



## **UZUPEŁNIENIE**

**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE) W MONOTERAPII,  
W LECZENIU PODTRZYMUJĄCYM U CHORYCH Z ZAAWANSOWANYM,  
NOWO ZDIAGNOZOWANYM LUB NAWROTOWYM,  
PLATYNOWRAŻLIWYM RAKIEM JAJNIKA O NISKIM STOPNIU  
ZRÓŻNICOWANIA, RAKIEM JAJOWODU LUB PIERWOTNYM RAKIEM  
OTRZEWNEJ, Z MUTACJĄ W GENIE *BRCA*.  
ANALIZA KLINICZNA (AK) – PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY BADAŃ**

Kraków, marzec 2020

W odpowiedzi na pismo numer OT.4331.8.2020.JPe.2 dotyczące niezgodności odnośnie analiz dotyczących wniosku o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325
- Lynparza (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318

stosowanych w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 (Dz. U. z 2012 r., poz. 388) **proszę o przyjęcie następujących wyjaśnień dotyczących uwag AOTMiT:**

#### Uwaga AOTMiT

I. Aktualność przedstawionej dokumentacji

1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (**§ 2 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Zgodnie ze złożonymi wnioskami o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktów Lynparza, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ponadto w ramach Analizy Klinicznej pominięto rekomendacje kliniczne NICE 2019 dotyczące stosowania olaparybu.

#### Odpowiedź

[REDAKTOWANE]

2. Najnowsze rekomendacje brytyjskiej agencji *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z 2019 roku dla stosowania olaparybu w leczeniu zaawansowanego, nabłonkowego, niskozróżnicowanego raka jajnika, raka jajowodu i pierwotnego raka otrzewnej u pacjentek z mutacją w genie *BRCA*, które uzyskały odpowiedź na chemioterapię 1. linii opartą na pochodnych platyny:

- zostały opisane w aktualnej APD w rozdz. 2.9. *WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines)* na str. 67 (referencja [82] w APD: *NICE clinical guideline 2018. Managing suspected early (stage I) ovarian cancer. Managing advanced (stage II-IV) ovarian cancer. Update: August 2019* <https://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer#path=view%3A/pathways/ovarian-cancer/managing-advanced-stage-ii-iv-ovarian-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-maintenance-treatment> (wrzesień 2019);
- zostały przywołane w aktualnej wersji AKL (referencja [76] w AKL: *NICE. Olaparib for maintenance treatment of BRCA mutation-positive advanced ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer after response to first-line platinum-based chemotherapy. Technology appraisal guidance [TA598]* Published date: 28 August 2019).

Wspomniane wytyczne nie zostały zatem pominięte w APD i w AKL.

### **Uwaga AOTMiT**

2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (**§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: Wnioskodawca w skróty sposób przedstawił dowody dotyczące skuteczności olaparybu stosowanego w postaci tabletek względem olaparybu stosowanego w postaci kapsułek. Niezbędne jest przeprowadzenie szerszej analizy porównawczej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych produktów np.: w postaci jakościowego zestawienia i omówienia wyników.

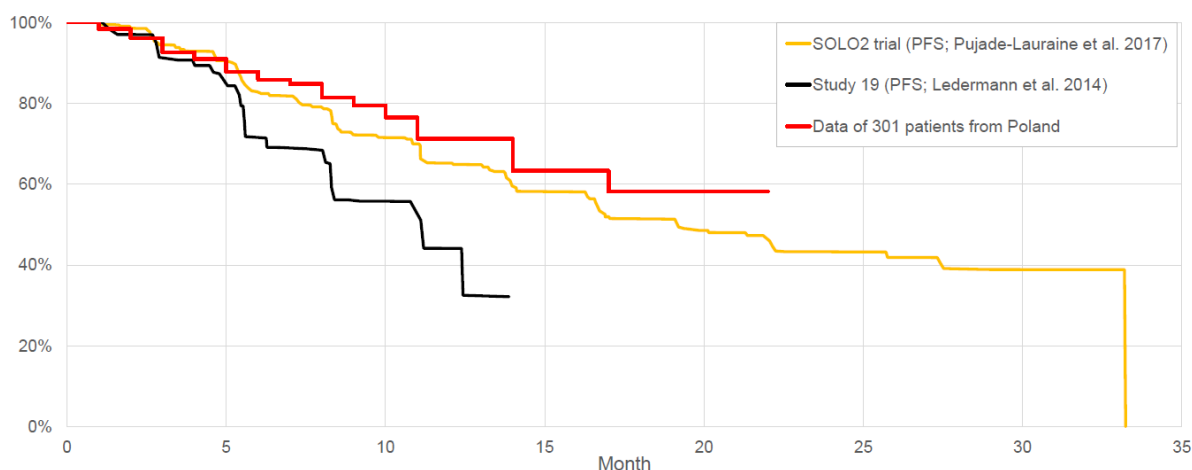
### **Odpowiedź**

1. **Przegląd systematyczny zawiera badanie *Blecharz 2018* [referencja 188 w analizie klinicznej] tj. jedyne badanie pozwalające na wiarygodne porównanie refundowanej technologii opcjonalnej (olaparyb w postaci kapsułek) stosowanej w warunkach realnej praktyki w Polsce z technologią wnioskowaną (olaparybem w postaci tabletek).**

Analiza przeprowadzona w oparciu o wyniki leczenia obserwowane w warunkach realnej praktyki klinicznej w Polsce [referencja 188 w AKL] wskazała na porównywalne efekty kliniczne stosowania olaparybu w postaci tabletek oraz postaci kapsułek. W ramach ww. badania wykazano, że efektywność praktyczna olaparybu w formie kapsułek jest podobna do wyników osiągniętych w badaniu SOLO2 (w badaniu obserwacyjnym założono czas do przerwania leczenia jako surogat PFS – co jest uzasadnione biorąc pod uwagę zapisy obowiązującego programu lekowego nr B.80 z olaparybem, w tym progresję choroby podstawowej w trakcie leczenia jako kryterium wyłączenia z programu lekowego).

Na poniższym schemacie zobrazowano czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w populacji chorych stosujących olaparyb w postaci tabletek w ramach badania SOLO2 lub olaparyb w postaci kapsułek w

badaniu Study19 oraz czas do dyskontynuacji leczenia (traktowany jako surogat PFS) w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Dostępne dane z Polski wskazują, że za obserwowane różnice prawdopodobnie nie odpowiada postać farmaceutyczna olaparybu – pacjentki stosujące olaparyb pod postacią kapsułek w Polsce cechują się przeżyciem na terapii zbliżonym do przeżycia pacjentek stosujących olaparyb pod postacią tabletek w ramach badania SOLO-2.



**Wykres 1. Krzywe Kaplan-Meiera dla czasu do dyskontynuacji leczenia (traktowany jako surogat PFS) w kohorcie pacjentek z Polski leczonych olaparybem w postaci kapsułek, a także czas do progresji (PFS) chorych z badania SOLO2 i Study19 [referencja 188 w AKL].**

Należy również podkreślić fakt, że olaparyb stosowany w postaci tabletek w dawce 300 mg/3xdobę w badaniu SOLO2 nie jest biorównoważny względem olaparybu w kapsułkach podawanego w dawce 400 mg/2x dobę w badaniu Study19. Jednocześnie wyniki obu badań jednoznacznie wskazują na wysoką skuteczność kliniczną i zasadność stosowania olaparybu we wnioskowanym wskazaniu.

- 2. Porównywalna efektywność kliniczna olaparybu w postaci tabletek i kapsułek podkreślona została także przez ekspertów w najnowszej rekomendacji NICE z 15 stycznia 2020 roku [https://www.nice.org.uk/guidance/ta620]:**

*„It is reasonable to assume that the tablet and capsule formulations of olaparib have similar efficacy*

*3.3 The committee noted that the results of an open-label, dose-finding study (study 24) showed that the 2 formulations of olaparib cannot be considered bioequivalent on a milligram-for-milligram basis. However, at the recommended dose, which is lower for the tablets than the capsules, they had similar pharmacokinetic, efficacy and tolerability profiles. The company supported this view and considered that the evidence showed the tablet formulation to be at least as clinically effective as the capsule formulation. The European public assessment report from the European Medicines Agency also stated that extrapolating efficacy results obtained with the capsule formulation to the tablet formulation was*

*reasonably supported by pharmacokinetic data. Therefore the committee concluded that it was reasonable to assume that the tablet and capsule formulations have similar efficacy."*

3. **Na porównywalną skuteczność kliniczną obu postaci olaparybu tj. tabletek i kapsułek wskazano także już wcześniej w dokumencie EPAR przygotowanym przez European Medicines Agency w lutym 2018 roku** [[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lynparza-h-c-3726-x-0016-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf)]:

*„2.5.4. Conclusions on the clinical efficacy*

*Extrapolation of efficacy results obtained with capsule formulation to tablet formulation is reasonably supported by PK data."*

4. **Przeprowadzenie porównania badań Study19 i SOLO2 ma liczne ograniczenia metodologiczne i nie jest uzasadnione.**

Jak podkreślono w AKL i analizie ekonomicznej (AE), przeprowadzenie analizy porównawczej z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaparybu stosowanego w postaci tabletek względem olaparybu w postaci kapsułek jest metodologicznie nieuzasadnione. Przeciwwskazania do ww. porównania wynikają m.in. z:

- faktu, że badanie III fazy o akronimie SOLO2 było zaplanowanym badaniem potwierdzającym skuteczność kliniczną olaparybu we wnioskowanym wskazaniu, jaką obserwowano w badaniu II fazy o akronimie Study19 dla olaparybu w postaci kapsułek,
- ocena skuteczności olaparybu w ramach badania Study19 w podgrupie pacjentek z mutacją *BRCA* była analizą retrospektywną (*post-hoc*), a więc o ograniczonej pewności wnioskowania, podczas gdy udokumentowana obecność mutacji germinalnej w *BRCA1* lub/i *BRCA2* była kryterium rozpoczęcia leczenia olaparybem w badaniu SOLO2.

Z powyższymi różnicami związana jest także dysproporcja w liczebności analizowanej populacji: >300 chorych w badaniu SOLO2 oraz 136 chorych uwzględnionych w retrospektywnej analizie w badaniu Study19, a dodatkowo subpopulacja ze Study19 została pomniejszona po korekcie *cross-over bias* (N=97), co przyczyniło się do zwiększenia dysproporcji w liczebności populacji w poszczególnych ramionach badania (57 chorych w grupie olaparybu vs 40 chorych w grupie placebo).

Dostępne dane kliniczne dla olaparybu stosowanego w leczeniu raka nawrotowego (badanie Study19 dotyczące stosowania kapsułek i badanie SOLO-2 dotyczące stosowania tabletek) różnią się charakterystykami włączonych pacjentek, zakresem analizy danych jak i samym projektem badania.

Na istotne ograniczenia Study19 zwraca również uwagę Prezes AOTMiT [referencja 148 w AE].

Różnice w charakterystykach pacjentek włączonych do Study 19 i badania SOLO-2 oraz różnice w protokołach tych badań (i co jest z tym związane – różnice w wiarygodności otrzymanych wyników tych badań) potwierdzają istotne różnice w częstości zdarzeń w grupach placebo badania SOLO-2 i badania 19.

Co więcej obydwa badania zostały przeprowadzone w różnych okresach (potencjalne różnice w opiece nad pacjentkami z uwagi na różną dostępność opcji leczenia).

**Na podstawie przedstawionych aspektów należy stwierdzić, że nie jest możliwe wiarygodne porównanie pośrednie efektów klinicznych olaparybu pod postacią tabletek i olaparybu pod postacią kapsułek z uwzględnieniem wyników badania SOLO2 i Study19.**

**Jakkolwiek, jedynie w celu uzupełnienia zgłoszonych przez Analityków Agencji wątpliwości, poniżej przedstawiono zestawienie / jakościowe porównanie wyników badania Study19 oraz SOLO2.**

W tabeli zestawiono wyniki z zakresu skuteczności klinicznej raportowane w badaniu Study19 w subpopulacji pacjentek z mutacją w genie *BRCA* oraz w badaniu SOLO2; uwzględniono wyniki pierwotnej analizy skuteczności klinicznej w badaniu Study19, jak i najbardziej aktualne dane z finalnej analizy przeprowadzonej po upływie 6 lat od rozpoczęcia badania.

Szczegółowa charakterystyka badań klinicznych SOLO2 i Study19 oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach znajdują się w AKL rozdz. 14.4, natomiast porównanie efektów klinicznych olaparybu w postaci tabletek i w postaci kapsułek znajduje się w rozdz. 6.4. AKL.

**Tabela. Zestawienie/ jakościowe porównanie wyników badania Study19 oraz SOLO2.**

Punkt końcowy	Badanie II fazy - Study19 (BRCAm) Olaparyb 400 mg w kapsułkach vs placebo	Badanie III fazy - SOLO2 Olaparyb 300 mg w tabletkach vs placebo
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)	26/74 (35%) vs 46/62 (74%)	107/196 (54,6%) vs 80/99 (80,8%)
	HR=0,18 [0,10; 0,31]; p<0,0001 *	HR=0,30 [0,22; 0,41]; p<0,0001 **
Czas przeżycia do pierwszej kolejnej terapii (TFST)	55/74 (74%) vs 59/62 (95%)	92/196 (46,9%) vs 79/99 (79,8%)
	HR=0,33 [0,22; 0,49]; p<0,000 <sup>§</sup>	HR=0,28 [0,21; 0,38]; p<0,0001 <sup>&amp;</sup>
Czas przeżycia do drugiej progresji (PFS2)	Nie oceniano w podgrupie pacjentek z mutacją <i>BRCA</i>	75% vs 60%
		HR=0,50 [0,34; 0,72]; p<0,0002 <sup>a</sup>
Czas przeżycia całkowitego (OS)	49/74 (66%) vs 50/62 (81%)	45/196 (23,0%) vs 27/99 (27,3%)
	HR=0,73 [0,45; 1,17]; p=0,19 <sup>^</sup> HR=0,62 [0,42; 0,93]; p=0,02140 <sup>#</sup>	HR=0,80 [0,50; 1,31]; p=0,43 <sup>b</sup>

\*mediany PFS w grupie badanej oraz kontrolnej w badaniu Study19: 11,2 vs 4,3 miesiący.

\*\*mediany PFS w grupie badanej oraz kontrolnej w badaniu SOLO2: 19,1 vs 5,5 miesiący.

<sup>§</sup>dojrzałość danych dla TFST w badaniu Study19 – 80%; mediany TFST: 15,6 vs 6,2 miesiący.

<sup>&</sup> mediany TFST w badaniu SOLO2: 27,9 vs 7,1 miesiący.

<sup>a</sup> dojrzałość danych dla PFS2 w badaniu SOLO2 – 40%; mediany PFS2: nie osiągnięto vs 18,4 miesiący.

<sup>^</sup>dojrzałość danych dla OS w badaniu Study19 – 58%; mediany OS: 34,9 vs 31,9 miesiący. <sup>#</sup>dojrzałość danych dla OS – 79%; mediany OS: 34,9 vs 30,2 miesiący.

<sup>b</sup> dojrzałość danych dla OS w badaniu SOLO2 – 24%; mediany OS: nie osiągnięto w żadnej grupie w czasie 2-3 lat od rozpoczęcia badania SOLO2.

Mimo, że wykonanie porównania pośredniego jest niewłaściwe metodologicznie, co opisano szczegółowo powyżej, z uwagi na zastrzeżenia Analityków Agencji wykonano porównanie pośrednie dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji (PFS) i przeżycie całkowite (OS), z wykorzystaniem metody Buchera i tzw. wspólnego komparatora (porównanie pośrednie olaparybu w postaci tabletek z olaparybem w postaci kapsułek, ocenianych w odrębnych badaniach pierwotnych tj. SOLO2 i Study19, w których zastosowano taki sam komparator w grupach kontrolnych tj. placebo).

Wynik porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Buchera wskazał na **brak istotnej statystycznie różnicy między olaparybem w postaci tabletek, a olaparybem w postaci kapsułek w zakresie przeżycia wolnego od progresji: HR=1,67; 95% CI: 0,87; 3,18; p=0,1210.**

Fixed effects inverse variance model		
<b>Direct comparison 1</b>		
Treatment 1 vs. Common comparator		
HR	0,30	
Test z, H0: HR=1	p < 0,0001	
Q test (Cochrane $\chi^2$ )- istotność heterogenności	-	
HR 95% Lower CI	0,22	
HR 95% Upper CI	0,41	
Total Chi2 test- p value	0,0000	
Chi test- p(Mh=1)	0,0000	
<b>Indirect Comparison</b>		
Treatment 1 vs. Treatment 2		
HR	1,67	
Test z, H0: HR=1	p > 0,05	
Chi2 test- p value [4]	0,1210	
HR 95% Lower CI	0,87	
HR 95% Upper CI	3,18	
Chi test- p(Mh=1)	0,1210	
<b>Direct comparison 2</b>		
Treatment 2 vs. Common comparator		
HR	0,18	
Test z, H0: HR=1	p < 0,0001	
Q test (Cochrane $\chi^2$ )- istotność heterogenności	-	
HR 95% Lower CI	0,10	
HR 95% Upper CI	0,32	
Total Chi2 test- p value	0,0000	
Chi test- p(Mh=1)	0,0000	

**Brak istotnej statystycznie różnicy między olaparybem w postaci tabletek, a olaparybem w kapsułkach wykazano również w przypadku porównania pośredniego parametru OS; HR=1,29; 95% CI: 0,69; 2,41; p=0,4237.**

<b>Direct comparison 1</b>		
Treatment 1 vs. Common comparator		
HR	0,80	
Test z, H0: HR=1	p > 0,05	
Q test (Cochrane $\chi^2$ )- istotność heterogenności	-	
HR 95% Lower CI	0,49	
HR 95% Upper CI	1,29	
Total Chi2 test- p value	0,3638	
Chi test- p(Mh=1)	0,3638	
<b>Indirect Comparison</b>		
Treatment 1 vs. Treatment 2		
HR	1,29	
Test z, H0: HR=1	p > 0,05	
Chi2 test- p value [4]	0,4237	
HR 95% Lower CI	0,69	
HR 95% Upper CI	2,41	
Chi test- p(Mh=1)	0,4237	
<b>Direct comparison 2</b>		
Treatment 2 vs. Common comparator		
HR	0,62	
Test z, H0: HR=1	0,01 < p < 0,05	
Q test (Cochrane $\chi^2$ )- istotność heterogenności	-	
HR 95% Lower CI	0,42	
HR 95% Upper CI	0,92	
Total Chi2 test- p value	0,0184	
Chi test- p(Mh=1)	0,0184	

Uzyskane wyniki stanowią dodatkowe potwierdzenie porównywalnej skuteczności klinicznej olaparybu w postaci tabletek i olaparybu postaci kapsułek stosowanego w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z

platynowrażliwym, nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1/2*, u których uzyskano odpowiedź na ostatnią chemioterapię opartą na związkach platyny.