

Sveikatos apsaugos ministerijoje
G A U T A
2017-08-28 m. mėn. d.
Nr. 14832



**VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS**

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos
priemonių kompensavimo komisijai

2017-08-28 Nr. (14832) AK-2119
2017-03-13 Nr. (12.10.3-25)10-2166

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO
TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

LARTRUVO (olaratumabas), koncentratas infuziniam tirpalui, 10 mg/ml (500 mg/50 ml, 190 mg/19 ml).

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Olaratumabas skirtas vartoti kartu su doksorubicinu išplitusiai minkštųjų audinių sarkomai gydyti suaugusiems doksorubicinu negydytiems pacientams, kuriems neįmanoma atlikti chirurginę operaciją ar skirti spindulinį gydymą.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Minkštųjų audinių sarkomos (C47-C49).

Komentaras: neaišku, kodėl nurodyti šie TLK kodai. Šie kodai nurodo tik kai kurias piktybinių navikų, kurie gali būti ir ne minkštųjų audinių sarkoma, lokalizacijas. Taip pat neaišku, ar visos galimos minkštųjų audinių sarkomų lokalizacijos yra įtrauktos.

1.4. Siūlomi apribojimai

Nesiūloma

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Farmakoterapinė grupė

Priešnavikiniai vaistiniai preparatai, monokloniniai antikūnai. ATC kodas – L01XC27.

Veikimo mechanizmas

Olaratumabas yra trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus alfa (angl., the platelet derived growth factor receptor- α [PDGFR- α]), kurį išreiškia naviko ir stromos ląstelės, antagonistas. Olaratumabas yra taikinį veikiantis rekombinacinis G 1 poklasio vien tik žmogaus imunoglobulino (IgG1) monokloninis antikūnas, kuris specifiskai prisijungdamas prie PDGFR- α , neleidžia prie jo prisijungti PDGF AA, PDGF BB ir PDGF CC bei aktyvinti receptorių. Dėl to olaratumabas slopina PDGFR- α signalizavimo kelią naviko ir stromos ląstelėse *in vitro*. Be to, nustatyta, kad olaratumabas pertraukia PDGFR- α signalizavimo kelią naviko ląstelėse *in vivo* ir slopina naviko augimą.

Dozavimas

Rekomenduojama olaratumabo dozė yra 15 mg/kg, kuri skiriama infuzijos į veną būdu 1-ąją ir 8-ąją kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną iki tol, kol liga pradeda progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Olaratumabas vartojamas kartu su doksorubicinu iki 8 gydymo ciklų, o vėliau tiems pacientams, kurių liga neprogresuoja, skiriama olaratumabo monoterapija. Doksorubicinas leidžiamas kiekvieno ciklo 1-ąją parą po olaratumabo infuzijos.

2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 □
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 □
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 ■
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 □
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 □

2.3. Olaratumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu sarkomai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- *Tap WD, Jones RL, Van Tine BA et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet 2016; 388: 488–97.*

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai						Balų suma
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**	
						Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	

Tap et al (2016)	1		0		1	2
------------------	---	--	---	--	---	---

3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Olaratumabo veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atviro 1b/2 fazės klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo antraciklinais negydyti pacientai, sergantys išplitusia minkštųjų audinių sarkoma, kuriems operacinis arba spindulinis gydymas negalimas, metu.

Į tyrimą buvo įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo histologiniais arba citologiniais tyrimais patvirtinta išplitusi minkštųjų audinių sarkoma ir sveikatos būklė įvertinta 0-2 balais pagal ECOG (angl., *the Eastern Cooperative Oncology Group* – Rytų kooperacinė onkologų grupė) bei kuriems buvo galima nustatyti PDGFRa raišką imunohistocheminiu būdu.

15 pacientų buvo įtraukti į 1b fazės tyrimą ir 133 asmenys į II fazės randomizuotą tyrimą. Pastarieji buvo randomizuoti į dvi grupes: olaratumabo ir doksorubicino (O+D grupė, n=66) ir doksorubicino (D grupė, n=67). 129 tiriamieji iš 133 gavo bent vieną tyrimo vaistų dozę (64 pacientai olaratumabo grupėje ir 65 doksorubicino grupėje). Olaratumabo (15 mg/kg) buvo skiriama 1-ąją ir 8-ąją kiekvieno 21 dienos ciklo dieną, o doksorubicino (75 mg/m²) 1-ąją kiekvieno 21 dienos ciklo dieną iki 8 ciklų (abiejose grupėse). Jei po 8 gydymo ciklų liga neprogresavo, O+D grupės pacientams gydymas olaratumabu buvo tęsiamas iki ligos progresijos.

Norint sumažinti su doksorubicinu susijusį toksinį poveikį širdžiai, abiejų grupių pacientams tyrėjo nuožiūra nuo 5-ojo iki 8-ojo ciklo 1-ąją parą buvo galima vartoti deksrazoksaną (dozuojamą santykiu 10:1 paskirtai doksorubicino dozei). Visi pacientai, kurie vartojo doksorubiciną ilgiau kaip 4 ciklus, vartojo deksrazoksaną.

Pagrindinė 1b fazės tyrimo vertinamoji baigtis buvo saugumas, pagrindinė II fazės tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas be ligos progresijos (PFS). Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenimas (OS) ir objektyvaus atsako dažnis (ORR).

1b fazės tyrimo tikslas buvo įvertinti saugumą atsižvelgiant į dozę nedidelėje pacientų grupėje.

Olaratumabo veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas II fazės tyrimo metu. II fazės tyrimo duomenimis, PFS mediana (pagal tyrėjo vertinimą) O+D grupėje buvo 6,6 mėnesiai (95% PI 4,1-8,3), o D grupėje – 4,1 mėn. (2,8-5,4) (stratifikuotas rizikos santykis [HR] 0,7; 0,44-1,02, p=0,0615). Šis PFS skirtumas atitiko protokole numatytą patikimumo ribą 0,1999. Bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 26,5 mėn. (20,9-31,7) O+D grupėje ir 14,7 mėn. (9,2-17,1) D grupėje (stratifikuotas HR 0,46, 0,30-0,71, p=0,0003). ORR buvo 18,2% (9,8-29,6) O+D grupėje ir 11,9% (5,3-22,2) D grupėje (p=0,3421).

3.3. Vaistinio preparato saugumas

Pacientams, gydytiems O+D, doksorubicino infuzijų skaičiaus mediana buvo 7, o kumuliacinės dozės mediana – 487,6 mg/m². D grupės pacientams skirtų doksorubicino infuzijų skaičiaus mediana buvo 4, o kumuliacinės doksorubicino dozės mediana – 299,6 mg/m².

31 pacientas iš 64 O+D grupėje ir 17 pacientų iš 64 D grupėje baigė 8 doksorubicino ciklų kursą. Dažniausia gydymo nutraukimo priežastis abiejose grupėse buvo ligos progresija. Dažniausias nepageidaujamas poveikis dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą doksorubicinu buvo sumažėjusi išmetimo frakcija: 3 pacientai O+D grupėje ir 4 pacientai D grupėje. Dažniausia olaratumabo gydymo nutraukimo priežastis – su infuzija susijusi reakcija – 2 pacientai iš 64.

Nepageidaujami reiškiniai, kurie susiję su doksorubicino vartojimu, kurie dažniau pasireiškė O+D grupėje negu D grupėje buvo neutropenija, atitinkamai 37 (58%) ir 23 (35%), mukozitas – 34 (53%) ir 23 (35%), pykinimas – 47 (73%) ir 34 (52%), vėmimas – 47 (73%) ir 34 (52%), viduriavimas – 22 (34%) ir 15 (23%). Su infuzija susijusių reakcijų O+D grupėje buvo 8 (13%), o D grupėje nė vienos. Su gydymu susijusių 3 ar aukštesnio laipsnio nepageidaujamų reiškinių daugiau buvo O+D grupėje negu D grupėje: nuovargis (6 [9%] ir 2 [3%]), neutropenija (34 [54%] ir 21 [32%]), nors febrilios

neutropenijos dažnis buvo panašus. O+D grupėje dažniau stebėtas kaulų ir raumenų skausmas – 60% lyginant su 20% D grupėje, 3 ir didesnio laipsnio – 7,8% ir 1.5%.

Komentaras: Vaistas yra įregistruotas su sąlyga, kad bus atlikti tyrimai, toliau vertinantis olaratumabo ir doksorubicino derinio efektyvumą ir saugumą pacientams su išplitusia minkštųjų audinių sarkoma, įskaitant ir retus potipius: III fazės tyrimas (rezultatai turi būti pateikti iki 2020-01-31 bei poregistracinis stebėjimo tyrimas.

3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 <input checked="" type="checkbox"/> (-1) ¹
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 <input type="checkbox"/>
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 <input type="checkbox"/>

*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

**Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

***Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

¹ Olaratumabo ir doksorubicino derinys sukelia daugiau reikšmingų nepageidaujamų poveikių, negu vienas doksorubicinas. Be to, vaisto efektyvumas ir saugumas nėra galutinai ištirtas – vaistas įregistruotas su sąlyga, kad bus atliktas tolesnis efektyvumo ir saugumo stebėjimo tyrimas.

4. Išvada

Terapinė vertė balais – 10 balų (4+7-1)

Olaratumabas yra trombocitų kilmės augimo faktoriaus receptoriaus alfa (PDGFR- α), kurį išreiškia naviko ir stromos ląstelės, antagonistas. Olaratumabas yra nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu minkštųjų audinių sarkomai, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami, gydyti.

II fazės klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad, statistiškai patikimai prailgina išgyvenamumo ligai neprogresuojant medianą 2,1 mėn. lyginant su vienu doksorubicinu (6,6 mėn. lyginant su 4,5 mėn.), tačiau duomenų lyginant šio derinio efektyvumą su kitais doksorubicino deriniais nėra. Vadovaujantis literatūros duomenimis doxorubicinas derinyje su ifosfamidu prailgina išgyvenamumą ligai neprogresuojant 2,8 mėn. (7,4 mėn. vs 4,6 mėn.) (*Lancet Oncol*, 2014; 15(4):415-23 (ISSN: 1474-5488)).

Šio tyrimo metu taip pat nustatyta, kad pacientų olaratumabas derinyje su doksorubicinu bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 11,8 mėn. ilgesnė negu pacientų, gydytų vienu doksorubicinu. (26,5 mėn. vs 14,7 mėn. $p=0,0003$).

Tačiau olaratumabas derinyje su doksorubicinu sukėlė daugiau reikšmingų, įskaitant ir 3 bei aukštesnio laipsnio, nepageidaujamų reiškinių.

Taip pat būtina pažymėti, kad olaratumabui yra suteiktas orfaninio vaisto statusas ir jis įregistruotas su sąlyga (angl. *conditional approval*), kad bus atlikti jo veiksmingumą ir saugumą patvirtinantys tyrimai.

Taryba taip pat primena, kad tyrimo metu visi pacientai, kurie vartojo doksorubiciną ilgiau kaip 4 ciklus, vartojo deksrazoksaną, kuris Lietuvoje nekompensuojamas. Olaratumabo ir deksametazono derinio efektyvumas ir saugumas be deksrazoksano netirtas.

Taryba taip pat atkreipia dėmesį į siūlomos kompensuoti ligos TLK kodus. Nurodyti kodai nusako tik kai kurias piktybinių navikų, kurie gali būti ir kitokie negu minkštųjų audinių sarkoma, lokalizacijas. Taip pat neaišku, ar visos galimos minkštųjų audinių sarkomų lokalizacijos yra įtrauktos.

Viršininkas



Gintautas Barcys

