



2020-07-15
9-817

Originalas nebus siunčiamas
VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Vaistų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo
komisijai

2020-07-15 Nr. (1.24) 4A-
72

Kopija: UAB „AstraZeneca Lietuva“
Spaudos g. 6-1, LT-05132 Vilnius
astrazeneca.lithuania@astrazeneca.com

Į 2019-11-29 Nr. 4-159/2019

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO LYNPARZA
(OLAPARIBAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB „AstraZeneca Lietuva“ raštą dėl nesutikimo su LYNPARZA (OLAPARIBAS) pirminio vertinimo metu nustatytu terapinės vertės balu.

Olaparibas žmogaus fermentus – poli(ADF ribozės) polimerazes (PARP-1, PARP-2, PARP-3) slopinantis monokloninis antikūnas skirtas kiaušidžių bei kiaušintakio vėžio gydymui. Lietuvoje registruotos vaistinio preparato indikacijos: (1) palaikomajai monoterapijai suaugusių pacienčių, sergančių progresavusiu (FIGO III ir IV stadijų) BRCA1/2 mutavusiu (germinacinių ir/arba somatinių ląstelių) didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, kai yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į baigtą pirmos eilės chemoterapiją platinos pagrindu ir (2) palaikomajai monoterapijai suaugusių pacienčių, sergančių platinai jautrių recidyvavusiu didelio piktybiškumo laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu, kurioms yra pasireiškęs visiškas arba dalinis atsakas į chemoterapiją platinos preparato pagrindu. Šiuo metu pagal šias indikacijas Lietuvoje nėra kompesnuojamas joks gydymas.

Pirminiam vertinimui buvo pateiktas klinikinis tyrimas SOLO1 – tai dvigubai aklas, randomizuotas, placebo kontroliuojamas, paralelinių grupių, tarptautinis, daugiacentris klinikinis tyrimas. Pirminė vertinamoji baigtis - išgyvenimas be ligos progresavimo (angl. *progression-free survival*, PFS).

Vertinime Tarnyba atkreipė dėmesį į tai, kad nors olaparibas reikšmingai prailgino PFS laiką lyginant su placebo, jo nauda bendrojo išgyvenamumo (BI) prailginimui buvo nenustatyta (RS 0,95; 95% PI 0,60-1,53, $p > 0,05$). Tarnyba pateikė išvadą - olaparibo terapinė nauda vertinama kaip nesiskirianti, pranašumas įrodytas tik pagal nevaliduotas pakaitines vertinamąsias baigtis prieš placebo, nesant aktualaus palyginamojo gydymo (10 balų).

2019 m. lapkričio mėn. 27 d. Pareiškėjas pateikė nesutikimą su pirminio vertinimo metu nustatyta terapine verte ir papildomą medžiagą:

1. Matulonis UA, Oza AM, Ho TW, Ledermann JA. Intermediate clinical endpoints: A bridge between progression-free survival and overall survival in ovarian cancer trials. *Cancer* 2015;121:1737–46.
2. NICE. Niraparib for maintenance treatment of relapsed, platinum-sensitive ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer: Technology appraisal guidance [TA528], 2018 n.d.
3. Sundar S, Wu J, Hillaby K, Yap J, Lilford R. A systematic review evaluating the relationship between progression free survival and post progression survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;125:493–9.
4. Sjoquist KM, Lord SJ, Friedlander ML, John Simes R, Marschner IC, Lee CK. Progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in modern ovarian cancer trials: a meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1–16.
5. Clinical Study Report. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients with BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer following First Line Platinum Based Chemotherapy. 1, 23 August 2018
6. Matulonis UA, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed serous ovarian cancer and a BRCA mutation: Overall survival adjusted for postprogression poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor therapy. *Cancer* 2016;122:1844–52.
7. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012;366:1382–92.
8. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852–61.
9. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.5) 2013;44.
10. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer* 2018;119:1075–85.
11. 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], 2019
12. Spriggs D. Optimal sequencing in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:S39–44.

Šaltinyje [1] pateikiamas apžvalginis straipsnis apie tarpinių vertinamųjų baigčių vertinimą kiaušidžių vėžio gydyme. Straipsnyje aprašomas teorinis pagrindimas pakaitinių tarpinių vertinamųjų baigčių poreikiui vis ilgėjant klinikinių tyrimų trukmei dėl ilgėjančio BI bei galimas šių baigčių vertinimas. Taip pat aprašomi duomenys pateikti iš antros fazės klinikinio tyrimo 19 (klinikinio tyrimo numeris NCT00753545): laikas iki pirmos sekančios terapijos (ang. *Time to first subsequent therapy*, TFST) ir laikas iki antros sekančios terapijos (ang. *Time to second subsequent therapy*, TSST). Pagal aprašytus duomenis stebimas olaparibo pranašumas prieš placebą vertinant abi pasirinktas tarpines vertinamąsias baigtis: TFST RS 0,33 (95% PI 0,22-0,50, nominalinė p reikšmė < 0,01), TFST RS 0,44 (95% PI 0,45-0,67, nominalinė p reikšmė < 0,01). BI išgyvenamumo duomenys reikšmingai nesisikiria. Tarnyba atkreipia dėmesį, kad abi pasirinktos tarpinės vertinamosios baigtys buvo žvalgomosios, t.y. trūksta duomenų jų statistinės galios pakankamumo įvertinimui, be to nėra įrodyta stipri koreliacija su tiesioginėmis vertinamosiomis baigtimis (BI).

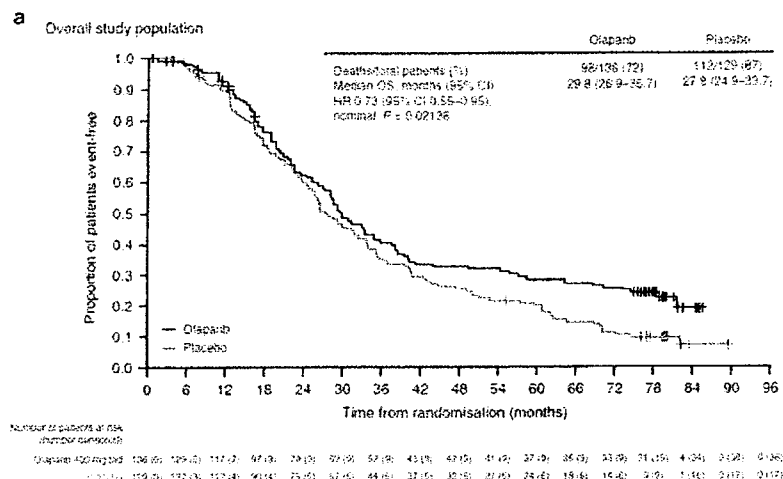
Tarnyba primena, kad validuota pakaitine baigtimi laikoma netiesioginė vertinamoji baigtis, kurios koreliacijos koeficientas su tiesiogine vertinamąja baigtimi yra $> 0,85$. Taip pat įrodymui naudojami duomenys turi būti: specifiški ligai ar ligos stadijai, specifiški populiacijai bei specifiški preparatų klasei. Remiantis šiais reikalavimais, nustatoma, jog pateikto šaltinio duomenys nėra pakankami olaparibo pridėtinei terapinei vertei įrodyti.

Šaltiniuose [3] ir [4] pateikti apžvalginiai straipsniai vertinantys galimą PFS ryšį su BI kiaušidžių vėžio tyrimuose. Tarnyba sutinka su argumentacija dėl papildomų iššūkių siekiant įrodyti koreliaciją tarp PFS ir BI atsirandant vis didesniam gelbstinčių terapijų skaičiui ir ilgėjant pacienčių gyvenimo trukmei, tačiau pabrėžia, jog tai nėra pakankamai svarus argumentas PFS validacijos pagrindimui. Be to, pagal Tarnybos reikalavimus PFS validavimui pateikti duomenys turi būti specifiški vaistinių preparatų klasei, kadangi pateiktuose šaltiniuose nėra pateikta duomenų apie PARP inhibitorius duomenys PFS valdiavimui olaparibo atveju nėra pakankami. Taip pat dėl to, jog į tyrimus nėra įtraukti PARP inhibitoriai, Pareiškejo teiginys „procentinis PFS arba nekeičia PPS arba veda prie labai menko PPS procentinio pokyčio“ remiantis [3] ir [4] šaltiniais nėra pakankamai pagrįstas olaparibo atveju.

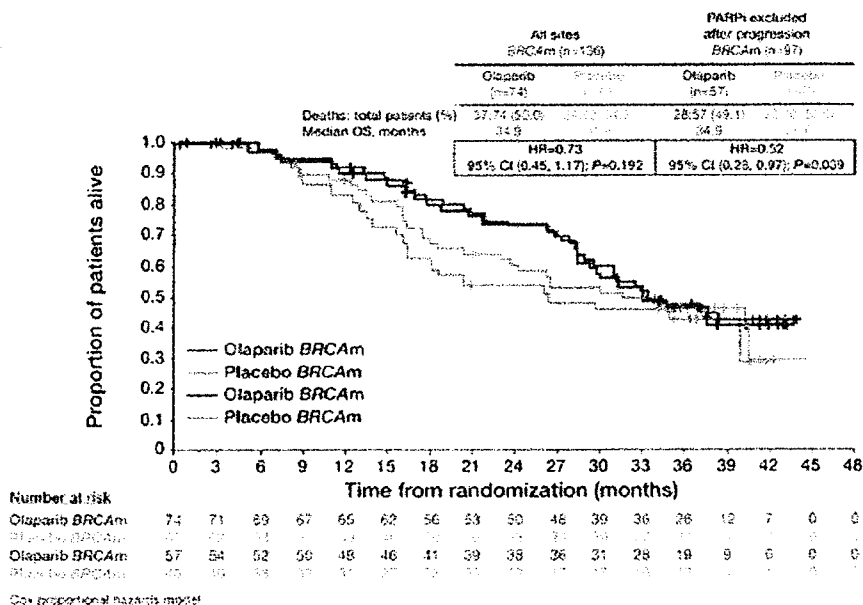
Šaltinyje [5] pateikiami papildomi SOLO1 tyrimo duomenys. Anksčiau pateikti duomenys PFS analizės atlikimo metu, kurių BI duomenų branda buvo nepakankama (branda 21%) ir BI mediana nebuvo pasiekta nei vienoje iš tyrimo grupių. Klinikiniame tyrime SOLO1 perėjimai tarp grupių nebuvo numatyti, bet pacientai galėjo gauti gydymą PARP inhibitoriais ne tyrimo metu ir toks gydymas buvo fiksuotas. Iš viso 37,4% (49/131) pacientų placebo grupėje ir 7,7% (20/260) pacientų olaparibo grupėje gavo sekančią terapiją PARP inhibitoriais. Tarnyba sutinka su teiginiu, kad disbalansas tarp pacientų gavusių sekančias terapijas PARP inhibitoriais potencialiai galėjo sumažinti BI skirtumą tarp grupių, tačiau nemano, jog tai yra pakankamai svarus argumentas olaparibo pranašumui įrodyti.

Pateikti olaparibo lyginimo su placebo duomenys po 3 metų nuo tyrimo pradžios vertinant tarpines vertinamąsias baigtis (duomenų branda 31%): PFS2 ir TSST, šio vertinimo metu BI išgyvenamumo medianos nebuvo pasiektos nei vienoje tyrimo grupėje. Pacienčių be PFS2 įvykių dalis po 3 metų buvo 75% olaparibo grupėje ir 60% placebo grupėje (RS antram ligos progresavimui ar mirčiai 0,50; 95% PI 0,35-0,72; $P < 0,001$). PFS2 mediana placebo grupėje buvo 41,9 mėn. Kaplan-Meier metodu apskaičiuotas 3 metų išgyvenamumo dažnis be antros sekančios terapijos buvo 74% olaparibo grupėje ir 56% placebo grupėje (RS 0,45; 95% PI 0,32-0,63). Tačiau šių duomenų vertinimo metu BI išgyvenamumo duomenys tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė: olaparibo grupėje buvo nustatytos 52 mirtys (20,6%), placebo grupėje 26 (20,0%) (RS 0,95, $p = 0,89$). Tarnyba atkreipia dėmesį, jog pateiktų tarpinių vertinamųjų baigčių duomenys nėra validuoti, be to mirčių dažniai abiejose grupėse statistiškai reikšmingai nesiskiria.

Šaltiniuose [6], [7], [8] ir [10] pateikti antros fazės klinikinio tyrimo 19 ilgalaikio stebėjimo duomenys (klinikinio tyrimo numeris NCT00753545). Vertinant papildomuose dokumentuose pateiktus galutinius tyrimo duomenis (duomenų branda 79%), stebėtas olaparibo pranašumas vertinant BI lyginant su placebo (RS 0.73, 95% PI 0.55–0.95; nominalinė p reikšmė = 0.02138), tačiau rezultatai nėra statistiškai reikšmingi pagal iš anksto nustatytą statistinio reikšmingumo ribą ($p < 0,0095$).



Šaltinyje [6] pateikiama klinikinio tyrimo 19 post hoc analizė vertinanti galimą PARP inhibitorių vartojimo sekančių terapijų metu poveikį bendro išgyvenamumo duomenims tarp pacienčių turinčių BRCAm mutaciją. Į post hoc analizę įtrauktos tik tos pacientės, kurioms buvo nustatyta BRCAm mutacija (įtraukta 136 iš visų 265 tyrime 19 dalyvavusių pacienčių). Vertinant analizės rezultatus, nustatytas panašus BI skirtumas tarp olaparibo ir placebo grupių (RS 0,73, 95% PI 0,45-1,17, p=0,192) kaip ir vertinant visas į tyrimą 19 įtrauktas pacientes. Tačiau analizės metu iš abiejų grupių pašalinus pacientes, kurios sekančių terapijų metu gavo PARP inhibitorius gautas didesnis BI skirtumas tarp olaparibo ir placebo grupių (RS 0,52, 95% PI 0,28-0,97, p = 0,039). Šie duomenys pagrindžia pareiškėjo argumentaciją apie tai, kad PARP inhibitorių vartojimo sekančių terapijų metu disbalansas tarp olaparibo bei placebo grupių potencialiai galėjo lemti sumažėjusį BI skirtumą tarp grupių. Tačiau Tarnyba atkreipia dėmesį į tai, kad ši analizė buvo post hoc, todėl yra abejotina, ar statistinė galia buvo pakankama analizės rezultatams įrodyti. Be to, į analizę buvo įtrauktas tik BRCAm mutaciją turėjusios, o ne visos tyrime 19 dalyvavusios pacientės.



Šaltiniuose [2], [9] ir [11] pateikiamos NICE bei Europos vaistų agentūros gairės, kurios terapinės vertės nustatymo procese nėra vertinamos.

Šaltinyje [12] nėra papildomos informacijos apie terapinę olaparibo naudą, todėl šaltinis nėra vertinamas olaparibo terapinės vertės nustatymo procese.

Išvada: Papildomai pateikti duomenys pridėtinei terapinei naudai įrodyti skiriant olaparibą kiaušidžių bei kiaušintakio vėžio gydymui vertinami kaip nepakankami. Vertinant tarpines vertinamasias baigtis (PFS2 ir TSST) stebėtas olaparibo pranašumas prieš placebo, tačiau nėra pateikta pakankamai įrodymų šių tarpinių vertinamųjų baigčių validacijai, todėl šios baigtys išlieka pakaitinės. Pateikto antros fazės klinikinio tyrimo 19 ilgalaikio stebėjimo BI rezultatų skirtumas tarp olaparibo ir placebo grupių nėra statistiškai reikšmingas, o klinikinio tyrimo SOLO1 rezultatai BI skirtumui įvertinti nėra pakankami. PARP inhibitorių vartojimo disbalansas olaparibo ir placebo grupėse sekančių terapijų metu nėra pakankamai svarus įrodymas olaparibo pridėtinės vertės įrodymui. Atsižvelgiant į naujų veiksmingumo rezultatų trūkumus, terapinė vertė išlieka nepakitusi (10 balų).

Viršininkas



Gytis Andrulionis