknięć DNA) i kontroli cyklu komórkowego w fazie G2/M oraz zaburzeń podziałów komórek i apoptozy (Gronwald 2012, Jassem 2015). Komórki rakowe u pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1* i *BRCA2* są zatem pozbawione mechanizmu naprawy pęknięć dwuniciowych DNA, co sprawia, że są one wysoce zależne od szlaku naprawy pęknięć pojedynczych nici, który jest regulowany przez enzym polimerazę poli(ADP-rybozy)(PARP) i jego zahamowanie skutkuje śmiercią komórki w wyniku nagromadzenia się nieodwracalnie uszkodzonego DNA (Litton 2018). Warto zaznaczyć, że rak piersi u chorych z mutacją w genie *BRCA* ma najczęściej charakter potrójnie ujemny, czyli nie wykazuje ekspresji receptorów hormonalnych, jak i amplifikacji genu *HER2*, a w takim przypadku rokowanie jest zazwyczaj gorsze niż dla pacjentek z hormonozależnym rakiem piersi, zwłaszcza z uwagi na częstsze przerzuty do narządów trzewnych i mózgu (Dawood 2009, Dent 2007). Rozważana populacja docelowa dotyczy dodatkowo pacjentek przeleczonych chemioterapią oraz bez wskazań już do hormonoterapii w przypadku obecności receptorów hormonalnych.

Oceniany w ramach niniejszego raportu talazoparyb, jest inhibitorem dwóch enzymów PARP: PARP1 i PARP2. Enzymy te są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, w tym naprawy DNA czy też transkrypcji genów i śmierci komórki. Omawiany lek, jako inhibitor PARP wywiera więc cytotoksyczne działanie na komórki nowotworowe dwójako – hamuje aktywność katalityczną PARP oraz go blokuje, ponieważ białko PARP połączone z jego inhibitorem jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając tym samym jego naprawę, replikację i transkrypcję, co prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych, apoptozy i ich śmierci (ChPL Talzenna 2020).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedną opublikowaną próbę kliniczną – badanie III fazy z randomizacją *EMBRACA*, spełniającą przyjęte kryteria wyszukiwania. W próbie porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania talazoparybu w monoterapii ze standardową chemioterapią

z udziałem jednego leku, wybranego przez lekarza. W badaniu uwzględniono pacjentów z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny, miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Głównym analizowanym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby, natomiast dodatkowe analizy obejmowały przeżycie całkowite, obiektywną odpowiedź na leczenie, czas trwania odpowiedzi, korzyść kliniczną, jakość życia i analizę zdarzeń niepożądanych. Analizy ORR i OS zaplanowano, jeśli wyniki oceny PFS okazałyby się istotny statystycznie, a poza tym oceny ORR i OS miały zostać przeprowadzone hierarchicznie, tzn. ocena OS miała zostać wykonana w przypadku odnotowanie istotnie statystycznych wyników dla ORR.

We włączonym badaniu odnotowano, że hazard progresji choroby lub zgonu podczas terapii talazoparybem w porównania do standardowej chemioterapii był istotnie, prawie o połowę niższy. Jednocześnie w grupie chorych otrzymujących talazoparyb stwierdzono podwojenie odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie oraz istotne wydłużenie czasu trwania odpowiedzi na terapię. Dodatkowo analizy wrażliwości, przeprowadzone w ramach oceny PFS i ORR oraz uwzględniające wszystkie istotne pod względem klinicznym podgrupy pacjentów, także spójnie wskazywały na większe korzyści stosowania talazoparybu u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1* i *BRCA2*. W badaniu nie wykazano różnic pomiędzy talazoparybem a chemioterapią w przeżyciu całkowitym – należy jednak wspomnieć, że ocena OS mogła zostać zaburzona kolejnymi terapiami, otrzymywanymi po progresji w ramach badania *EMBRACA*, gdzie różnice w stosowanych terapiach były stosunkowo duże (np. kolejne inhibitory PARP otrzymało jedynie 4,5% chorych z grupy talazoparybu, w porównaniu do 32,6% w grupie chemioterapii). Autorzy badania wykonali dodatkową analizę, mającą na celu dopasowanie względem potencjalnego wpływu dalszego leczenia na wynik OS, której wyniki w ich ocenie sugerują niedoszacowanie wpływu talazoparybu na wynik OS w głównej analizie. Dodatkowo, autorzy badania wskazali, że w podobnym badaniu dla olaparybu, *OlimpiAD* (uwzględnionym w ramach niniejszej analizy dla porównania pośredniego talazoparybu z olaparybem), również nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym u chorych otrzymujących olaparyb w porównaniu z chemioterapią, przy czym, w odróżnieniu od badania *EMBRACA*, próba *OlympiAD* nie miała odpowiedniej mocy statystycznej do wykazania istotnych różnic w przeżyciu całkowitym. Ponadto, w grupie kontrolnej badania *OlympiAD* po wystąpieniu progresji mniej pacjentów otrzymało inhibitor PARP (jedynie 8%), co wynikało z małej dostępności tego leczenia (badanie *OlympiAD* było pierwszą próbą kliniczną III fazy oceniającą inhibitor PARP). W przypadku obu badań, ponad 40% chorych otrzymało chemioterapię opartą na platynie jako kolejne leczenie po progresji na terapii stosowanej w badaniu, co również mogło wpływać na obserwowane wyniki. Co ciekawe w badaniu *EMBRACA* różnice osiągnęły znamienność w przypadku oceny podgrupy chorych rasy

białej: HR = 0,755 (95% CI: 0,571; 0,998), natomiast w przypadku innej rasy wynik był liczbowo na niekorzyść talazoparybu: HR = 1,278 (95% CI: 0,758; 2,155), choć różnice nie były znamienne statystycznie.

Co ważne, także w analizie punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PROs), odnotowano znamienne statystycznie wyniki, faworyzujące talazoparyb nad chemioterapię standardową wybraną przez lekarza. Odnotowano istotne wydłużenie czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia ocenianego wg wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30, jak i poszczególnych domen tego kwestionariusza, dotyczących zarówno funkcjonowania pacjentów oraz jakości życia chorych związanych ze schorzeniem bądź oceny podskali objawów raka piersi. Jest to niezmiernie ważna obserwacja, wskazująca przy tym na akceptowalny profil bezpieczeństwa ocenianego leku, gdyż toksyczność związana z prowadzonym leczeniem zazwyczaj obniża jakość życia u pacjentów onkologicznych, a podtrzymanie jakości życia u chorych na zaawansowanego raka piersi jest istotne, gdyż ich terapia ma zazwyczaj charakter paliatywny. W dodatku badacze prowadzący próbę *EMBRACA* podkreślili, że związana z leczeniem talazoparybem miętoksyczność była kontrolowana przez modyfikację dawki lub przesunięcie jej badania. Wskazali również, że terapia talazoparybem doprowadziła również do ogólnej poprawy i opóźnienia czasu do progresji w ocenie objawów bólu, który jest częstym zdarzeniem niepożądanym u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Choć w próbie u chorych leczonych talazoparybem odnotowano większy odsetek przypadków niedokrwistości, to jednak podobne ryzyko wystąpienia zmęczenia między analizowanymi terapiami wskazuje, że nie miała ona wpływu na pogorszenie stanu sprawności pacjenta. O korzystnym profilu bezpieczeństwa stosowania talazoparybu świadczy też niski odsetek hospitalizacji z powodu ciężkich AEs, jak i małe wykorzystanie leków wspomagających (*supportive care medication*) przy kontrolowaniu pojawiających zdarzeń niepożądanych.

Wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym, z obecną mutacją *BRCA* zaleca się stosowanie terapii celowanych, takich jak talazoparyb lub olaparyb. Obecnie w warunkach polskich refundowana jest jedynie chemioterapia standardowa – stosuje się różne schematy, wśród których najczęściej stosowanymi są: taksany, kapecytabina, winorelbina, cisplatyna i karbolatyna, a także gemcytabina, cyklofosfamid oraz metotreksat. W niniejszej analizie jako komparator została wybrana zatem chemioterapia standardowa oraz jako komparator dodatkowy – olaparyb, który obecnie nie jest co prawda refundowany w tym wskazaniu, ale został zarejestrowany (*APD Talzenna 2020*).

Ponieważ nie odnaleziono żadnych badań porównujących bezpośrednio talazoparyb z wybranym komparatorem dodatkowym, czyli olaparybem, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Umożliwiła to odnaleziona próba *OlympiAD*. Populacja uwzględniona w badaniu *OlympiAD* obejmowała

pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, podczas gdy w badaniu *EMBRACA* uwzględniono także chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym. Z kolei pod względem oceny sprawności do próby *OlympiAD* włączono chorych wykazujących prawidłowe lub nieznacznie obniżone funkcjonowanie, a w badaniu *EMBRACA* dopuszczono także pacjentów z 2 stopniem sprawności wg ECOG, a więc chorych, którzy nie byli zdolni do pracy i spędzali około połowy dnia w łóżku. Poza tym, w próbie *EMBRACA* mniejszy odsetek chorych charakteryzował się prawidłowym stopniem sprawności. Poza tym różnicami, populacje analizowane w obu próbach były podobne. W obu badaniach chorzy mogli otrzymywać wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej (maksymalnie 3 w badaniu *EMBRACA*, maksymalnie 2 w badaniu *OlympiAD*) i większość pacjentów otrzymała przynajmniej 1 linię takiego leczenia (około 62% w próbie *EMBRACA*, około 68% w próbie *OlympiAD*), przy czym w próbie *EMBRACA* około 5% chorych otrzymało więcej niż 2 linie leczenia chemioterapii w chorobie zaawansowanej. W obu badaniach wymagano wcześniejszego leczenia taksoidami oraz antracyklinami, w terapiach choroby miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej oraz dopuszczono stosowanie wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie: 18% w badaniu *EMBRACA* otrzymało takie leczenie (w ramach terapii choroby przerzutowej), natomiast w badaniu *OlympiAD* takie leczenie otrzymało ogółem 29% (19% w ramach leczenia choroby przerzutowej, oraz około 7% w schemacie adjuwantowym/neoadjuwantowym). W obu badaniach również wymagano, by pacjenci z nadekspresją receptorów hormonalnych (HR+, 56% chorych w badaniu *EMBRACA* oraz około 50% w próbie *OlympiAD*) otrzymywali leczenie hormonalne, bez względu na liczbę linii takiego leczenia; dopuszczono również stosowanie innych, niehormonalnych terapii ukierunkowanych na raka HR+ (np. inhibitory CDK4/6).

Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że talazoparyb w porównaniu do olaparybu nie różnił się istotnie w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego czy odsetka chorych z obiektywną odpowiedzią na prowadzoną terapią, jak i pod względem analizy jakości życia na podstawie kwestionariusza QLQ-C30. Choć ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs ≥ 3 . stopnia było istotnie wyższe dla talazoparybu, to jednak nie stwierdzono znamiennych różnic między ocenianymi terapiami pod względem poszczególnych tego rodzaju AEs, w tym mielotoksyczności.

Przedstawione wyniki wskazują, że talazoparyb w porównaniu do chemioterapii standardowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach BRCA1/2, w populacji pacjentek przeleczonych chemioterapią oraz bez wskazań już do hormonoterapii w przypadku obecności receptorów hormonalnych, istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jednocześnie

posiadając akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz korzystny wpływając na jakość życia chorych, co odróżnia go mocno od chemioterapii związanej z wysoką toksycznością, jak i pogorszeniem pomiarów dotyczących PROs. Uwzględnione w analizie opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, jak i wnioskowanie autorów raportu.

12 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- odnaleziono tylko jedno badanie RCT bez zaślepienia (*EMBRACA, Litton 2018*) dotyczące talazoparybu w docelowej populacji chorych – jednak było to badanie o wysokiej jakości, obejmującą stosunkowo liczną populację (431 chorych), a kryteria włączenia do badania i charakterystyka pacjentów były w przeważającym zakresie zgodne z populacją kwalifikującą się do proponowanego programu lekowego – szczegółowo omówiono to w rozdziale o wiarygodności zewnętrznej;
- nie odnaleziono badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej, co mogło wynikać z niedawnego zarejestrowania talazoparybu w analizowanym wskazaniu, w związku z czym lek nie był dostępny jeszcze w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (rejestracja wskazania przez FDA w październiku 2018 roku, rejestracja przez komisję europejską w czerwcu 2019 roku);
- odnaleziono jedynie 2 opracowania wtórne, w których ocenie poddano m.in. talazoparyb, jednak ich wiarygodność oceniono na krytycznie niską – brak dostępności wiarygodnych opracowań wtórnych również może wynikać z krótkiej obecności leku na rynku w analizowanym wskazaniu;
- w ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją, które bezpośrednio porównywałyby schematy leczenia talazoparybem i olaparybem, przez co konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator (chemioterapię z wyboru lekarza); porównanie takie z założenia charakteryzuje się niższą wiarygodnością, a dodatkowo różnice pomiędzy badaniami mogą mieć wpływ na wyniki porównania pośredniego:
 - w obu badaniach uwzględnionych w analizie (*EMBRACA, OlympiAD*) komparator stanowiła standardowa chemioterapia obejmująca szereg różnych schematów, w zależności od dostępności i preferencji lekarzy, wśród nich uwzględniono również takie, które nie są obecnie refundowane w Polsce (np. erybulina), niemniej jednak wybór kontroli jako chemioterapii z wyboru lekarza odzwierciedla standardy leczenia;
 - odsetki chorych stosujących ramieniu PCT poszczególne chemioterapie były podobne w obu próbach uwzględnionych w porównaniu pośrednim w przypadku kapecytabiny (odpowiednio 43,7% w badaniu *EMBRACA* i 45,1% w próbie *OlympiAD*) i erybuliny (odpowiednio 39,7% vs 37,4%), natomiast winorelbinę częściej stosowali pacjenci z

- próby *OlympiAD* niż *EMBRACA* (17,6% vs 9,5%), co jednak może być spowodowane tym, że w drugiej próbie 9,5% pacjentów otrzymało gemcytabinę, której nie przewidziano jako możliwej terapii w ramach PCT w badaniu *OlympiAD*;
- populacja uwzględniona w badaniu *OlympiAD* obejmowała pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, podczas gdy w badaniu *EMBRACA* uwzględniono także chorych z nowotworem miejscowo zaawansowanym – niemniej jednak, chorzy z chorobą miejscowo zaawansowaną stanowili bardzo mały odsetek badania *EMBRACA* (około 6%);
 - pod względem oceny sprawności do próby *OlympiAD* włączono chorych wykazujących prawidłowe lub nieznacznie obniżone funkcjonowanie, natomiast w badaniu *EMBRACA* dopuszczono także pacjentów z 2 stopniem sprawności wg ECOG, a więc chorych, którzy nie byli zdolni do pracy i spędzali około połowy dnia w łóżku, co mogło mieć wpływ na porównanie obu terapii, choć odsetek takich pacjentów w badaniu *EMBRACA* wynosił jedynie około 2%, co więcej znacznie mniejszy odsetek pacjentów w próbie *EMBRACA* charakteryzował się prawidłowym stopniem sprawności w porównaniu do chorych z badania *OlympiAD* (ocena ECOG 0 u 55% chorych w badaniu *EMBRACA* w porównaniu do 70% w badaniu *OlympiAD*);
 - w obu badaniach dopuszczono chorych otrzymujących wcześniejsze linie chemioterapii w leczeniu choroby zaawansowanej, przy czym w próbie *EMBRACA* dopuszczono maksymalnie 3 linie takiego leczenia, natomiast w badaniu *OlympiAD* – maksymalnie 2 linie – potencjalnie więc chorzy w badaniu *EMBRACA* byli bardziej obciążeni chorobą (3 i więcej linii leczenia otrzymało około 5% chorych w tym badaniu);
- porównanie pośrednie przeżycia całkowitego mogło być ograniczone z uwagi na fakt, że w badaniu *OlympiAD* przeżycie całkowite było traktowane jako drugorzędowy punkt końcowy i nie wprowadzono odpowiednich założeń statystycznych, by wykazać istotność w ramach oceny tego punktu końcowego; dodatkowo (pomijając różnice w liczbie dopuszczonych linii chemioterapii choroby zaawansowanej) w obu badaniach (*EMBRACA* oraz *OlympiAD*) chorzy po wystąpieniu progresji mogli otrzymywać dalsze linie leczenia, co mogło wpływać na wyniki oceny przeżycia całkowitego – ponad 40% chorych w obu badaniach otrzymało po progresji chemioterapię opartą na platynie, natomiast inhibitory PARP jako kolejny lek po progresji otrzymywali głównie chorzy z ramion chemioterapii obu badań i tutaj odnotowano znaczne różnice – kolejny inhibitor PARP otrzymało około 33% chorych z ramienia chemioterapii badania *EMBRACA*, oraz około 8% chorych z ramienia chemioterapii w badaniu *OlympiAD* – różnice wynikały z dostępności terapii

PARP w momencie przeprowadzenia obu badań i mogły wpływać na możliwość przeprowadzenia wyników porównania pośredniego.

Ograniczenia odnalezionych badań

- próba kliniczna *EMBRACA* została przeprowadzona bez zaślepienia, co wynikało z różnego sposobu podawania pacjentom interwencji (doustnie lub dożylnie); brak zaślepienia mógł mieć wpływ m.in. na ocenę jakości życia pacjentów wykonywanej na podstawie wypełnianych ankiet (podobne ograniczenie dotyczy próby *OlympiaAD*, wykorzystanej w porównaniu pośrednim);
- w próbie *EMBRACA*:
 - osiemnastu pacjentów przypisanych do leczenia chemioterapią oraz 1 pacjent przypisany do talazoparybu wycofało zgodę na udział w badaniu przed otrzymaniem pierwszej dawki leczenia, co prowadziło do cenzurowania danych dla analizy głównego punktu oceny skuteczności (PFS); jednakże, badacze uwzględnili wielu z tych pacjentów w ocenie przeżycia całkowitego, ponieważ chorzy wyrazili na to zgodę;
 - ocenę przeprowadzano w wielu podgrupach (podzielonych m.in. względem obecności lub braku receptorów hormonalnych i HER2, a także wieku, rasy, przerzutów do OUN czy punktacji w skali ECOG), jednak nie dla wszystkich możliwe było przeprowadzenie pełnej analizy ze względu na ich małą liczebność (analiza w podgrupach mogłaby dać fałszywie dodatnie wyniki; podobne ograniczenie dotyczy próby *OlympiaAD*, wykorzystanej w porównaniu pośrednim); niemniej subpopulacje uznane za najbardziej znaczące miały przeprowadzoną pełną analizę ze wszystkimi punktami końcowymi;
- w badaniu *EMBRACA* pomimo wyniku liczbowo wskazującego na dłuższe przeżycie całkowite w grupie talazoparybu, nie osiągnął on istotności statystycznej; wpływ na to mogły mieć różnice w leczeniu stosowanym po progresji w kolejnych liniach, inhibitory PARP otrzymało 13 (4,5%) chorych w grupie talazoparybu, natomiast w grupie chemioterapii – 47 (32,6%) chorych – autorzy badania podjęli próbę statystycznej korekcji tych różnic, ale wynik pozostał nieznamienisty. Co ciekawe różnice osiągnęły znamienność w przypadku oceny podgrupy chorych rasy białej: HR = 0,755 (95% CI: 0,571; 0,998), natomiast w przypadku innej rasy wynik był liczbowo na niekorzyść talazoparybu: HR = 1,278 (95% CI: 0,758; 2,155), choć różnice nie były znamienne statystycznie;

- w badaniu *EMBRACA* dopuszczono wcześniejsze stosowanie chemioterapii opartej na platynie, również po wystąpieniu progresji w ramach badania chorzy mogli otrzymać takie leczenie w ramach kolejnej linii, natomiast chemioterapia oparta na platynie nie była uwzględniana jako opcja do wyboru przez lekarza w ramach PCT; podobne ograniczenie dotyczyło badania *OlympiAD*;
- w obu badaniach jako wymaganą chemioterapię stosowaną uprzednio u pacjentów kwalifikujących się do takiego leczenia zdefiniowano antracykliny i/lub taksany, natomiast w zaakceptowanym programie lekowy jest mowa ogólnie o chemioterapii. Zmiana w zapisach nastąpiła w wyniku prowadzonych uzgodnień treści wnioskowanego programu lekowego, na wniosek Ministra Zdrowia po konsultacji z ekspertami klinicznymi. Biorąc jednak pod uwagę, że przeważająca większość chorych będzie rozpoczynała leczenie na etapie raka wczesnego oraz będzie włączana w różnych liniach leczenia choroby przerzutowej, a wśród chemioterapii taksany i antracykliny są wskazywane przez wytyczne i stosowane już na etapie leczenia adiuwantowego (*"U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach"*), w rzeczywistości jest mało prawdopodobne by pacjentki w swojej historii leczenia nie otrzymały wcześniej jako chemioterapii właśnie antracyklin lub taksanów, zatem warunek wcześniejszej chemioterapii będzie obejmował antracykliny i/lub taksany. Ponadto, warto zauważyć, że w badaniu *EMBRACA* uczestniczyły chore otrzymujące także inne chemioterapie na wcześniejszych etapach leczenia, obok antracyklin/taksanów, w tym oparte na związkach platyny (warto przy tym zaznaczyć, że antracykliny, taksany [taksoidy] oraz związki platyny praktycznie wyczerpują zakres dostępnych chemioterapii w pierwszych liniach leczenia HER2-ujemnego raka piersi, zarówno w przypadku leczenia okołoperacyjnego, jak również choroby zaawansowanej), a rodzaj zastosowanej przed talazoparybem chemioterapii nie powinien mieć znaczenia dla jego skuteczności. W materiałach dodatkowych z badania *EMBRACA* podano na przykład, że analizując podgrupę chorych, u których zastosowano wcześniej leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny, zauważono, że uzyskany wynik w postaci hazardu względnego dla PFS różnił się nieznamienne od wyniku uzyskanego w całej populacji ($HR(PFS)_{IT} = 0,54$ vs $HR(PFS)_{PI} = 0,555$). Stąd wniosek autorów, iż skuteczność talazoparybu nie zależała od rodzaju wcześniejszej chemioterapii (z czy bez związków platyny). Można więc uznać, że zastosowanie takiego czy innego schematu w sekwencji nawet kilku linii leczenia, nie powinna mieć istotnego znaczenia w kontekście skuteczności talazoparybu.

- jako chemioterapię standardową reprezentatywną dla aktualnych polskich warunków zdefiniowano monoterapię: kapecytabiną, gemcytabiną, winorelbiną lub karboplatiną, niemniej biorąc pod uwagę zmieniające się w międzyczasie wytyczne kliniczne, różną praktykę kliniczną i dostępność refundacyjną w poszczególnych krajach oraz populację docelową obejmującą pacjentów w różnych liniach leczenia, dopuszczano badania stosujące w grupie komparatora ogólnie określoną monochemioterapię standardową z wyboru lekarza, gdzie w możliwość wyboru mogły wchodzić także chemioterapeutyki nie wskazane w jako komparator dla aktualnych polskich warunków (np. nieobjęta refundacją w polskich warunkach erybulina, choć zalecana przez wytyczne kliniczne);
- ogółem, grupy kontrolne obecne w badaniach *EMBRACA* i *OlympiAD* odzwierciedlały rzeczywistą praktykę kliniczną i były traktowane jako reprezentatywne dla terapii stosowanej z wyboru lekarza; grupy te również w większości mogły zostać uznane za reprezentatywne dla polskiej praktyki klinicznej (w obu badaniach najczęściej stosowano kapecytabinę, która jest wskazywana jako jeden z najczęściej wybieranych chemioterapeutyków przez polskich ekspertów), niemniej jednak należy pamiętać, że rozkład komparatorów w tych badaniach przedstawia praktykę kliniczną sprzed kilku lat i z tego względu może ona nie odpowiadać w pełni aktualnym wytycznym (szczególnie dla nieuwzględnionej w tych próbach karboplatyny oraz uwzględnianej, refundowanej za granicą erybuliny). Głównym ograniczeniem obu badań w zakresie rodzaju stosowanej chemioterapii wydaje się brak uwzględnienia karboplatyny w ramach dostępnych opcji leczenia (która jest najczęstszym, obok kapecytabiny, stosowanym chemioterapeutykiem w Polsce w tym wskazaniu, według opinii ekspertów), co również podkreślali autorzy badania *EMBRACA*. Podkreślić jednak należy, że w tym badaniu karboplatyna była stosowana przez znaczny odsetek pacjentów w kolejnych liniach terapii (38,7% vs 34,0% pacjentów odpowiednio w grupie talazoparybu i standardowej chemioterapii). Ponadto przed włączeniem do badania *EMBRACA* chemioterapię opartą na platynie otrzymało 46 (16%) chorych z grupy TALA oraz 30 (21%) z grupy PCT, przy czym wiadomo, że wśród tych chorych odpowiednio 19/46 (41,3%) oraz 12/30 (40,0%) chorych otrzymywało karboplatinę w ramach terapii choroby zaawansowanej. Ponadto uwzględnienie karboplatyny jako komparatora dla talazoparybu jest utrudnione, a jednocześnie jego brak nie powinien mieć istotnego znaczenia dla wnioskowania z analiz (biorąc pod uwagę brak jednoznacznej sekwencji w przypadku poszczególnych chemioterapii oraz liczne inne chemioterapie uwzględnione w ramieniu komparatora). Aby przeprowadzić porównanie talazoparybu z karboplatiną konieczne byłoby wykonanie porównania pośredniego przez wspólny

komparator, który w przypadku badania *EMBRACA* ma charakter komparatora złożonego z kilku opcji terapeutycznych, o określonym udziale: kapecytabina (44% pacjentów w ramieniu komparatora), erybulina (40%), gemcytabina (10%) i winorelbina (7%). Udział poszczególnych schematów w ramieniu komparatora jest istotny ze względu na wyniki względnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych terapii, dlatego potencjalne badanie kliniczne oceniające karboplatynę względem innej chemioterapii również powinno obejmować grupę kontrolną, w której zastosowano możliwie zbliżony jakościowo i ilościowo zestaw schematów leczenia jak w badaniu *EMBRACA*. Dodatkowo możliwość wiarygodność porównania pośredniego ograniczona jest stosowaniem talazoparybu w różnych liniach leczenia choroby zaawansowanej, co wymaga takiego samego podejścia w przypadku badania dla karboplatyny. Tymczasem badanie, na podstawie którego karboplatyna jest zalecana w wytycznych w przypadku chorych z zaawansowanym rakiem piersi z mutacjami BRCA (N = 43) – TNT trial (doi: 10.1038/s41591-018-0009-7) porównywało karboplatynę z docetakselem w pierwszej linii leczenia choroby zaawansowanej (dopuszczano jedynie wcześniejsze zastosowanie antracyklin). Brak możliwości wykonania porównania pośredniego przez wspólny komparator stanowiący chemioterapię z wyboru lekarza w docelowej populacji potwierdzają również wyniki przeglądu systematycznego *Egger 2020*. Z tego względu zrezygnowano z próby przeprowadzenia porównania talazoparybu z karboplatyną. Podobne ograniczenie związane z brakiem uwzględnienia karboplatyny w ramieniu komparatora dotyczy badania *OlympiAD* dla olaparybu. Jednocześnie można dodać, że w badaniu *EMBRACA* schematy leczenia oparte na związkach platyny niebyły dozwolone jako opcja wyboru, aby umożliwić włączenie do badania pacjentek poddanych takiemu leczeniu (w tym ocenić wpływ oporności na związki platyny na skuteczność talazoparybu).

13 Wnioski końcowe

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem wśród kobiet w Polsce, a postać z obecnymi mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2* charakteryzuje się gorszym rokowaniem, m.in. ze względu na częstsze przerzuty do narządów trzewnych i mózgu. Wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-ujemnym, z obecną mutacją *BRCA* zaleca się stosowanie terapii celowanych, takich jak talazoparyb lub olaparyb, niemniej w warunkach polskich refundowana jest jedynie chemioterapia standardowa, co stwarza niezaspokojoną potrzebę medyczną u takich pacjentów.

Talazoparyb, jest inhibitorem enzymów odpowiedzialnych za naprawę jednoniciowych pęknięć DNA: PARP1 i PARP2. Wywiera działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy – hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP. Zahamowanie PARP u chorych z mutacjami genów *BRCA* (warunkujących procesy naprawy dwuniciowych pęknięć DNA) prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórek nowotworowych, apoptozy i ich śmierci.

Talazoparyb w porównaniu do chemioterapii standardowej w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinálnymi w genach *BRCA1/2*, w populacji pacjentek przeleczonych chemioterapią, bez wskazań już do hormonoterapii w przypadku obecności receptorów hormonalnych, istotnie wydłuża przeżycie bez progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jednocześnie posiadając akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz korzystny wpływając na jakość życia. Odróżnia go to mocno od chemioterapii związanej zazwyczaj z wysoką toksycznością oraz pogorszeniem jakości życia chorych. Na podstawie porównania pośredniego wykazano, że talazoparyb w porównaniu do olaparybu nie różnił się istotnie w ocenie skuteczności klinicznej, choć ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs ≥ 3 . stopnia było istotnie wyższe dla talazoparybu, to jednak nie stwierdzono znamiennych różnic między ocenianymi terapiami pod względem poszczególnych tego rodzaju AEs, w tym mielotoksyczności.

Talazoparyb jest obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi i mutacjami *BRCA1/2*, odpowiadającą na ich niezaspokojone potrzeby kliniczne.

14 Załączniki

14.1 Szczegółowa ocena jakości odnalezionych badań według narzędzia RoB2

14.1.1 Badanie EMBRACA

Tabela 109. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu EMBRACA.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		EMBRACA
Oceniane porównanie		TALA vs PCT
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna w stosunku 2:1 z użyciem czynników stratyfikacji: liczba wcześniejszych cytotoksycznych chemioterapii w chorobie zaawansowanej (0 vs 1-3), status receptorów hormonalnych (potrójnie negatywny vs HR+) i przerzuty do OUN (obecne vs brak)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 przy użyciu interaktywnego systemu głosowego i internetowego (IXRS, z ang. <i>interactive voice and Web response system</i>)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Charakterystyki wyjściowe zostały określone jako dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami, ale badacze zaznaczyli, że w grupie TALA było więcej pacjentów w wieku < 50 lat, miało stopień sprawności wg ECOG > 0 i czas wolny od choroby < 12 miesięcy
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie było prowadzone bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie było prowadzone bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Autorzy nie raportowali odstępstw od zaplanowanych interwencji; odnotowane redukcje dawki przypisanego leczenia lub przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie nieopuszczalnej toksyczności zostały uwzględnione w protokole badania
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	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – OS, PFS, ORR, czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (QLQ-C30), ocena bezpieczeństwa		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Dane były dostępne dla większości pacjentów poddanych randomizacji (w badaniu utracono z obserwacji < 5% pacjentów - różnice pod tym względem między grupami nie były istotne: RR = 0,79 [95% CI: 0,31; 1,99], P = 0,6150, natomiast zgodę wycofało istotnie mniej chorych z grupy TALA w porównaniu do PCT: 3,5% vs 7,3%, RR = 0,24 [95% CI: 0,12; 0,49], p = 0,0001) Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono w populacji chorych z chorobą mierzalną, ocenę jakości życia – w populacji chorych, którzy wypełnili formularz QLQ-C30, natomiast ocenę bezpieczeństwa – w populacji poddanej randomizacji, otrzymującej przynajmniej 1 dawkę leczenia: podgrupy te stanowiły większość populacji chorych poddanych randomizacji (77% chorych uwzględnionych w ocenie ORR, 87% chorych uwzględnionych w ocenie jakości życia, 96% chorych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Wynik oceny zgonu jest w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – PFS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena centralna wykonywana przez zaślepioną, niezależną komisję
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego - ORR		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny - oceny odpowiedzi na leczenie przez badacza dokonywano zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami diagnostyki onkologicznej, z udziałem badań obrazowych
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Pomiar punktu końcowego - czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (QLQ-C30)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Za pomocą kwestionariusza QLQ-C30
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentów
Pomiar punktu końcowego – ocena bezpieczeństwa		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak

4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może np. zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem - PFS i OS		
Niskie		
Ogółem - ORR		
Średnie		
Ogółem - czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (QLQ-C30)		
Wysokie		
Ogółem - ocena bezpieczeństwa		
Średnie		

14.1.2 Badanie OlympiAD

Tabela 110. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu *OlympiAD*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>OlympiAD</i>
Oceniane porównanie		OLA vs PCT
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja centralna w stosunku 2:1 z użyciem czynników stratyfikacji: chemioterapia w chorobie przerzutowej (tak vs nie), status receptorów hormonalnych (potrójnie negatywny vs HR+) i wcześniejsze zastosowanie chemioterapii opartej na platynie (tak vs nie)

1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 2:1 przy użyciu interaktywnego systemu głosowego i internetowego (IXRS, z ang. <i>interactive voice and Web response system</i>)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Częściowo nie	Charakterystyki wyjściowe zostały określone jako dobrze zbalansowane pomiędzy ocenianymi grupami
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	Badanie było prowadzone bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	Badanie było prowadzone bez zaślepienia (<i>open-label</i>)
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	Autorzy nie raportowali odstępstw od zaplanowanych interwencji; odnotowane redukcje dawki przypisanego leczenia lub przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie niedopuszczalnej toksyczności zostały uwzględnione w protokole badania
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	brak
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – OS, PFS, ORR, czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (QLQ-C30), ocena bezpieczeństwa		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Dane były dostępne dla większości pacjentów poddanych randomizacji Ocenę odpowiedzi na leczenie prowadzono w populacji chorych z chorobą mierzalną, ocenę jakości życia – w populacji chorych, którzy wypełnili formularz QLQ-C30, natomiast ocenę bezpieczeństwa – w populacji poddanej randomizacji, otrzymującej przynajmniej 1 dawkę leczenia: podgrupy te stanowiły większość populacji chorych poddanych randomizacji (78% chorych uwzględnionych w ocenie ORR, 87% chorych uwzględnionych w ocenie jakości życia, 98% chorych uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego - OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Wynik oceny zgonu jest w pełni obiektywny, niezależny od zaślepienia
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego - PFS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena centralna wykonywana przez zaślepioną, niezależną komisję
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – ORR		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Brak zaślepienia oceny, przy umiarkowanej podatności na błąd systematyczny - oceny odpowiedzi na leczenie przez badacza dokonywano zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami diagnostyki onkologicznej, z udziałem badań obrazowych
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Pomiar punktu końcowego – czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (QLQ-C30)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Za pomocą kwestionariusza QLQ-C30
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	Wiedza o otrzymywanym leczeniu mogła mieć wpływ na subiektywną ocenę nasilenia objawów dokonywaną przez pacjentów
Pomiar punktu końcowego – ocena bezpieczeństwa		

4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena bezpieczeństwa obejmowała zróżnicowane kategorie zdarzeń niepożądanych (AEs), w związku z czym podatność na błąd detekcji jest zróżnicowana, w zależności od charakteru zdarzenia lub ocenianej kategorii zdarzeń
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	Brak zaślepienia może działać konserwatywnie na wyniki oceny ciężkich AEs, ponieważ wiedza o stosowaniu u pacjenta nowego, eksperymentalnego leku może np. zwiększać skłonność do podjęcia decyzji o hospitalizacji w przypadku wystąpienia AE
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem - PFS i OS		
Niskie		
Ogółem - ORR		
Średnie		
Ogółem - czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (QLQ-C30)		
Wysokie		
Ogółem - ocena bezpieczeństwa		
Średnie		

14.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

14.2.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias (RoB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji,

brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2020).

Tabela 111. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB 2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> tak/prawdopodobnie <u>nie/nie/brak informacji</u>
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(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> <u>nie/nie/brak informacji/</u>
(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> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.)	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u>
2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	tak/ <u>prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.1b [®] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>nie/nie/brak informacji</u>
2.2b. 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> <u>nie/nie/brak informacji</u>

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(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 <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odśledzeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> 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 <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
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 112. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB 2.

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 113. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB 2.

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.	-
Obydwie 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
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.					
2.6a.				2.7a.	-
T/PT				ND	Niskie
N/PN/BI				N/PN	Pośrednie

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące		Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
N/PN/BI	T/PT/BI	Wysokie
Ostateczna ocena		
Ocena w części pierwszej	Ocena w części drugiej	-
Niskie	Niskie	Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie		Pośrednie
Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

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

Tabela 114. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB 2.

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	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		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	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

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

Tabela 115. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB 2.

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 116. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB 2.

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 117. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB 2.

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.

14.2.2 Skala Jadad

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

Tabela 118. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

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

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

14.2.3 Skala AMSTAR 2

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

- **wysoka wiarygodność** – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- **umiarkowana wiarygodność**: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- **niska wiarygodność**: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;

- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

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

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

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

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

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączenie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe

ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

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

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

Tabela 119. 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"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane) <i>Komentarz:</i> 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

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

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?</p> <p><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></p>	<p>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)</p>	<p>Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych</p>
		nie-RCT	
		<p>Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)</p>	<p>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</p>
10.	<p>Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?</p> <p><i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i></p>	-	<p>podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach</p>
		RCTs	
		-	<p>Spełnione wszystkie z poniższych: przeгляд 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</p>
		nie-RCT	
11.	<p>Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników?</p> <p><i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i></p>	-	<p>Spełnione wszystkie z poniższych: przeгляд 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</p>

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędów 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 błędów 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),
- 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 przepisanego leczenia (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zalecone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

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

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

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

14.2.4 Kwestionariusz EORTC QLQ-C30/QLQ B23

Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia, podskalę funkcjonalności (fizyczność, rola społeczna, poznanie, emocje i socjalność), podskalę objawów (zmęczenie, ból i nudności oraz wymioty) oraz 6 podpunktów oceniających duszności, bezsenność, utratę apetytu, zaparcia, biegunkę oraz trudności finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków. Wszystkie podpunkty oceniane są przez pacjenta. Pierwsze siedem początkowych (obejmujących fizyczność i rolę społeczną) oceniane jest w skali dychotomicznej (tak/nie), ostatnie dwa dotyczące ogólnego stanu zdrowia i jakości życia w 7-mio punktowej skali (1 – bardzo niski, 7 – wspaniały), a pozostałe punkty są oceniane w skali porządkowej: 1 – wcale, 2 – mało, 3 – trochę i 4 – bardzo. Wyższy wynik kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia w przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz podskali oceniającej funkcjonalność, natomiast w przypadku podskali objawów wyższy wynik oznaczał pogorszenie jakości życia (*Dancey 2004*).

QLQ B23 to moduł kwestionariusza ukierunkowany na ocenę jakości życia pacjentów z rakiem piersi. Składa się z 23 pytań dotyczących oceny postrzegania własnego ciała, funkcjonowania seksualnego, zadowolenia ze współżycia seksualnego, przyszłych perspektyw, a także oceny działań niepożądanych terapii systemowej, objawów ze strony raka piersi, objawów ze strony ramion (ang. *arm symptoms*), a także zaniepokojenia pacjenta dotyczącego utraty włosów w wyniku terapii. Odpowiedź udzielana jest na podstawie 4 stopniowej skali, gdzie 1 oznacza brak danego objawu czy zaniepokojenia (odpowiedź „*not at all*”), natomiast 4 oznacza największy stopień nasilenia objawu czy zaniepokojenia, lub zgody z przedstawionym pytaniem (odpowiedź „*very much*”). Wyższy wynik kwestionariusza oznacza pogorszenie jakości życia w przypadku oceny objawów oraz poprawę w przypadku oceny funkcjonowania (*Tan 2014, EORTC 2020*).

14.2.5 Ocena sprawności – skala ECOG/WHO/Zubroda

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu dalszego leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta z chorobą nowotworową. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG/WHO/Zubrod (zwanej też skalą ECOG, Zubroda-WHO lub skalą WHO), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (*Oken 1982, Rzyman 2008*).

Tabela 120. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubroda.

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność.
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę.
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku.
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku.
4	Przebywa cały czas w łóżku.
5	Zgon.

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5 to śmierć.

14.3 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2

<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]				
NIE SPEŁNIONO Włączano badania I, II i III fazy dotyczące inhibitorów PARP zarejestrowanych przez FDA w terapii raka piersi i raka jajnika, nie podano uzasadnienia	NIE SPEŁNIONO Włączano badania I, II i III fazy przedstawiające 8 inhibitorów zaakceptowanych przez FDA, nie podano uzasadnienia	NIE SPEŁNIONO Podano kryteria, według których wybierano badania do włączenia, jednak bez uzasadnienia	SPEŁNIONO Włączano badania RCT z podwójnym zaślepieniem fazy II lub III, w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia błędów systematycznych związanych z prowadzeniem badania i oceną punktów końcowych, mogących wpływać na metaanalizę sieciową	NIE SPEŁNIONO Włączano badania RCT, nie przedstawiono uzasadnienia
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]				
NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano jedną bazę danych: MEDLINE oraz rejestr <i>clinicaltrials.gov</i> Podano słowa kluczowe Nie podano informacji o zastosowaniu ograniczeń czasowych oraz ze względu na język publikacji	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano jedną bazę danych: MEDLINE oraz bazę badań klinicznych: <i>clinicaltrials.gov</i> Podano słowa kluczowe Zastosowano ograniczenie językowe do języka angielskiego, bez uzasadnienia ograniczenia Przeszukano bibliografię włączonych badań Nie konsultowano opinii ekspertów	NIE SPEŁNIONO Przeszukiwano 2 bazy danych: Medline oraz Embase Nie podano słów kluczowych ani strategii wyszukiwania	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przejrano 7 baz danych, bez restrykcji językowych i czasowych, podano słowa kluczowe i strategię wyszukiwania	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przejrano 6 baz danych, bez restrykcji językowych i czasowych, podano słowa kluczowe i strategię wyszukiwania
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]				
SPEŁNIONO Selekcję przeprowadzały 3 osoby	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających selekcję
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]				
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Ekstrakcję danych wykonały 4 osoby, niezależnie	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie osób przeprowadzających ekstrakcję wyników
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]				
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: dla badań RCT zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, dla badań bez randomizacji czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]				
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono ana- lizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono ana- lizy RoB	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono ana- lizy RoB	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]				
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania włą- czonych badań	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania włą- czonych badań	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania włą- czonych badań	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]				
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pier- wotnymi [pyt. 12]				
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Nie zawarto informacji do- tyczących RoB	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono wyników do RoB analizowanych ba- dań	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono wyników do RoB analizowanych ba- dań
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy poje- dynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]				
NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono się do RoB analizowanych badań	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono się do RoB analizowanych badań	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono się do RoB analizowanych badań	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono wyników do RoB analizowanych ba- dań	NIE SPEŁNIONO Nie odniesiono wyników do RoB analizowanych ba- dań
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]				
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Do analizy włączono bada- nia oceniające różne inter- wencje o różnym dawko- waniu, nie przedyskuto- wano wpływu heteroge- niczności na wyniki	NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano hete- rogeniczności obserwowanej w metaanalizie danych odnośnie anemii	SPEŁNIONO Wykorzystano standar- dowe narzędzia do analiz heterogeniczności metaa- naliz sieciowych	SPEŁNIONO Wykorzystano standar- dowe narzędzia do analiz heterogeniczności metaa- naliz sieciowych
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]				
NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono ana- lizy RoB	SPEŁNIONO Zadeklarowano analizę pu- blication bias w przypadku uwzględnienia więcej niż 10 badań (wykresy komin- owe, test Eggera)	SPEŁNIONO Przedstawiono ocenę moż- liwego błędu systematycz- nego związanego z dostęp- nością wyników (wykresy kominowe, test Eggera)
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]				
SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	SPEŁNIONO Autorzy przedstawili źródło finansowania przeglądu	SPEŁNIONO Autorzy zadeklarowali brak potencjalnych źródeł finan- sowania przeglądu oraz	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

<i>Haddad 2020</i>	<i>Nur Husna 2018</i>	<i>Poggio 2018</i>	<i>Wang 2020</i>	<i>Jiang 2021</i>
	oraz zadeklarowali brak konfliktu interesów	potencjalne konflikty interesów		
KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

14.4 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Publikacje dotyczące talazoparybu

- Litton 2018** Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 2018; 379(8):753-763.
- Ettl 2018** Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2018; 29(9):1939-1947
- Hurvitz 2020** Hurvitz S A, Gonçalves A, Rugo H S, Lee K H, Fehrenbacher L, Mina L A, Diab S, Blum J L, Chakrabarti J, Elmeliegy M, DeAnnuntis L, Gauthier E, Czibere A, Tudor I C, Quek R G W, Litton J K, Ettl J. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist* 2020; 25(3):e439-e450.
- Rugo 2020** Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Mina LA, Diab S, Woodward NE, Yerushalmi R, Goodwin A, Blum JL, Martin M, Quek RGW, Tudor IC, Bhattacharyya H, Gauthier E, Litton JK, Eiermann W. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(1). doi:10.1093/jncics/pkz085.
- Litton 2020** Litton J K, Hurvitz S A, Mina L A, Rugo H S, Lee K H, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im Y H, Eiermann W, Quek R G W, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum J L, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020; 31(11):1526-1535.
- Yu 2020** Yu Y, Elmeliegy M, Litton J K, Tudor I C, Czibere A, Zheng J, Wang D D. Talazoparib Exposure-Efficacy Analysis in Patients With Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations in the EMBRACA Trial. *J Clin Pharmacol* 2020; 60(10):1324-1333.
- Doniesienia konferencyjne dotyczące talazoparybu**
- Eierman 2018** Eiermann W, Rugo HS, Diab S, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche HH, Im Y-H, Markova D, Tudor IC, Blum JL, Hannah AL, Litton JK. Analysis of germline BRCA1/2 mutated (gBRCAmut) hormone receptor-positive (HR+) and triple negative breast cancer (TNBC) treated with talazoparib (TALA). *JCO.* 2018;36(15_suppl):1070-1070. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1070.
- Ettl 2019a** Ettl J, Hurvitz SA, Rugo HS, Lee K-H, Mina LA, Woodward NE, Yerushalmi R, Diab S, Martin M, Tudor IC, Czibere AG, Gauthier ER, Litton JK, Goncalves A. Outcomes of talazoparib (TALA) versus physician's choice of chemotherapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA (gBRCA) mutation by line of chemotherapy (CT) in the EMBRACA trial. *JCO.* 2019;37(15_suppl):1071-1071. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1071.
- Ettl 2019b** Ettl J, Quek RGW, Bhattacharyya H, Rugo HS, Hurvitz SA, Gonçalves A. Patient Reported Outcomes (PRO) in patients (pts) with HER2- advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) receiving talazoparib (TALA) vs physician's choice chemotherapy (PCT) in the EMBRACA trial: A focus on subgroups with/ without visceral disease. *Annals of Oncology.* 2019;30:v129-v130. doi:10.1093/annonc/mdz242.052.
- Martin 2018** Martín M, Eiermann W, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Yerushalmi R, Markova D, Tudor IC, Blum JL, Hannah AL, Litton JK. EMBRACA: Comparison of efficacy and safety

of talazoparib (TALA) and physician's choice of therapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (aBC), a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm), and prior platinum treatment. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii96. doi:10.1093/annonc/mdy272.293.

Rugo 2018 Rugo HS, Ettl J, Woodward NE, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche HH, Im Y-H, Markova D, Tudor IC, Eiermann W, Blum JL, Hannah AL, Litton JK. EMBRACA: Efficacy outcomes in clinically relevant subgroups comparing talazoparib (TALA), an oral poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitor, to physician's choice of therapy (PCT) in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *JCO*. 2018;36(15_suppl):1069-1069. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1069.

Rugo HS, Quek RGW, Bhattacharyya H, Goncalves A, Ettl J, Hurvitz SA. Abstract PD10-01: Patient-reported outcomes in patients with HER2- advanced breast cancer and a germline BRCA1/2 mutation receiving talazoparib vs physician's choice of chemotherapy: A focus on EMBRACA ECOG performance status subgroups. *Cancer Res*. 2020;80(4 Supplement):PD10-01-PD10-01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-PD10-01.

Rugo 2019

Publikacje dotyczące olaparybu

Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England journal of medicine* 2017; 377(6):523-533

Robson 2017

Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delaloge S, Li W, Armstrong A, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2019; 30(4):558-566

Robson 2019

Robson M, Ruddy KJ, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung N, Armstrong A, Delaloge S, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte P. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer*. 2019;120:20-30. doi:10.1016/j.ejca.2019.06.023

Robson 2019a

Doniesienia konferencyjne dotyczące olaparybu

Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N, Delaloge S, Li W, Tung N, Armstrong A, Bannister W, Goessl C, Allen A, Conte P. Abstract PD4-03: OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2020;80(4 Supplement):PD4-03-PD4-03. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-03.

Robson 2019b

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

de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, Chugh R, Glaspy J, Rafii S, Kaye S, Sachdev J, Heymach J, Smith DC, Henshaw JW, Herriott A, Patterson M, Curtin NJ, Byers LA, Wainberg ZA. Phase I, Dose-Escalation, Two-Part Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in Patients with Advanced Germline BRCA1/2 Mutations and Selected Sporadic Cancers. *Cancer Discov* 2017; 7(6):620-629

Hurvitz SA, Quek RGW, Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Grischke E, Mina LA, Balmana J, Fasching PA, Bhattacharyya H, Hannah AL, Robson ME, Wardley AM. Quality of life with talazoparib after platinum or multiple cytotoxic non-platinum regimens in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutations: patient-reported outcomes from the ABRAZO phase 2 trial. *Eur J Cancer* 2018; 104:160-168

Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Grischke EM, Mina LA, Balmana J, Fasching PA, Hurvitz SA, Wardley AM, Chappey C, Hannah AL, Robson ME. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations (ABRAZO). *Clin Cancer Res* 2019; 25(9):2717-2724

Nieodpowiednia populacja - w badaniu uwzględniono pacjentów z rakiem piersi i przedstawiono wyniki dla podgrupy chorych z rakiem piersi i obecnymi mutacjami BRCA1/2, ale w kryteriach włączenia dla chorych z rakiem piersi i potwierdzoną mutacją BRCA nie zawarto wymogów odnośnie braku ekspresji receptora HER2, nie sprecyzowano również stopnia zaawansowania nowotworu; ogółem badanie było dwuczęściową próbą 1 fazy - w pierwszej części poszukiwano optymalnej dawki, więc chorzy otrzymywali różne dawki leku; w drugiej części chorzy (różne nowotwory) otrzymywali talazoparyb w dawce 1 mg, grupa pacjentów z rakiem piersi była mało liczna i obejmowała 14 chorych

Nieodpowiednia populacja - dodatkowa publikacja do badania ABRAZO, oceniającego nieodpowiednią populację (uwzględnienie pacjentów HER2+) - publikacja przedstawia ocenę jakości życia w tym badaniu

Nieodpowiednia populacja - badanie bez randomizacji ABRAZO, w którym mogli uczestniczyć pacjenci z HER2+ rakiem piersi, nie otrzymujący (umożliwiono udział pacjentów nie spełniających kryteriów leczenia talazoparybem przyjętych w niniejszej analizie); w badaniu oceniano 2 kohorty: w pierwszej uwzględniono chorych po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii opartej na platynie, natomiast w drugiej uwzględniono chorych z przynajmniej 3 wcześniejszymi liniami leczenia choroby zaawansowanej (kryterium również niezgodne z przyjętym w niniejszej analizie)

14.6 Przeglądy systematyczne włączone do raportu

- Haddad 2020** Haddad G, Saadé M C, Eid R, Haddad F G, Kourie H R. PARP inhibitors: a tsunami of indications in different malignancies. *Pharmacogenomics* 2020; 21(3):221-230
- Nur Husna 2018** Nur Husna SM, Tan H-TT, Mohamud R, Dyhl-Polk A, Wong KK. Inhibitors targeting CDK4/6, PARP and PI3K in breast cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:175883591880850. doi:10.1177/1758835918808509.
- Poggio 2018** Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Conte B, Martel S, Maurer C, Tagliamento M, Viglietti G, Del Mastro L, de Azambuja E, Lambertini M. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA -mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2018;3(4):e000361. doi:10.1136/esmoopen-2018-000361.
- Wang 2020** Wang J., et al.: Comparative efficacy, safety, and acceptability of single-agent poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in BRCA-mutated HER2-negative metastatic or advanced breast cancer: a network meta-analysis. *Aging (Albany.NY)* 2020, 13(1): 450-459;
- Chen 2021** Chen Z., et al.: Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy. *Journal of International Medical Research* 2021; 49 (2) 1–15
- Jiang 2021** Jiang Y., et al.: Effect and Safety of Therapeutic Regimens for Patients With Germline BRCA Mutation-Associated Breast cancer: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol.*, 2021; 11: 718761
- Taylor 2021** Taylor A. M., et al.: PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021

14.7 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

<p>Anampa J, Sparano JA. New agents for the management of resistant metastatic breast cancer. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2017; 18(17):1815-1831</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające nowe leki stosowane w leczeniu przerzutowego raka piersi - wspomniano talazoparyb, ale w opracowaniu nie zamieszczono informacji pozwalających zakwalifikować go jako przegląd systematyczny</p>
<p>Audeh MW. Novel treatment strategies in triple-negative breast cancer: specific role of poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase inhibition. <i>PharmacoEcon Personalized Med</i> 2014; 7:307-316</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające nowe metody terapii potrójnie negatywnego raka piersi, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów PARP; autorzy nie podali informacji pozwalających na stwierdzenie, że wykonano przegląd systematyczny</p>
<p>Cetin B, Wabl C A, Gumusay O. The DNA damaging revolution. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2020; 156:103117</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające stosowanie inhibitorów PARP w różnych typach nowotworów, autorzy nie przedstawili informacji pozwalających na uznanie opracowania za przegląd systematyczny</p>
<p>Duma N, Gast KC, Choong GM, Leon-Ferre RA, O'Sullivan CC. Where Do We Stand on the Integration of PARP Inhibitors for the Treatment of Breast Cancer? <i>Curr Oncol Rep</i> 2018; 20(8)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne bez znamion przeglądu systematycznego, opisujące rozwój leków z grupy inhibitorów PARP w leczeniu raka piersi oraz przedyskutowano wyniki badań 3 fazy, w tym próby EMBRACA</p>
<p>Exman P, Barroso-Sousa R, Tolaney SM. Evidence to date: talazoparib in the treatment of breast cancer. <i>Onco Targets Ther</i> 2019; 12:5177-5187</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące dostępne dowody kliniczne na skuteczność talazoparybu w leczeniu raka piersi, ale nie przedstawiono w nim informacji pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny (brak informacji o procesie wyszukiwania badań klinicznych)</p>
<p>Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. <i>Cancers (Basel)</i> 2018; 10(12)</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające mechanizm działania oraz efektywność terapii inhibitorami PARP w leczeniu raka jajnika oraz raka piersi; opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny i nie podano informacji o prowadzonym wyszukiwaniu badań klinicznych</p>
<p>Gu L, Du N, Jin Q, Li S, Xie L, Mo J, Shen Z, Mao D, Ji J, Khadaroo P A, Chen B. Magnitude of benefit of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors to therapy for malignant tumor: A meta-analysis. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 2020; 147</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą na temat inhibitorów PARP stosowanych w terapii nowotworów złośliwych; nie przedstawiono informacji na temat talazoparybu</p>
<p>Guney Eskiler G, Cecener G, Egeli U, Tunca B. Triple negative breast cancer: new therapeutic approaches and BRCA status. <i>APMIS</i> 2018; 126(5):371-379</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące nowe strategie terapeutyczne w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, w szczególności, terapię inhibitorami PARP; w ramach opracowania wykonano szybki przegląd aktualnie prowadzonych badań w ramach bazy clinicaltrials.gov, oraz przegląd publikacji opisujących występowania mutacji BRCA w populacji chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi</p>
<p>Guney Eskiler G. Talazoparib to treat BRCA-positive breast cancer. <i>Drugs Today (Barc)</i> 2019; 55(7):459-467</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne w którym przedstawiono ocenę stosowania talazoparybu w leczeniu chorych z rakiem piersi i mutacjami BRCA, nie przedstawiono jednak żadnych informacji pozwalających zakwalifikować opracowanie jako przegląd systematyczny (opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny i nie przedstawiono strategii wyszukiwania opisywanych badań)</p>
<p>Gupta G K, Collier A L, Lee D, Hoefler R A, Zheleva V, van Reesema L L S, Tang-Tan A M, Guye M L,</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne przedstawiające aktualne strategie leczenia, niezaspokojone potrzeby,</p>

- Chang D Z, Winston J S, Samli B, Jansen R J, Petricoin E F, Goetz M P, Bear H D, Tang A H. Perspectives on triple-negative breast cancer: Current treatment strategies, unmet needs, and potential targets for future therapies. *Cancers* 2020; 12 (9):1-33
- Hennes ER, Dow-Hillgartner EN, Bergsbaken JJ, Piccolo JK. PARP-inhibitor potpourri: A comparative review of class safety, efficacy, and cost. *J Oncol Pharm Pract* 2020
- Jerez Y, Marquez-Rodas I, Aparicio I, Alva M, Martin M, Lopez-Tarruella S. Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibition in Patients with Breast Cancer and BRCA 1 and 2 Mutations. *Drugs* 2019
- Kamel D, Gray C, Walia JS, Kumar V. PARP inhibitor drugs in the treatment of breast, ovarian, prostate and pancreatic cancers: An update of clinical trials. *Curr Drug Targets* 2018; 19(1):21-37
- Khosravi-Shahi P, Cabezon-Gutierrez L, Aparicio Salcedo MI. State of art of advanced triple negative breast cancer. *Breast J* 2019; 25(5):967-970
- Lee A, Moon BI, Kim TH. BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med* 2020; 40(2):114-121
- Lyons TG. Targeted Therapies for Triple-Negative Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2019; 20(11)
- Mateo J, Lord CJ, Serra V, Tutt A, Balmana J, Castroviejo-Bermejo M, Cruz C, Oaknin A, Kaye SB, de Bono JS. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 2019; 30(9):1437-1447
- McCann KE, Hurvitz SA. Advances in the use of PARP inhibitor therapy for breast cancer. *Drugs Context* 2018; 7
- potencjalne cele i planowane terapii w ramach raka piersi potrójnie ujemnego, autorzy nie przedstawili informacji pozwalających na uznanie opracowania za przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie porównujące skuteczność, bezpieczeństwo, dostępność oraz koszty terapii różnymi lekami z grupy inhibitorów PARP, w tym talazoparybu, ale nie zostało opisane jako przegląd systematyczny i nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące terapie inhibitorami PARP w leczeniu raka piersi z mutacjami BRCA 1 oraz 2; przedstawiono opis talazoparybu oraz wyniki badania EMBRACA, ale opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny oraz nie przedstawiono informacji pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia opis aktualnych badań klinicznych dotyczących zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu nowotworów piersi, jajnika, prostaty oraz trzustki; przedstawiono wyniki badania EMBRACA, ale opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny, nie przedstawiono również żadnych informacji pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja opisuje najlepsze obecnie dostępne terapie stosowane w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, wspomniano talazoparyb i badanie EMBRACE, ale opracowanie nie miało znamion przeglądu systematycznego - nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania i nie opisano opracowania jako systematyczne
- Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia charakterystykę wariantów raka piersi z mutacjami BRCA i przedstawia stosowane obecnie strategie leczenia takich nowotworów; opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny i nie przedstawiono informacji pozwalających tak je zakwalifikować
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne oceniające terapie celowane stosowane w leczeniu potrójnie ujemnego raka piersi, przedstawiono informacje o talazoparybie i badaniu EMBRACA, ale opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny, ani nie przedstawiono informacji pozwalających uznać je za przegląd systematyczny
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie podsumowujące 10 lat rozwoju terapii inhibitorami PARP; nie zostało opisane jako przegląd systematyczny i nie przedstawiono informacji odnośnie zastosowanej strategii wyszukiwania
- Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie wtórne opisujące postępy w rozwoju inhibitorów PARP w leczeniu raka piersi; w ramach opracowania wykonano szybki przegląd aktualnie prowadzonych badań w ramach bazy clinicaltrials.gov oraz przeglądarki Google - nie był to przegląd systematyczny

McCann KE. Advances in the use of PARP inhibitors for BRCA1/2-associated breast cancer: talazoparib. *Future Oncol* 2019; 15(15):1707-1715

Sulai NH, Tan AR. Development of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in the treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2018; 16(7):491-501

Turk AA, Wisinski KB. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside. *Cancer* 2018; 124(12):2498-2506

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

Zimmer AS, Gillard M, Lipkowitz S, Lee J-M. Update on PARP Inhibitors in Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19(5)

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia opis postępów w użyciu inhibitorów PARP w leczeniu raka piersi z mutacjami genu BRCA, ze szczególnym uwzględnieniem talazoparybu, ale opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny oraz nie określono zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia opis postępów w użyciu inhibitorów PARP w leczeniu raka piersi z mutacjami genu BRCA, opisano wyniki badania EMBRACA; opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny oraz nie określono zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak znamion przeglądu systematycznego - opracowanie porównujące skuteczność, bezpieczeństwo, dostępność oraz koszty terapii różnymi lekami z grupy inhibitorów PARP, w tym talazoparybu, ale nie zostało opisane jako przegląd systematyczny i nie przedstawiono zastosowanej strategii wyszukiwania

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny z metaanalizą, oceniający ryzyko wystąpienia hematologicznych zdarzeń niepożądanych hematologicznych u pacjentów leczonych inhibitorami PARP - nie uwzględniono żadnego badania oceniającego talazoparyb

Brak znamion przeglądu systematycznego - publikacja przedstawia opis aktualnych badań klinicznych dotyczących zastosowania inhibitorów PARP w leczeniu nowotworów piersi; przedstawiono wyniki badania EMBRACA, ale opracowanie nie zostało opisane jako przegląd systematyczny, nie przedstawiono również żadnych informacji pozwalających zakwalifikować je jako przegląd systematyczny

14.8 Doniesienia konferencyjne wykluczone z analizy

Ettl J. 2019. Hospitalization and supportive care medication (SCM) utilisation in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) in EMBRACA. *Annals of Oncology, Conference (Supplement 3): iii52.*

Fasching P.A. 2019. Impact of objective response (OR) on patient-reported outcomes (PRO) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA1/2 (gBRCA) mutation in the phase III EMBRACA trial. *Annals of Oncology, Conference (Supplement 3): iii49*

Mina L. 2019: EMBRACA: Efficacy and safety of talazoparib or physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA1/2 mutation: A regional analysis. *Cancer Res. 2019;79(4 Supplement):P6-18.* doi:10.1158/1538-7445.SABCS18-P6-18-12

Doniesienie konferencyjne zostało zidentyfikowane w ramach prowadzonego przeglądu systematycznego, ale nie zostało ostatecznie włączone, gdyż dane przedstawione w tym doniesieniu zostały opublikowane w nowszej pracy *Hurvitz 2020*, która została włączona do raportu analizy klinicznej

Doniesienie konferencyjne zostało zidentyfikowane w ramach prowadzonego przeglądu systematycznego, ale nie zostało ostatecznie włączone, z uwagi na brak danych istotnych dla prowadzonej analizy – w doniesieniu przedstawiona została dodatkowa ocena wpływu ORR na PROs (punkty końcowe oceniane przez pacjentów); wyniki przedstawiono dla połączonych grup leczenia (TALA oraz PCT), a efekt oceniano pomiędzy grupami odpowiedzi na leczenie (ORR vs brak ORR)

Doniesienie konferencyjne zostało zidentyfikowane w ramach prowadzonego przeglądu systematycznego, ale nie zostało ostatecznie włączone, gdyż dane przedstawione w tym doniesieniu zostały opisane również w doniesieniu konferencyjnym *Rugo 2019*, które zostało włączone do raportu analizy klinicznej

14.9 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 1 grudnia 2020 roku.

Tabela 121. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	talazoparib[all] OR talazoparib[nm]	207
2	breast cancer[all] OR "breast neoplasms"[mh]	422866
3	#1 AND #2	101
4	olaparib[all] OR olaparib[nm]	1553
5	#2 AND #4	492
6	randomized controlled trial[pt]	519167
7	random allocation[mh]	104111
8	random*[tiab]	1178581
9	controlled[tiab]	801407
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1803110
11	#5 AND #10	37

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
12	#3 OR #11	136

Tabela 122. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	('talazoparib'/exp OR talazoparib) AND [embase]/lim	959
2	('breast cancer'/exp OR (breast AND cancer)) AND [embase]/lim	578141
3	#1 AND #2	516
4	('olaparib'/exp OR olaparib) AND [embase]/lim	5516
5	#2 AND #4	2156
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	504621
7	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1333135
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	850653
9	randomization:de AND [embase]/lim	58318
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	1853472
11	#5 AND #10	169
12	#3 OR #11	664

Tabela 123. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	talazoparib	75
2	[mh "breast cancer"] OR breast cancer	38233
3	#1 AND #2	53
4	olaparib in Trials	495
5	#2 AND #4	111
6	#3 OR #5	158

14.10 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

Tabela 124. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EMBRACA.

EMBRACA (publikacje: <i>Litton 2018, Ettl 2018, Hurvitz 2020, Rugo 2020</i>), NCT01945775			
Metodyka			
Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia (<i>open label</i>)		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMIT	IIA
Liczba ośrodków	145 ośrodków w 16 krajach	Sponsor	Medivation (Pfizer)
Okres obserwacji	Pacjenci byli rejestrowani pomiędzy październikiem 2013 roku a kwietniem 2017 roku. Data odcięcia danych: 15 wrzesień 2017 r. Medianę okresu obserwacji dla PFS obliczono na 11,2 miesiąca.		
Oszacowanie wielkości próby	Założono wystąpienie 288 zdarzeń PFS (progresji choroby lub zgonu) po zarejestrowaniu 429 pacjentów, aby z mocą statystyczną 90% wykryć różnice pomiędzy badanymi grupami przy oczekiwanym HR = 0,67, przy założeniu dwustronnego $\alpha = 0,05$. Ostatecznie, dokonano randomizacji 287 pacjentów do grupy talazoparybu oraz 144 pacjentów do grupy przyjmującej chemioterapię.		
Analiza statystyczna	Różnice między ocenianymi grupami testowano przy poziomie istotności $p = 0,05$. Aby zapewnić taki poziom istotności, dla głównego punktu końcowego (PFS) oraz kluczowego dodatkowego punktu końcowego (OS) zastosowano dopasowanie względem hierarchicznego testowania wielu wariantów punktów końcowych (ang. <i>multiplicity adjustment</i>). Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” oceniano przy pomocy metody Kaplan-Meiera, wyznaczając różnice między grupami przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank oraz modelu Cox'a. Zaznaczono, że w analizach stosowano podejście ITT. Dodatkowo przeprowadzono analizy w wybranych podgrupach pacjentów.		
	Główne punkty końcowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) wykonana w zaślepieniu przez niezależną centralną komisję weryfikacyjną 		
	Dodatkowe punkty końcowe:		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>overall response rate</i>), wykonana przez badaczy Wskaźnik korzyści klinicznej po 24 tygodniach (CBR24, ang. <i>clinical benefit rate at 24 weeks</i>) Czas trwania odpowiedzi (DoR, ang. <i>duration of response</i>) Ocena jakości życia (QoL, ang. <i>quality of life</i>) w postaci punktów końcowych zgłaszanych przez pacjenta (PRO, ang. <i>patient reported outcome</i>), ocenianych przy pomocy kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-BR23 Bezpieczeństwo 		
Interwencja i komparatory			
Pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch ramion:			
TALA: talazoparyb 1 mg doustnie raz dziennie, przez 21 cykli			
PCT: chemioterapia z wyboru lekarza: kapecytabina/erybulina/gemcytabina/winorelbina, podawane zgodnie z zalecanymi schematami, przez 21 cykli (PCT – ang. <i>physician's choice therapy</i>):			
	<ul style="list-style-type: none"> kapecytabina: 1250 mg/m² powierzchni ciała, doustnie 2 razy dziennie w dniach 1-14 21-dniowego cyklu, 30 minut po posiłku, erybulina: 1,4 mg/m², dożylnie w ciągu 2-5 minut, w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu, gemcytabina: 1250 mg/m², dożylnie w ciągu 30 minut, w 1 i 8 dniu 21-dniowego cyklu, 		

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinacyjnymi w genach *BRCA1/2*

EMBRACA (publikacje: *Litton 2018, Ettl 2018, Hurvitz 2020, Rugo 2020*), NCT01945775

- **winorelbina:** 30 mg/m², dożylnie w ciągu 6-10 minut, w 1, 8 i 15 dniu 21-dniowego cyklu.

Leczenie prowadzono do momentu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu; mogło zostać zakończone również decyzją lekarza. Zmiana terapii z PCT na talazoparib (*crossover*) nie była dozwolona.

Populacja								
Główne kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wiek ≥ 18 lat ▪ Miejscowo zaawansowany (nie kwalifikujący się do terapii z intencją wyleczenia) lub przerzutowy rak piersi potwierdzony histologicznie ▪ Obecność mutacji germinalnych w genach BRCA1 lub BRCA2, potwierdzona przez badanie centralne (patogennych lub prawdopodobnie patogennych) ▪ Uwzględniono pacjentów z i bez mierzalności zmian chorobowych ▪ Przyjmowanie wcześniej nie więcej niż 3 schematów chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu zaawansowanego raka piersi ▪ Wcześniejsze leczenie schematami opartymi na taksoidach i/lub antracyklinach na etapie neoadjuwantowym, adjuwantowym, choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej, o ile nie występowały przeciwwskazania do ich stosowania ▪ Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa związkami platyny była dozwolona, pod warunkiem że okres bez wznowy choroby wynosił przynajmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce takiego leczenia ▪ Wcześniejsze leczenie hormonalne pacjentów z guzami HR+, bez ograniczenia na liczbę linii ▪ Dopuszczono udział pacjentów z przerzutami do OUN, pod warunkiem, że zakończyli ostatecznie leczenie miejscowe, mieli ustabilizowane zmiany w kolejnych badaniach obrazowych i otrzymywali w celu kontroli objawów glikokortykosteroidy w niskich dawkach (prednizon ≤ 5 mg/dzień lub równoważna), lub nie wymagali stosowania takiego leczenia ▪ < 2 punkty w skali ECOG PS lub odpowiednia czynność narządów, określona na podstawie testów laboratoryjnych ▪ Stężenie hemoglobiny ≥ 9,0 g/dl ▪ Ostatnie przetoczenie krwi ≥ 14 dni przed randomizacją ▪ Poziom neutrofilii ≥ 1500 x 10⁶/l ▪ Liczba płytek krwi ≥ 100 x 10⁹/l 							
	Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Progresja choroby w trakcie wcześniejszej chemioterapii opartej na związkach platyny stosowanej w zaawansowanej chorobie (progresja choroby według RECIST w okresie około 8 tygodni po ostatniej dawce takiego leczenia) ▪ Pierwsza linia miejscowo zaawansowanego i/lub przerzutowego raka piersi bez wcześniejszego leczenia adjuwantowego, chyba że badacz zdecydował, że jeden z 4 leków cytotoksycznych w ramieniu kontrolnym i tak byłby zastosowany u danego pacjenta ▪ Rak piersi HER2+ ▪ Zapalny rak piersi ▪ Nowotworowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorami PARP (z wyjątkiem iniparybu) ▪ Chemioterapia w okresie 14 dni przed randomizacją ▪ Dodatni wynik testu na obecność wirusa HIV ▪ Aktywne WZW B lub WZW C 						
		Charakterystyka populacji (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Kategoria wiekowa, n (%)	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Stopień zaawansowania raka piersi, n (%)	Zmiana mierzalna (w ocenie badacza), n (%)	Rodzaj mutacji BRCA, n (%)

Talzenna® (talazoparyb)

w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi z mutacjami germinalnymi w genach *BRCA1/2*

EMBRACA (publikacje: *Litton 2018, Ettl 2018, Hurvitz 2020, Rugo 2020*), NCT01945775

TALA	45 (27,0-84,0)	< 50: 182 (63,4%) ≥ 50 do < 65: 78 (27,2%) ≥ 65: 27 (9,4%)	0: 153 (53,3%) 1: 127 (44,3%) 2: 6 (2,1%)	Miejscowo zaawansowany: 15 (5,2%) Przerzutowy: 271 (94,4%)	219 (76,3%)	BRCA1+: 133 (46,3%) BRCA2+: 154 (53,7%)
PCT	50 (24,0-88,0)	< 50: 67 (46,5%) ≥ 50 do < 65: 67 (46,5%) ≥ 65: 10 (6,9%)	0: 84 (58,3%) 1: 57 (39,6%) 2: 2 (1,4%)	Miejscowo zaawansowany: 9 (6,2%) Przerzutowy: 135 (93,8%)	114 (79,2%)	BRCA1+: 63 (43,8%) BRCA2+: 81 (56,2%)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami, za wyjątkiem kategorii wiekowej – w grupie TALA odnotowano większy odsetek osób poniżej 50 lat w porównaniu do grupy PCT (63,4% vs 46,5%).

Przebieg chorych	Randomizacja	ITT, n (%)*	Populacja bezpieczeństwa, n (%)*	Przerwanie leczenia, n (%)*	Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)*	Utraceni z obserwacji, n (%)*
TALA	287	287 (100%)	286 (99,7%)	222 (77,4%)	13 (4,5%)	7 (2,4%)
PCT	144	144 (100%)	126 (87,5%)	119 (82,6%)	8 (5,6%)	6 (4,2%)
Ogółem*	431	431 (100%)	412 (95,6%)	341 (79,1%)	21 (4,9%)	13 (3,0%)

EMBRACA (publikacje: *Litton 2018, Ettl 2018, Hurvitz 2020, Rugo 2020*), NCT01945775

Wyniki

Analiza skuteczności: (TALA vs PCT)

Analizę pierwszorzędnego punktu końcowego (PFS) przeprowadzono po wystąpieniu 269 zdarzeń, potwierdzonych przez niezależną komisję centralną.

PFS (287 vs 144):

- liczba zdarzeń: 186 (65%) vs 83 (58%)
- mediana: 8,6 (95%CI: 7,2; 9,3) miesięcy vs 5,6 (95%CI: 4,2; 6,7) miesięcy; **HR = 0,54 (95% CI: 0,41; 0,71), p < 0,001** w ocenie niezależnej komisji (HR = 0,54 (95%CI: 0,42; 0,69) w ocenie badaczy)
- roczne PFS: 37% vs 20%

OS (287 vs 144):

- liczba zdarzeń: 108 (38%) vs 55 (38%)
- mediana: 22,3 (95%CI: 18,1; 26,2) miesięcy vs 19,5 (95%CI: 16,3; 22,4) miesięcy; HR = 0,76 (95% CI: 0,55; 1,06), p = 0,11

Ocena odpowiedzi na leczenie (219 vs 114):

- ORR (ocena badacza): 62,6% (95%CI: 55,8; 69,0) vs 27,2% (95%CI: 19,3; 36,3), **OR = 5,0 (95%CI: 2,9; 8,8), p < 0,001**
- mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie: 2,6 miesiąca vs 1,7 miesiąca
- odpowiedź całkowita: 12 (5,5%) vs 0 (0%)
- odpowiedź częściowa (*partial response*): 125 (57,1%) vs 31 (27,2%)
- choroba stabilna: 46 (21,0%) vs 36 (31,6%)
- niemożliwe do oceny: 4 (1,8%) vs 19 (16,7%)

CBR24 (287 vs 144):

- liczba zdarzeń: 197 vs 52
- 68,6% (95%CI: 62,9; 74,0) vs 36,1% (95%CI: 28,3; 44,5), **OR = 4,3 (95%CI: 2,7; 6,8), p < 0,001**

DoR (ocena badacza) (137 vs 31):

- liczba zdarzeń: 99 (72%) vs 25 (81%)
- mediana: 5,4 (95%CI: 4,2; 6,3) miesięcy vs 3,1 (95%CI: 2,8; 5,6) miesięcy; **HR = 0,43 (95%CI: 0,27; 0,70)**

Czas do pogorszenia jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (ang. *time to deterioration of Global Health Status/Quality of Life*) na podstawie kwestionariusza QLQ-C30 (262 vs 114):

- liczba zdarzeń: 76 (29%) vs 48 (42%)
- mediana: 24,3 (95%CI: 13,8; bd.) miesięcy vs 6,3 (95%CI: 4,9; 12,2) miesięcy; **HR = 0,38 (95%CI: 0,26; 0,55)**

Czas do pogorszenia wyniku oceny skali objawów raka piersi (ang. *Breast Symptom Scale*) na podstawie kwestionariusza QLQ-BR23 (262 vs 114):

- liczba zdarzeń: 24 (9,2%) vs 14 (12,3%)
- mediana: w grupie TALA mediana nie została osiągnięta; w grupie PCT osiągnięto jedynie dolną granicę przedziału ufności 95%CI: 10,3 miesiąca; **HR = 0,392 (95%CI: 0,2; 0,78)**

Analiza bezpieczeństwa: (TALA vs PCT, 286 vs 126)

Pacjenci z odnotowanym ≥ 1 AEs: 282 (98,6%) vs 123 (97,6%)

Ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane: 91 (31,8%) vs 37 (29,4%)

Ciężkie AEs związane z leczeniem: 26 (9,1%) vs 11 (8,7%)

Ciężkie zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia: 73 (25,5%) vs 32 (25,4%)

AEs prowadzące do zakończenia leczenia: 17 (5,9%) vs 11 (8,7%)

Naïczystsze hematologiczne zdarzenia niepożądane 4 stopnia:

- pacjenci z odnotowanym ≥ 1 hematologicznym AEs: 17 (5,9%) vs 19 (15,1%)
- niedokrwistość: 2 (0,7%) vs 1 (0,8%)

EMBRACA (publikacje: Litton 2018, Ettl 2018, Hurvitz 2020, Rugo 2020), NCT01945775

- neutropenia: 9 (3,1%) vs 19 (15,1%)
- małopłytkowość: 10 (3,5%) vs 0 (0,0%)
- leukopenia: 1 (0,3%) vs 3 (2,4%)
- limfopenia: 0 (0,0%) vs 1 (0,8%)
- gorączka neutropeniczna: 1 (0,3%) vs 1 (0,8%)

Najczęstsze hematologiczne zdarzenia niepożądane 3 stopnia:

- pacjenci z odnotowanym ≥ 1 hematologicznym AEs: 140 (49,0%) vs 29 (23,0%)
- niedokrwistość: 110 (38,5%) vs 5 (4,0%)
- neutropenia: 51 (17,8%) vs 25 (19,8%)
- małopłytkowość: 32 (11,2%) vs 2 (1,6%)
- leukopenia: 18 (6,3%) vs 8 (6,3%)
- limfopenia: 9 (3,1%) vs 0 (0,0%)
- gorączka neutropeniczna: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)

Najczęstsze hematologiczne zdarzenia niepożądane ogółem:

- pacjenci z odnotowanym ≥ 1 hematologicznym AEs: 194 (67,8%) vs 63 (50,0%)
- niedokrwistość: 151 (52,8%) vs 23 (18,3%)
- neutropenia: 99 (34,6%) vs 54 (42,9%)
- małopłytkowość: 77 (26,9%) vs 9 (7,1%)
- leukopenia: 49 (17,1%) vs 17 (13,5%)
- limfopenia: 21 (7,3%) vs 4 (3,2%)
- gorączka neutropeniczna: 1 (0,3%) vs 1 (0,8%)

Najczęstsze niehematologiczne zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia:

- pacjenci z odnotowanym ≥ 1 niehematologicznym AEs: 91 (31,8%) vs 48 (38,1%)
- zmęczenie: 5 (1,7%) vs 4 (3,2%)
- nudności: 1 (0,3%) vs 2 (1,6%)
- bóle głowy: 5 (1,7%) vs 1 (0,8%)
- wymioty: 7 (2,4%) vs 2 (1,6%)
- biegunka: 2 (0,7%) vs 7 (5,6%)
- zaparcia: 1 (0,3%) vs 0 (0,0%)
- zmniejszone łaknienie: 1 (0,3%) vs 1 (0,8%)
- ból pleców: 7 (2,4%) vs 2 (1,6%)
- duszności: 7 (2,4%) vs 3 (2,4%)
- zespół ręka-stopą: 1 (0,3%) vs 3 (2,4%)
- płyn w jamie opłucnej: 5 (1,7%) vs 5 (4,0%)

Najczęstsze niehematologiczne zdarzenia niepożądane ogółem:

- pacjenci z odnotowanym ≥ 1 niehematologicznym AEs: 282 (98,6%) vs 123 (97,6%)
- zmęczenie: 144 (50,3%) vs 54 (42,9%)
- nudności: 139 (48,6%) vs 59 (46,8%)
- bóle głowy: 93 (32,5%) vs 28 (22,2%)
- łysienie: 72 (25,2%) vs 35 (27,8%)
- wymioty: 71 (24,8%) vs 29 (23,0%)
- biegunka: 63 (22,0%) vs 33 (26,2%)
- zaparcia: 63 (22,0%) vs 27 (21,4%)

EMBRACA (publikacje: *Litton 2018, Ettl 2018, Hurvitz 2020, Rugo 2020*), NCT01945775

- zmniejszone łaknienie: 61 (21,3%) vs 28 (22,2%)
- ból pleców: 60 (21,0%) vs 20 (15,9%)
- duszności: 50 (17,5%) vs 19 (15,1%)
- zespół ręka-stopą: 4 (1,4%) vs 28 (22,2%)
- płyn w jamie opłucnej: 6 (2,1%) vs 11 (8,7%)

Uwagi

- W przypadku pacjentów z HR+ rakiem piersi nie wprowadzono ograniczeń odnośnie liczby wcześniejszych terapii hormonalnych (pacjenci tacy nie byli wykluczani z badania)
- Spośród chorych poddanych randomizacji, 18 pacjentów randomizowanych do grupy PCT oraz 1 pacjent przypisany do grupy TALA wycofali zgodę na udział w badaniu przed przyjęciem pierwszej dawki badanej interwencji
- Jako klinicznie istotne pogorszenie jakości życia według wskaźnika ogólnej jakości życia (w ocenie na podstawie kwestionariusza QLQ-C30) uznawano zmniejszenie wyniku o 10 punktów lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej, utrzymujące się w kolejnych obserwacjach (zmniejszenie w kolejnych obserwacjach nie mniejsze niż o 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej)
- Klinicznie istotne pogorszenie wyniku oceny skali objawów raka piersi (w ocenie na podstawie oceny kwestionariusza QLQ-BR23) definiowano jako wzrost wyniku o co najmniej 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej, utrzymujące się w kolejnych obserwacjach (zwiększenie wyniku nie mniej niż o 10 punktów w stosunku do wartości wyjściowej)

Tabela 125. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *OlympiAD*.*OlympiAD* (publikacja: *Robson 2017, Robson 2019, Robson 2019a*), NCT02000622

Metodyka

Rodzaj badania	Wieloośrodkowe badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia (<i>open label</i>)		
Zaślepienie	Brak		
Skala Jadad	3 (R2, B0, W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	Ośrodki w 19 krajach	Sponsor	AstraZeneca oraz Merck Sharp & Dohme Corp
Okres obserwacji	Pacjentów randomizowano pomiędzy 7 kwietnia 2014 roku a 27 listopada 2015 roku. Data odcięcia danych według głównej publikacji (<i>Robson 2017</i>): 9 grudnia 2016 r. Mediana okresu obserwacji wynosiła 14,5 miesiąca (zakres 2,1-29,5) w grupie OLA oraz 14,1 miesiąca (zakres 0-28,2) w grupie PCT Data odcięcia danych według publikacji uzupełniającej (<i>Robson 2019</i>): 25 września 2017 r.		
Oszacowanie wielkości próby	Założono, że przy 230 zdarzeniach progresji choroby, będzie możliwe wykazanie istotnych różnic w ocenie PFS pomiędzy olaparybem a chemioterapią, z mocą statystyczną 90% (przy poziomie istotności testu dwustronnego $p=0,05$) i oczekiwanym HR = 0,635. Ostatecznie, randomizacji poddano 302 pacjentów (205 chorych przypisano do terapii olaparybem, zaś 97 – do leczenia chemioterapią). Dla analizy OS założono wystąpienie około 190 zdarzeń.		
Analiza statystyczna	Różnice między ocenianymi grupami testowano przy poziomie istotności $p = 0,05$. Analiza pierwotna PFS została przeprowadzona przy użyciu stratyfikowanego testu log-rank. Punkty końcowe typu „czas do zdarzenia” oceniano przy pomocy krzywych wyznaczonych metodą Kaplan-Meiera, z których liczono mediany czasu. HR oraz przedziały ufności szacowano przy użyciu testu log-rank. Zaznaczono, że ocenę skuteczności		

OlympiAD (publikacja: Robson 2017, Robson 2019, Robson 2019a), NCT02000622

prowadzono w populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa – wśród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji (populacja bezpieczeństwa)

Główne punkty końcowe:

- Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) – analiza pierwotna wykonana w zaślepieniu przez dwóch głównych badaczy (oraz konsultowana w przypadku kwestii spornych przez trzeciego badacza) z niezależnej komisji centralnej (według kryteriów RECIST 1.1)

Dodatkowe punkty końcowe:**Punkty końcowe**

- Przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*)
- Przeżycie wolne od 2 progresji choroby (PFS2)
- Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *overall response rate*), wykonana w zaślepieniu przez niezależną komisję centralną, według kryteriów RECIST 1.1
- Ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia (HRQoL, ang. *health-related quality of life*), wykonywana przy pomocy kwestionariusza OLC-C30
- Bezpieczeństwo

Interwencja i komparatory

Pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 2:1 do dwóch grup:

OLA: olaparyb 300 mg doustnie dwa razy dziennie,

PCT (ang. *physician's choice therapy*): chemioterapia z wyboru lekarza: kapecytabina (2500 mg/m² powierzchni ciała, doustnie, podzielone w 2 dawkach dziennie przez 14 dni, w 21-dniowych cyklach)/erybulina (1,4 mg/m² dożylnie, w 1 i 8 dniu 21-dniowych cykli)/winorelbina (30 mg/m² dożylnie, w 1 i 8 21-dniowych cykli.)

Leczenie prowadzono do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Po wystąpieniu progresji choroby dalsze leczenie zależało od oceny i decyzji lekarza. Zmiana terapii z PCT na olaparyb nie była dozwolona.

Populacja**Główne kryteria włączenia**

- Pisemna zgoda na udział w badaniu oraz przestrzeganie punktów protokołu przez okres trwania badania
- Wiek \geq 18 lat
- Potwierdzony histologicznie lub cytologicznie przerzutowy HER2- rak piersi HR+ (ER+, PR+ lub obydwie) (ER – receptor estrogenowy, PR – receptor progesteronowy) lub rak piersi potrójnie ujemny
- Potwierdzona mutacja germinalna (dziedziczna) w genach BRCA1 lub BRCA2, ze stwierdzonym lub podejrzewanym niekorzystnym (*deleterious*) efektem
- Przyjmowanie wcześniej nie więcej niż 2 schematów chemioterapii w leczeniu przerzutowego raka piersi
- Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa lub adjuwantowa, lub terapia w leczeniu przerzutowego raka piersi, oparta na antracyklinach (chyba że była przeciwwskazana) i taksanach
- Pacjenci z HR+ (ER+ i/lub PR+) rakiem piersi, leczeni co najmniej jedną terapią hormonalną (adjuwantową lub terapią w leczeniu raka przerzutowego), u których w trakcie leczenia wystąpiła progresja choroby (z wyjątkiem przypadków, do leczenia których terapia hormonalna uważana była za niewłaściwą)
- Dozwolona wcześniejsza terapia przeciwnowotworowa (np. w leczeniu raka jajnika) lub adjuwantowa/neoadjuwantowa w leczeniu raka piersi, oparta na związkach platyny, jeżeli pomiędzy przyjęciem ostatniej dawki a randomizacją upłynęło co najmniej 12 miesięcy
- Dozwolona wcześniejsza terapia oparta na związkach platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w leczeniu zaawansowanego raka piersi, jeżeli w trakcie leczenia nie odnotowano progresji choroby
- Obecność co najmniej jednej mierzalnej lub niemierzalnej zmiany, podlegającej wyjściowej ocenie za pomocą tomografii komputerowej (CT) (lub rezonansowi magnetycznemu (MRI), jeśli istnieją przeciwwskazania do wykonania CT), oraz możliwej do dalszego jej badania w trakcie trwania próby klinicznej

OlympiAD (publikacja: Robson 2017, Robson 2019, Robson 2019a), NCT02000622

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyjściowa czynność narządów wewnętrznych oraz szpiku kostnego w granicach normy, w okresie 28 dni przed przystąpieniem do badania: • stężenie hemoglobiny $\geq 10,0$ g/dl (zabronione przetoczenia krwi) w okresie 28 dni przed randomizacją • liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ • stężenie bilirubiny $\leq 1,5 \times$ GGN (górną granicą normy) • stężenie AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN, a w przypadku przerzutów do wątroby: AST/ALT ≤ 5 GGN • stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\leq 1,5 \times$ GGN ▪ 0-1 punktów w skali ECOG w okresie 21 dni przed randomizacją ▪ Okres pomenopauzalny lub brak ciąży (potwierdzony wynikiem testu ciążowego) ▪ Jeśli to możliwe, próbki tkanek guza utrwalone w parafinie (FFPE, ang. <i>formalin fixed, paraffin embedded</i>)
Główne kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Brak konfliktu interesów ▪ Mutacje BRCA1 i/lub BRCA2, uważane za nieszkodliwe (<i>non detrimental</i>) ▪ Chemioterapia cytotoksyczna lub niehormonalna terapia celowana (ang. <i>non-hormonal targeted therapy</i>) w okresie 21 dni od rozpoczęcia badania ▪ Rak piersi HER2+ (status dodatni (3+) w czterostopniowej skali oceny metodą immunohistochemiczną (IHC) lub metodą hybrydyzacji <i>in situ</i> (ISH) $> 2,0$) ▪ Ekspozycja na badaną interwencję w okresie 30 dni lub 5 okresów półtrwania leku (w zależności od tego, co trwało dłużej) przed randomizacją ▪ Wcześniejsze leczenie inhibitorem PARP (włącznie z olaparybem) ▪ Pacjenci z drugim pierwotnym rakiem, z wyjątkiem odpowiednio leczonego nieczerniakowego raka skóry (ang. <i>non-melanoma skin cancer</i>), raka szyjki macicy <i>in situ</i>, raka śródprzewodowego sutka (DCIS), raka trzonu macicy 1 stopnia lub innego guza (włącznie z chłoniakami), odpowiednio wyleczonych i bez oznak progresji ≥ 5 lat przed udziałem w badaniu ▪ Odstęp QT w zapisie EKG > 470 ms w ≥ 2 punktach czasowych w ciągu 24 godzin lub zespół długiego QT w wywiadzie rodzinnym ▪ Przyjmowanie więcej niż 2 schematów chemioterapii cytotoksycznej w leczeniu przerzutowego raka piersi (z wyjątkiem wcześniejszej terapii hormonalnej oraz niehormonalnej terapii celowanej) ▪ Stosowanie w trakcie leczenia inhibitorów CYP3A4 (takich jak m.in. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) ▪ Utrzymująca się toksyczność (≥ 2 stopnia), wywołana stosowaną wcześniej terapią (z wyłączeniem łysienia oraz neuropatii obwodowej 2 stopnia) ▪ Zespoły mielodysplastyczne lub ostra białaczka szpikowa związana z leczeniem (ang. <i>treatment related acute myeloid leukaemia</i>) ▪ Zabieg chirurgiczny w okresie 2 tygodni przed randomizacją ▪ Niedobór odporności, np. pacjenci z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) ▪ Poważne, niekontrolowane zaburzenia medyczne, które według badacza mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia u chorego niedopuszczalnej toksyczności, np. niedawny zawał mięśnia sercowego lub niekontrolowana arytmia komorowa ▪ Pacjenci z przerzutami do OUN w wywiadzie byli włączani przy spełnieniu odpowiednich warunków: obecności nowotworu poza OUN, braku progresji choroby od momentu zakończenia terapii przeciw przerzutom do OUN, okres więcej niż 2 tygodni pomiędzy zakończeniem radioterapii i

OlympiAD (publikacja: Robson 2017, Robson 2019, Robson 2019a), NCT02000622

rozpoczęciem badania *OlympiAD* oraz zmniejszenie raportowanej toksyczności ≥ 3 stopnia bez użycia prednizonu w dawce ≥ 10 mg lub równoważnej dawki innego kortykosteroidu

- Niezdolność do doustnego przyjęcia badanej interwencji lub zaburzenia żołądkowo-jelitowe, mogące wpływać na stopień wchłaniania leku
- Ciąża lub karmienie piersią
- Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
- Nadwrażliwość na olaparyb lub inny ze składników leku
- Przetoczenie krwi w ciągu 120 dni przed rekrutacją do badania (co mogłoby zaburzyć wyniki testów na obecność mutacji w genach BRCA)

Charakterystyka populacji (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stopień sprawności ECOG, n (%)	Wcześniejsza terapia oparta na związkach platyny, n (%)	Zmiana mie- rzalna (w ocenie badacza), n (%)	Rodzaj mutacji BRCA, n (%)
OLA	44 (22-76)	0: 148 (72,2%) 1: 57 (27,8%)	60 (29,3%)	167 (81,5%)	BRCA1+: 117 (57,1%) BRCA2+: 84 (41,0%) BRCA1+ i BRCA2+: 4 (2,0%)
PCT	45 (24-68)	0: 62 (63,9%) 1: 35 (36,1%)	26 (26,8%)	66 (68,0%)	BRCA1+: 51 (52,6%) BRCA2+: 46 (47,4%) BRCA1+ i BRCA2+: 0 (0,0%)

Wyjściowe różnice między grupami

Autorzy zaznaczyli że oceniane grupy były dobrze zbalansowane względem charakterystyk wyjściowych.

Przeływ chorych	Randomizacja, N	ITT, n (%)*	Populacja bezpieczeństwa, n (%)*	Przerwanie leczenia, n (%)*	Przerwanie leczenia z powodu AEs, n (%)*	Utraceni z obserwacji, n (%)*
OLA	205	205 (100%)	205 (100%)	169 (82,4%)	10 (4,9%)	0 (0,0%)
PCT	97	97 (100%)	91 (93,8%)	88 (90,7%)	6 (6,2%)	0 (0,0%)
Ogółem*	302	302 (100%)	296 (98,0%)	257 (85,1%)	16 (5,3%)	0 (0,0%)

OlympiAD (publikacja: *Robson 2017, Robson 2019, Robson 2019a*), NCT02000622

Wyniki

Analiza skuteczności: (OLA vs PCT) (*Robson 2017*)

PFS (205 vs 97):

- liczba zdarzeń: 163 (79,5%) vs 71 (73,2%)
- mediana: 7,0 miesiąca vs 4,2 miesiąca; **HR = 0,58 (95%CI: 0,43; 0,80); p < 0,001** w ocenie niezależnej komisji (mediana: 7,8 miesiąca vs 3,8 miesiąca; **HR = 0,50 (95%CI: 0,36; 0,68); p < 0,001** w ocenie badaczy)
- roczne PFS: 25,9% vs 15,0%

OS (*Robson 2019*) (205 vs 97):

- liczba zdarzeń: 130 (63%) vs 62 (64%); HR = 0,90 (95%CI: 0,66; 1,23), p = 0,513
- mediana: 19,3 miesiąca vs 17,1 miesiąca,
- 6-miesięczne OS: 93,1% vs 85,8%
- 12-miesięczne OS: 72,7% vs 69,2%
- 18-miesięczne OS: 54,1% vs 48,0%

Ocena odpowiedzi na leczenie:

ORR (*Robson 2019*): 95/165 (57,6%) vs 16/72 (22,2%)

odpowiedź całkowita: 9,0% vs 1,5%

mediana czasu trwania odpowiedzi (*Robson 2019*): 6,9 miesiąca (IQR 2,8; 10,1) vs 4,5 miesiąca (IQR 2,7; 8,5)

mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie: 47 dni vs 45 dni

Ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia:

średnia (± SD) ocen na podstawie kwestionariusza QLQ-C30: 63,2 ± 21,0 vs 63,3 ± 21,2

średnia skorygowana (wśród pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze na początku badania oraz w jego trakcie) (± SE): (191 vs 73) 3,9 ± 1,2 vs -3,6 ± 2,2, szacowana różnica (*corresponding estimated difference*): **7,5 (95%CI: 2,5; 12,4); p = 0,0035**

Czas do pogorszenia jakości życia (o ≥ 10 punktów) według oceny na podstawie kwestionariusza QLQ-C30:

- Według ogólnego wskaźnika GHS/QoL: mediana w grupie OLA nie została osiągnięta; w grupie PCT: 15,3 miesiąca; **HR = 0,44 (95%CI: 0,25; 0,77); p = 0,004**
- według podskali „funkcjonowanie fizyczne”: mediana [miesiące] 22,1 vs 12,9, **HR = 0,50 (95% CI: 0,27; 0,94)**
- według podskali „pełnienie ról”: mediana [miesiące] 22,1 vs 8,0, **HR = 0,45 (95% CI: 0,26; 0,76)**
- według podskali „funkcjonowanie społeczne”: mediana [miesiące] NO vs 12,5, **HR = 0,44 (95% CI: 0,25; 0,78)**
- według podskali „funkcjonowanie poznawcze”: mediana [miesiące] 16,6 vs 10,0, HR = 0,80 (95% CI: 0,46; 1,37)
- według podskali „funkcjonowanie emocjonalne”: mediana [miesiące] NO vs 19,7, **HR = 0,34 (95% CI: 0,16; 0,70)**

Czas do drugiej progresji choroby lub zgonu (PFS2), OLA vs PCT

- mediana [miesiące]: 13,2 (95% CI: 10,9; 15,3) vs 9,3 (95% CI: 7,3; 10,4), **HR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,83), p = 0,0033**

Czas do pierwszej linii leczenia stosowanej po progresji na ocenianym leczeniu lub zgonu, OLA vs PCT

- mediana [miesiące]: 9,4 (95% CI: 8,3; 10,6) vs 4,2 (95% CI: 3,3; 5,2), **HR = 0,34 (95% CI: 0,24; 0,47), p < 0,0001**

Czas do drugiej linii leczenia stosowanej po progresji na ocenianym leczeniu lub zgonu, OLA vs PCT

- mediana [miesiące]: 14,3 (95% CI: 12,2; 15,5) vs 10,5 (95% CI: 8,4; 11,3), **HR = 0,53 (95% CI: 0,38; 0,74), p = 0,0002**
- **Analiza bezpieczeństwa:** (OLA vs PCT, 205 vs 91)

Mediana czasu leczenia (*Robson 2019*): 8,2 miesiąca (zakres 0,5-28,7) vs 3,4 miesiąca (zakres 0,7-23,0)

AEs prowadzące do przerwania leczenia (*Robson 2017*): 10 (4,9%) vs 7 (7,7%)

Zmniejszenie dawki leku z powodu AEs (*Robson 2017*): 52 (25,4%) vs 28 (30,8%)

Tymczasowe przerwanie lub opóźnienie podania kolejnych dawek leku z powodu AEs (*Robson 2017*): 72 (35,1%) vs 25 (27,5%)

Najczęstsze AEs ≥ 3 stopnia, odnotowane u ≥ 10% chorych w każdej z grup (*Robson 2019*):

OlympiAD (publikacja: Robson 2017, Robson 2019, Robson 2019a), NCT02000622

- ogółem: 78 (38,0%) vs 45 (49,5%)
- nudności: 0 (0,0%) vs 1 (1,1%)
- niedokrwistość: 33 (16,1%) vs 4 (4,4%)
- neutropenia: 19 (9,3%) vs 24 (26,4%)
- wymioty: 0 (0,0%) vs 1 (1,1%)
- zmęczenie: 7 (3,4%) vs 1 (1,1%)
- biegunka: 1 (0,5%) vs 0 (0,0%)
- zespół ręka-stopa: 0(0,0%) vs 2 (2,2%)
- zmniejszona liczba białych krwinek: 7 (3,4%) vs 9 (9,9%)
- bóle głowy: 2 (1,0%) vs 2 (2,2%)
- gorączka: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej: 3 (1,5%) vs 1 (1,1%)
- kaszel: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej: 5 (2,4%) vs 0 (0,0%)
- zmniejszone łaknienie: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- zaparcia: 1 (0,5%) vs 0 (0,0%)
- astenia: 2 (1,0%) vs 0 (0,0%)
- łysienie: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- infekcje górnych dróg oddechowych: 1 (0,5%) vs 0 (0,0%)
- ból pleców: 4 (2,0%) vs 1 (1,1%)
- zapalenie jamy ustnej: 0 (0,0%) vs 0 (0,0%)
- bóle stawów: 1 (0,5%) vs 1 (1,1%)
- leukopenia: 5 (2,4%) vs 3 (3,3%)

Najczęstsze AEs ogółem, odnotowane u $\geq 10\%$ chorych w każdej z grup (Robson 2019):

- ogółem: 200 (97,6%) vs 87 (95,6%)
- nudności: 119 (58,0%) vs 32 (35,2%)
- niedokrwistość: 82 (40,0%) vs 24 (26,4%)
- neutropenia: 56 (27,3%) vs 45 (49,5%)
- wymioty: 66 (32,2%) vs 14 (15,4%)
- zmęczenie: 61 (29,8%) vs 22 (24,2%)
- biegunka: 42 (20,5%) vs 20 (22,0%)
- zespół ręka-stopa: 1 (0,5%) vs 19 (20,9%)
- zmniejszona liczba białych krwinek: 33 (16,1%) vs 19 (20,9%)
- bóle głowy: 42 (20,5%) vs 14 (15,4%)
- gorączka: 30 (14,6%) vs 16 (17,6%)
- podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej: 24 (11,7%) vs 16 (17,6%)
- kaszel: 35 (17,1%) vs 6 (6,6%)
- podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej: 20 (9,8%) vs 15 (16,5%)
- zmniejszone łaknienie: 35 (17,1%) vs 11 (12,1%)
- zaparcia: 26 (12,7%) vs 12 (13,2%)
- astenia: 19 (9,3%) vs 12 (13,2%)
- łysienie: 7 (3,4%) vs 12 (13,2%)
- infekcje górnych dróg oddechowych: 27 (13,2%) vs 9 (9,9%)

OlympiAD (publikacja: Robson 2017, Robson 2019, Robson 2019a), NCT02000622

- ból pleców: 30 (14,6%) vs 8 (8,8%)
- zapalenie jamy ustnej: 16 (7,8%) vs 10 (11,0%)
- bóle stawów: 23 (11,2%) vs 9 (9,9%)
- leukopenia: 23 (11,2%) vs 9 (9,9%)

- Spośród chorych poddanych randomizacji, 6 pacjentów przypisanych do grupy PCT odmówiło rozpoczęcia terapii ze względu na przydział do grupy leczenia. Pozostali oni w populacji ITT, w której oceniano skuteczność badanej interwencji, natomiast wykluczono ich z populacji bezpieczeństwa.

* - obliczono na podstawie dostępnych danych

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
[OCENA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, opis metodyki i skuteczności badania <i>EMBRACA</i> , dyskusja, ograniczenia analizy, wnioski, korekta i formatowanie tekstu
[PRZEGLĄD]	przegląd systematyczny, przegląd doniesień konferencyjnych, opis metodyki porównania pośredniego, opis metodyki badania <i>EMBRACA</i> , badania w toku, dyskusja, ograniczenia analizy, korekta i formatowanie tekstu
[OPIS]	Opis porównania pośredniego, badania w toku, opis badań wtórnych, opis bezpieczeństwa badania <i>EMBRACA</i> , charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy, opis oceny dodatkowego bezpieczeństwa, ograniczenia analizy, korekta i formatowanie tekstu
[KONSULTACJE]	bieżące konsultacje statystycznie

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie MEDLINE przez PubMed. .	23
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Embase przez Elsevier.	23
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych i wtórnych badań klinicznych w bazie Cochrane.	24
Tabela 4. Kryteria PICOS.	24
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).	31
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych, ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa talazoparybu.	33
Tabela 7. Charakterystyka metodyki badania <i>EMBRACA</i> ; (publikacje <i>Litton 2018</i> , <i>Hurvitz 2020</i> , <i>Ettl 2018</i> , <i>Rugo 2020</i> oraz <i>Litton 2020</i> i <i>Yu 2020</i>).	44
Tabela 8. Przepływ pacjentów w badaniu <i>EMBRACA</i> ;	46
Tabela 9. Podsumowanie oceny jakości badania <i>EMBRACA</i> według skali ROB2.	47
Tabela 10. Kryteria włączenia oraz wykluczenia pacjentów w badaniu <i>EMBRACA</i>	50
Tabela 11. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów ocenianych w badaniu <i>EMBRACA</i> . .	52
Tabela 12. Zestawienie kryteriów włączenia pacjentów do uzgodnionego programu lekowego z kryteriami włączenia do badania <i>EMBRACA</i> (ocena wiarygodności zewnętrznej).	59
Tabela 13. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie <i>EMBRACA</i> , TALA vs PCT (publikacja <i>Litton 2018</i>).	68
Tabela 14. Definicje ocenianych punktów końcowych w badaniu <i>EMBRACA</i>	70
Tabela 15. Ekspozycja na leczenie w badaniu <i>EMBRACA</i>	75
Tabela 16. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	77
Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	78
Tabela 18. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach chorych wyróżnionych względem liczby linii wcześniejszej chemioterapii w chorobie zaawansowanej, oraz statusu receptorów hormonalnych i receptora HER2, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	82
Tabela 19. Przeżycie całkowite (OS), TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	83
Tabela 20. Prawdopodobieństwo przeżycia danego czasu, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	84
Tabela 21. Przeżycie całkowite (OS), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	84
Tabela 22. Przeżycie całkowite (OS) w dopasowaniu względem terapii otrzymywanych po progresji choroby, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	88
Tabela 23. Leczenie inhibitorami PARP i/lub chemioterapią opartą na platynie, po progresji choroby na leczeniu ocenianym w badaniu, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	89

Tabela 24. Leczenie stosowane po progresji choroby (u \geq 5% chorych w przynajmniej jednej z ocenianych grup), TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	90
Tabela 25. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	93
Tabela 26. Poszczególne kategorie oceny odpowiedzi na leczenie, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	94
Tabela 27. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) w wybranych podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA (Rugo 2020)</i>	94
Tabela 28. Wyniki oceny obiektywnej odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów otrzymujących określony rodzaj chemioterapii, badanie <i>EMBRACA</i>	100
Tabela 29. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach chorych wyróżnionych względem liczby linii wcześniejszej chemioterapii w chorobie zaawansowanej oraz statusu receptorów hormonalnych i receptora HER2, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA (Ettl 2019a)</i>	100
Tabela 30. Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR), TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	101
Tabela 31. Czas trwania odpowiedzi (DOR) w wybranych podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA (Rugo 2020)</i>	102
Tabela 32. Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24), TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	105
Tabela 33. Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24) w wybranych podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA (Rugo 2020)</i>	105
Tabela 34. Czas do zakończenia pierwszej terapii stosowanej poza badaniem (TTE1), TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA (Litton 2018)</i>	109
Tabela 35. Wyjściowe wyniki określonych podskal kwestionariuszy QLQ-C30 oraz QLQ-BR23, badanie <i>EMBRACA</i>	110
Tabela 36. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wskaźnika GHS/QoL kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	112
Tabela 37. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	113
Tabela 38. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione pod względem obecności niedokrwistości lub zdarzeń nudności/wymiotów i braku leczenia tych objawów, badanie <i>EMBRACA (publikacja Hurvitz 2020)</i>	115
Tabela 39. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem obecności choroby trzewnej, badanie <i>EMBRACA (doniesienie Ettl 2019b)</i>	116
Tabela 40. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy z wyjściowym ECOG 0 i ECOG > 0, badanie <i>EMBRACA (doniesienie Rugo 2019)</i>	116
Tabela 41. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy z BRCA1 oraz BRCA2, badanie <i>EMBRACA (doniesienie Goncalves 2019)</i>	118

Tabela 42. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem wieku, badanie <i>EMBRACA</i> (doniesienie <i>Quek 2019</i>).	118
Tabela 43. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem wcześniejszej chemioterapii, badanie <i>EMBRACA</i> (doniesienie <i>Quek 2019a</i>).	118
Tabela 44. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia podskali objawów raka piersi kwestionariusza QLQ-BR23, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	119
Tabela 45. Czas do klinicznie istotnego pogorszenia wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-BR23, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	119
Tabela 46. Zmiana od wartości wyjściowej oraz różnice wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	120
Tabela 47. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy HR+/HER2- oraz TNBC, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Rugo 2020</i>).	122
Tabela 48. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem obecności choroby trzewnej, badanie <i>EMBRACA</i> (doniesienie <i>Ettl 2019b</i>).	123
Tabela 49. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy ECOG 0 oraz > 0, badanie <i>EMBRACA</i> (doniesienie <i>Rugo 2019</i>).	124
Tabela 50. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem mutacji BRCA, badanie <i>EMBRACA</i> (doniesienie <i>Goncalves 2019</i>).	124
Tabela 51. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem wieku, badanie <i>EMBRACA</i> (doniesienie <i>Quek 2019</i>).	125
Tabela 52. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy wyróżnione względem wcześniejszej chemioterapii, badanie <i>EMBRACA</i> (doniesienie <i>Quek 2019a</i>). .	125
Tabela 53. Zmiana od wartości wyjściowej oraz różnice wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-BR23, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	125
Tabela 54. Różnice w zmianie od wartości wyniku wybranych podskal kwestionariusza QLQ-C30, TALA vs PCT, podgrupy HR+/HER2- oraz TNBC, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Rugo 2020</i>).	127
Tabela 55. Ocena AEs ogółem, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	129
Tabela 56. Ocena AEs ciężkich, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Litton 2018</i> , suplement do publikacji <i>Hurvitz 2020</i>).	130
Tabela 57. Ocena AEs prowadzących do zgonu, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Hurvitz 2020</i>).	131
Tabela 58. Ocena AEs prowadzących do zakończenia leczenia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Litton 2018</i>).	131

Tabela 59. Ocena AEs prowadzących do modyfikacji dawek leczenia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Hurvitz 2020</i>).	132
Tabela 60. Ocena AEs prowadzących do modyfikacji dawek leczenia w grupie TALA, populacja bezpieczeństwa, badanie <i>EMBRACA</i> (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>).....	133
Tabela 61. Ocena AEs prowadzących do czasowego wstrzymania leczenia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Hurvitz 2020</i>).	134
Tabela 62. Szczegóły dotyczące konieczności wstrzymania dawki TALA z powodu AEs, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Hurvitz 2020</i>).	135
Tabela 63. AEs pojawiające się w trakcie leczenia (TEAEs) związane z koniecznością zmniejszenia dawki leku u \geq 2% chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Hurvitz 2020</i>).	136
Tabela 64. Szczegóły dotyczące konieczności zmniejszenia dawki TALA z powodu AEs, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Hurvitz 2020</i>).	137
Tabela 65. Modyfikacja dawki stosowanego leczenia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Litton 2020</i>).	138
Tabela 66. Ocena AEs hematologicznych dowolnego stopnia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	140
Tabela 67. Ocena AEs hematologicznych 1 stopnia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	141
Tabela 68. Ocena AEs hematologicznych 2 stopnia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	142
Tabela 69. Ocena AEs hematologicznych 3 stopnia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	142
Tabela 70. Ocena AEs hematologicznych 4 stopnia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	144
Tabela 71. Ocena AEs hematologicznych 3-4 stopnia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (suplement do publikacji <i>Litton 2018</i>).....	145
Tabela 72. Ocena poszczególnych hematologicznych TEAEs dowolnego stopnia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (suplement do publikacji <i>Hurvitz 2020</i>).....	147
Tabela 73. Ocena zdarzeń hematologicznych zaistniałych w trakcie leczenia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Hurvitz 2020</i>).	148
Tabela 74. Ocena niehematologicznych AEs dowolnego stopnia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	150
Tabela 75. Ocena poszczególnych niehematologicznych AEs 1 stopnia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	152
Tabela 76. Ocena poszczególnych niehematologicznych AEs 2 stopnia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	154
Tabela 77. Ocena poszczególnych niehematologicznych AEs 3-4 stopnia, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	156
Tabela 78. Ocena poszczególnych niehematologicznych TEAEs dowolnego stopnia, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (suplement do publikacji <i>Hurvitz 2020</i>).	159
Tabela 79. Ocena zdarzeń specjalnego zainteresowania, populacja bezpieczeństwa, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (suplement do publikacji <i>Hurvitz 2020</i>).....	160
Tabela 80. Ocena hepatotoksyczności, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (publikacja <i>Litton 2018</i>).	161

Tabela 81. Użycie dodatkowego leczenia stosowanego w niedokrwistości, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Hurvitz 2020</i>).	161
Tabela 82. Wskaźnik zużycia dodatkowego leczenia (SCM), TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Hurvitz 2020</i>).	163
Tabela 83. Użycie czynników wzrostu oraz zdarzenia związane z mielosupresją, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Hurvitz 2020</i>).	164
Tabela 84. Użycie preparatów krwiopochodnych oraz przetoczenia krwi, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Litton 2020</i>).	164
Tabela 85. Użycie dodatkowego leczenia stosowanego w niedokrwistości, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Hurvitz 2020</i>).	166
Tabela 86. Ocena bezpieczeństwa, podgrupa chorych z TNBC, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Rugo 2020</i>). ..	166
Tabela 87. Ocena bezpieczeństwa, podgrupa chorych z nowotworem HR+/HER2-, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Rugo 2020</i>).	168
Tabela 88. Ocena bezpieczeństwa, podgrupy chorych wyróżnione względem wieku, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> (<i>Rugo 2020</i>).	170
Tabela 89. Porównanie metodyki badań włączonych do porównania pośredniego.	173
Tabela 90. Przeływ chorych w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	174
Tabela 91. Kryteria selekcji osób włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim i zestawienie z zaakceptowanym programem lekowym.	179
Tabela 92. Charakterystyka kliniczna i demograficzna populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	186
Tabela 93. Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego.	188
Tabela 94. Zestawienie definicji punktów końcowych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wykorzystanych w ocenie skuteczności przeprowadzonego porównania pośredniego.	191
Tabela 95. Ocena OS – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).	193
Tabela 96. Ocena PFS – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).	195
Tabela 97 Ocena ORR – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).	196
Tabela 98 Ocena czasu do pogorszenia jakości życia wg wskaźnika ogólnej jakości życia na podstawie QLQ-C30 – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).	197
Tabela 99. Wyniki porównania pośredniego dla czasu do pogorszenia jakości życia według zmiany wyniku podskal kwestionariusza QLQ C30.	198
Tabela 100. AEs \geq 3 stopnia ogółem – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).	199

Tabela 101. AEs prowadzące do zakończenia leczenia – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).....	200
Tabela 102. AEs prowadzące do zmniejszenia dawki leku – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).	201
Tabela 103. Niedokrwistość ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).....	203
Tabela 104. Neutropenia ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).....	204
Tabela 105. Leukopenia ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).....	205
Tabela 106. Zmęczenie ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).....	206
Tabela 107. Ból pleców ≥ 3 stopnia – zestawienie danych z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> ; TALA vs OLA (porównanie pośrednie).....	207
Tabela 108. Działania niepożądane oparte na zbiorczym zestawie danych pochodzących z 5 badań (N = 494) ..	209
Tabela 109. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>EMBRACA</i>	235
Tabela 110. Ocena ROB2 wybranych punktów końcowych w badaniu <i>OlympiAD</i>	238
Tabela 111. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB 2.....	242
Tabela 112. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB 2.....	244
Tabela 113. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB 2.	244
Tabela 114. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB 2.	245
Tabela 115. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB 2.....	245
Tabela 116. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB 2.....	246
Tabela 117. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB 2.	246
Tabela 118. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	247
Tabela 119. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	249
Tabela 120. Ocena stanu sprawności według skali ECOG/WHO/Zubroda.	255
Tabela 121. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	266

Tabela 122. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	267
Tabela 123. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	267
Tabela 124. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EMBRACA</i>	268
Tabela 125. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>OlympiAD</i>	273

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	43
Wykres 2. Podsumowanie oceny jakości badania <i>EMBRACA</i> według skali ROB2 w zakresie najważniejszych punktów końcowych – OS i PFS.	49
Wykres 3. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	81
Wykres 4. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	87
Wykres 5. Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	99
Wykres 6. Czas trwania odpowiedzi (DOR), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i> . ..	104
Wykres 7. Korzyść kliniczna po 24 tygodniach (CBR24), analiza w podgrupach chorych, TALA vs PCT, badanie <i>EMBRACA</i>	108
Wykres 8. Podsumowanie oceny jakości badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (<i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i>) według skali ROB2.	176
Wykres 9. Wyniki porównania pośredniego OS dla głównej analizy, TALA vs OLA.	194
Wykres 10. Ocena PFS, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA. ..	195
Wykres 11. Ocena ORR, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA. .	196
Wykres 12. Ocena czasu do pogorszenia jakości życia wg wskaźnika ogólnej jakości życia na podstawie QLQ-C30, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.	198
Wykres 13. Ocena AEs ≥ 3 stopnia ogółem, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.....	200
Wykres 14. Ocena AEs prowadzących do zakończenia leczenia, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.....	201
Wykres 15. Ocena AEs ≥ 3 stopnia ogółem, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.....	202
Wykres 16. Ocena niedokrwistości ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.....	203
Wykres 17. Ocena neutropenii ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.....	205
Wykres 18. Ocena leukopenii ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.	206
Wykres 19. Ocena zmęczenia ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.	207

Wykres 20. Ocena bólu pleców ≥ 3 stopnia, wyniki z badań <i>EMBRACA</i> i <i>OlympiAD</i> , wyniki porównania pośredniego TALA vs OLA.....	208
---	-----

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Talzenna 2020** ██████████. Analiza problemu decyzyjnego Talzenna. Aestimo, Kraków 2020
- 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.
- 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.
- Cardoso 2018** Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018; 29(8): 1634–1657
- Chen 2021** Chen Z., et al.: Deep exploration of PARP inhibitors in breast cancer: monotherapy and combination therapy. *Journal of International Medical Research* 2021; 49 (2) 1–15
- ChPL Talzenna 2020** Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna z dn. 13.11.2020 r. Dostęp online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dancey 2004** Dancey J, Shepherd FA, Gralla RJ, Kim YS. Quality of life assessment of second-line docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy: results of a prospective, randomized phase III trial. *Lung Cancer.* 2004;43(2):183-194.
- Dawood 2009** Dawood S., Broglio K., Esteva F.J. i wsp. Survival among women triple receptor-negative breast cancer and brain metastases. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 621-627.
- de Bono 2017** de Bono J, Ramanathan RK, Mina L, et al. Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers. *Cancer Discov* 2017; 7: 620–629.
- Dent 2007** Dent R., Trudeau M., Pritchard K. i wsp. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 4429-4434.
- 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
- Egger 2020** Egger SJ, Chan MMK, Luo Q, Wilcken N. Platinum-containing regimens for triple-negative metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 21;10(10):CD013750. doi: 10.1002/14651858.CD013750.
- Eierman 2018** Eiermann W, Rugo HS, Diab S, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche HH, Im Y-H, Markova D, Tudor IC, Blum JL, Hannah AL, Litton JK. Analysis of germline BRCA1/2 mutated (gBRCAmut) hormone receptor-positive (HR+) and triple negative breast cancer (TNBC) treated with talazoparib (TALA). *JCO.* 2018;36(15_suppl):1070-1070. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1070.
- Eiermann 2018** Eiermann W, Rugo HS, Diab S, Ettl J, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche HH, Im Y-H, Markova D, Tudor IC, Blum JL,

- Hannah AL, Litton JK. Analysis of germline BRCA1/2 mutated (gBRCAmut) hormone receptor-positive (HR+) and triple negative breast cancer (TNBC) treated with talazoparib (TALA). *JCO*. 2018;36(15_suppl):1070-1070. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1070.
- EMA 2020** What are the risks associated with Zejula? Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/talzenna>
Data ostatniego dostępu: 02.11.2020 r.
- EORTC 2020** EORTC QLQ-BR23. Specimen.
Dostępne online pod adresem: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-BR23-English-1.1.pdf>
Data ostatniego dostępu: 3 listopada 2020 r.
- Ettl 2018** Ettl J, Quek RGW, Lee KH, Rugo HS, Hurvitz S, Gonçalves A, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2018; 29(9):1939-1947
- Ettl 2019a** Ettl J, Hurvitz SA, Rugo HS, Lee K-H, Mina LA, Woodward NE, Yerushalmi R, Diab S, Martin M, Tudor IC, Czibere AG, Gauthier ER, Litton JK, Goncalves A. Outcomes of talazoparib (TALA) versus physician's choice of chemotherapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA (gBRCA) mutation by line of chemotherapy (CT) in the EMBRACA trial. *JCO*. 2019;37(15_suppl):1071-1071. doi:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.1071.
- Ettl 2019b** Ettl J, Quek RGW, Bhattacharyya H, Rugo HS, Hurvitz SA, Gonçalves A. Patient Reported Outcomes (PRO) in patients (pts) with HER2- advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) receiving talazoparib (TALA) vs physician's choice chemotherapy (PCT) in the EMBRACA trial: A focus on subgroups with/ without visceral disease. *Annals of Oncology*. 2019;30:v129-v130. doi:10.1093/annonc/mdz242.052.
- EudraVigilance 2020** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- FDA 2020** Food and Drug Administration. Talzenna (talazoparyb)
Dostęp on-line pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211651s000lbl.pdf
Data ostatniego dostępu: 02.11.2020 r.
- FDA 2020a** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp on-line pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- 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.
- Goncalves 2019** Goncalves A. Patient-reported outcomes (PRO) in patients (PTS) with HER2-advanced breast cancer (ABC) receiving talazoparib (TALA) vs physician's choice chemotherapy (PCT): a focus on EMBRACA germline BRCA1 and BRCA2 mutation (gBRCA1/2m) subgroups. *Breast, Conference (Supplement 2)*: S71

- Gronwald 2012** Gronwald J., Byrski T., Huzarski T. i wsp. Genetyka kliniczna raka piersi i jajnika. W: Lubiński J. (red.). Genetyka kliniczna nowotworów 2012. Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin 2012; 69-92.
- Haddad 2020** Haddad G, Saadé M C, Eid R, Haddad F G, Kourie H R. PARP inhibitors: a tsunami of indications in different malignancies. *Pharmacogenomics* 2020; 21(3):221-230
- Higgins 2017** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.2.0 [aktualizacja czerwiec 2017]. The Cochrane Collaboration, 2017.
- Higgins 2020** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.1 (updated September 2020). Cochrane, 2020. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hurvitz 2020** Hurvitz S A, Gonçalves A, Rugo H S, Lee K H, Fehrenbacher L, Mina L A, Diab S, Blum J L, Chakrabarti J, Elmeligy M, DeAnnuntis L, Gauthier E, Czibere A, Tudor I C, Quek R G W, Litton J K, Ettl J. Talazoparib in Patients with a Germline BRCA-Mutated Advanced Breast Cancer: Detailed Safety Analyses from the Phase III EMBRACA Trial. *Oncologist* 2020; 25(3):e439-e450.
- 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.
- Jassem 2015** Jassem J. Rak piersi. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). *Onkologia Kliniczna*. Via Medica, Gdańsk 2015; 643-645.
- Jassem 2019** Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jezierski A, Olszewski W, Sensus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. Rak piersi. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2018, tom 4, nr 4. Aktualizacja: 14.02.2019 r.
- Jiang 2021** Jiang Y., et al.: Effect and Safety of Therapeutic Regimens for Patients With Germline BRCA Mutation-Associated Breast cancer: A Network Meta-Analysis. *Front Oncol.*, 2021; 11: 718761
- Krzemieniecki 2019** Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A. Rak piersi w: Gałęcki P. *Interna Szczeklika*. Medycyna Praktyczna 2019.
- 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.
- Litton 2018** Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England journal of medicine* 2018; 379(8):753-763.
- Litton 2020** Litton J K, Hurvitz S A, Mina L A, Rugo H S, Lee K H, Gonçalves A, Diab S, Woodward N, Goodwin A, Yerushalmi R, Roché H, Im Y H, Eiermann W, Quek R G W, Usari T, Lanzalone S, Czibere A, Blum J L, Martin M, Ettl J. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol* 2020; 31(11):1526-1535.
- Martin 2018** Martín M, Eiermann W, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Yerushalmi R, Markova D, Tudor IC, Blum JL, Hannah AL, Litton JK. EMBRACA: Comparison of efficacy and safety of talazoparib (TALA) and physician's choice of therapy (PCT) in patients (pts) with advanced breast cancer (aBC), a germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm), and prior platinum treatment. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii96. doi:10.1093/annonc/mdy272.293.
- 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.

- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
- Nur Husna 2018** Nur Husna SM, Tan H-TT, Mohamud R, Dyhl-Polk A, Wong KK. Inhibitors targeting CDK4/6, PARP and PI3K in breast cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:175883591880850. doi:10.1177/1758835918808509.
- Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
- Poggio 2018** Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Conte B, Martel S, Maurer C, Tagliamento M, Viglietti G, Del Mastro L, de Azambuja E, Lambertini M. Single-agent PARP inhibitors for the treatment of patients with BRCA -mutated HER2-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open*. 2018;3(4):e000361. doi:10.1136/esmoopen-2018-000361.
- PRAC 2020** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Dostęp on-line pod adresem: https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_committee%253Atitle_field/PRAC
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- Robson 2017** Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Delalogue S, Li W, Tung N, Armstrong A, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England journal of medicine* 2017; 377(6):523-533
- Robson 2019** Robson ME, Tung N, Conte P, Im S-A, Senkus E, Xu B, Masuda N, Delalogue S, Li W, Armstrong A, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2019; 30(4):558-566
- Robson 2019a** Robson M, Ruddy KJ, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, Li W, Tung N, Armstrong A, Delalogue S, Bannister W, Goessl C, Degboe A, Hettle R, Conte P. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer*. 2019;120:20-30. doi:10.1016/j.ejca.2019.06.023
- Robson 2019b** Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek S, Masuda N, Delalogue S, Li W, Tung N, Armstrong A, Bannister W, Goessl C, Allen A, Conte P. Abstract PD4-03: OlympiAD extended follow-up for overall survival and safety: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2020;80(4 Supplement):PD4-03-PD4-03. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-PD4-03.
- Rugo 2018** Rugo HS, Ettl J, Woodward NE, Hurvitz SA, Goncalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Yerushalmi R, Mina LA, Martin M, Roche HH, Im Y-H, Markova D, Tudor IC, Eiermann W, Blum JL, Hannah AL, Litton JK. EMBRACA: Efficacy outcomes in clinically relevant subgroups comparing talazoparib (TALA), an oral poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitor, to physician's choice of therapy (PCT) in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *JCO*. 2018;36(15_suppl):1069-1069. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1069.
- Rugo 2019** Rugo HS, Quek RGW, Bhattacharyya H, Gonçalves A, Ettl J, Hurvitz SA. Abstract PD10-01: Patient-reported outcomes in patients with HER2- advanced breast cancer and a germline BRCA1/2 mutation receiving talazoparib vs physician's choice of

- chemotherapy: A focus on EMBRACA ECOG performance status subgroups. *Cancer Res.* 2020;80(4 Supplement):PD10-01-PD10-01. doi:10.1158/1538-7445.SABCS19-PD10-01.
- Rugo 2020** Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, Fehrenbacher L, Mina LA, Diab S, Woodward NE, Yerushalmi R, Goodwin A, Blum JL, Martin M, Quek RGW, Tudor IC, Bhattacharyya H, Gauthier E, Litton JK, Eiermann W. Outcomes in Clinically Relevant Patient Subgroups From the EMBRACA Study: Talazoparib vs Physician's Choice Standard-of-Care Chemotherapy. *JNCI Cancer Spectr.* 2020;4(1). doi:10.1093/jncics/pkz085.
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. *Forum medycyny rodzinnej.* 2008;2(6):407-419.
- Queek 2019** Queek R. Patient-reported outcomes in patients with HER2-advanced breast cancer and a germline brca1/2 mutation receiving talazoparib versus physician's choice chemotherapy: A focus on embraca age subgroups. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy, Conference (10-A SUPPL.): S37-S38.*
- Queek 2019a** Quek R.G.W. PCN491 patient reported out-comes (PRO) of talazoparib (TALA) versus physician's choice of chemotherapy (PCT) in patients (PTS) with advanced breast cancer (ABC) and a germline BRCA (GBRCA) mutation: A Focus on EMBRACA PTS with/without prior chemotherapy (CT) subgroups. *Value in Health, Conference (Supplement 3): S532*
- 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>
- 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.
- Tan 2014** Tan ML, Idris DB, Teo LW, Loh SY, Seow GC, Chia YY, Tin AS. Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2014;1(1):22-32. doi:10.4103/2347-5625.135817
- Taylor 2021** Taylor A. M., et al.: PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase) inhibitors for locally advanced or metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021
- Turner 2017** Turner N, Telli M, Rugo H, et al. Final results of a phase 2 study of talazoparib (TALA) following platinum or multiple cytotoxic regimens in advanced breast cancer patients (pts) with germline BRCA1/2 mutations (ABRAZO). *J Clin Oncol* 2017; 35: 1007.
- URPL 2020** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpiecze%20stwa-0?page=14%2C0>
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- WHO-UMC 2020** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
Data ostatniego dostępu: 02.12.2020 r.
- Yu 2020** Yu Y, Elmeliogy M, Litton J K, Tudor I C, Czibere A, Zheng J, Wang D D. Talazoparib Exposure-Efficacy Analysis in Patients With Advanced Breast Cancer and Germline BRCA1/2 Mutations in the EMBRACA Trial. *J Clin Pharmacol* 2020; 60(10):1324-1333.