



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2018-09-19

2018-07-24

Nr. (118) AR -
2.17.111
Nr. (1.2.10.4-
253)10-5625

**DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIAM PREPARATUI LARTRUVO
(OLARATUMABAS)**

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo kompensavimo komisijos (toliau – Komisija) prašymą iš naujo įvertinti olaratumabo (Lartruvo) terapinę vertę atsižvelgiant į Lietuvos Onkologų chemoterapeutų draugijos pateiktą papildomą medžiagą dėl preparato terapinės naudos.

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

2017 m. rugpjūčio mėn. įvertinus pateiktą paraišką, nustatyta olaratumabo terapinė vertė buvo 10 balų (4+7-1). Terapinės naudos vertinimui buvo pateikti atviro 1b/2 fazės klinikinio tyrimo rezultatai. Pirminio vertinimo protokolo išvada: II fazės klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad, olaratumabo ir doksorubicino derinys statistiškai patikimai 2,1 mėn. prailgino išgyvenamumo ligai neprogresuojant medianą lyginant doksorubicino monoterapija (atitinkamai 6,6 mėn. ir 4,5 mėn.). Duomenų lyginant šio derinio efektyvumą su kitais doksorubicino deriniais nėra. Vadovaujantis literatūros duomenimis doksorubicinas derinyje su ifosfamidu prailgina išgyvenamumą ligai neprogresuojant 2,8 mėn. (atitinkamai 7,4 mėn. ir 4,6 mėn.) [*Lancet Oncol.*, 2014; 15(4):415-23]. Šio tyrimo metu taip pat nustatyta, kad olaratumabo ir doksorubicino derinį vartojusių pacientų bendrojo išgyvenamumo, mediana buvo 11,8 mėn. ilgesnė negu pacientų, gydytų vienu doksorubicinu. (atitinkamai 26,5 mėn. ir 14,7 mėn., $p=0,0003$). Tačiau olaratumabas derinyje su doksorubicinu sukėlė daugiau reikšmingų, įskaitant ir 3 bei aukštesnio laipsnio, nepageidaujamų reiškinių. Dėl šios priežasties terapinė vertė buvo sumažinta 1 balu.

Tarnyba 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.

Pareiškėjas nesutiko su tokiu vertinimu ir 2017 m. spalio mėn. pateikė raštą bei papildomos medžiagos. Pareiškėjo teigimu, balas dėl saugumo neturėtų būti sumažintas bei terapinė nauda turėtų būti vertinama 10 balų – vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu. Tačiau naujų duomenų ar klinikinių tyrimų Pareiškėjas nepateikė. Dvigubai aklo III fazės placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo (ANNOUNCE) rezultatų laukiama 2019 metais. Olaratumabo terapinė vertė po pakartotinio vertinimo liko nepakitusi.

Lietuvos Onkologų chemoterapeutų draugija (toliau – Draugija) 2018 m. liepos mėn. pateikė raštą, kuriuo išdėstė savo nuomonę dėl *Lartruvo* pirminio vertinimo išvados bei papildomai pateikė medžiagos:

1. Lietuvos Onkologų chemoterapeutų draugijos 2018 m. gegužės 21 d. raštą „Dėl vaistinių preparatų *Ramucirumabum* (*Cyramza*) ir *Olaratumabum* (*Lartruvo*) kompensavimo“, 5 lapai.
2. ESMO minkštųjų audinių gydymo gairės, 9 lapai.

Tarnybos nuomone, Draugija naujų duomenų, apie vaisto efektyvumą ir saugumą nepateikė. Tačiau įvertinus tai, jog olaratumabo ir doxorubicino derinys yra pirmo pasirinkimo gydymas pacientams, kuriems yra išplitusi ar metastazavusi minkštųjų audinių sarkoma, kai intervencinis gydymas negalimas. Vertinimui pateikame II fazės tyrimo metu nustatyta, kad šis derinys reikšmingai pailgina bendrąjį išgyvenamumą lyginant su doksorubicino monoterapija. Nors derinys sukelia daugiau nepageidaujamų reiškinių, įskaitant ir sunkių, tačiau šie reiškiniai gali būti valdomi įprastinėmis rizikos mažinimo priemonėmis. Tarnyba, įvertinusi vaisto efektyvumą ir klinikinį poreikį, sutinka, kad nepageidaujami poveikiai gali būti valdomi įprastinėmis priemonėmis, ir kad jie minimaliai įtakoja vaisto terapinę naudą, bei terapinę naudą įvertina 7 balais. Terapinė vertė – 11 balų.

Tačiau, Tarnybos nuomone, dėl nebrandžių efektyvumo ir saugumo duomenų, reikėtų stebėti vaisto efektyvumą ir saugumą, bei įvertinti šių reakcijų įtaką gydymo kaštams.

Šiuo metu toliau tęsiamas III fazės tyrimas, kurio rezultatų tikimasi 2019 metais. Tarnyba rekomenduoja pakartotinai nustatyti vaisto terapinę naudą, kai bus gauti III fazės tyrimo rezultatai.

Lentelėje žemiau pateikiami kitų šalių HTA agentūrų sprendimai:

CADTH (Kanada)	<p>pERC conditionally recommends the reimbursement of olaratumab (<i>Lartruvo</i>) plus doxorubicin (<i>Olara+DOX</i>) for patients with advanced soft tissue sarcoma (STS) not amenable to curative treatment with radiotherapy or surgery and for whom treatment with an anthracycline-containing regimen is appropriate only if the following conditions are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cost-effectiveness being improved to an acceptable level • time-limited reimbursement until more robust clinical data are made available for a future reassessment. <p>If the aforementioned conditions cannot be met, pERC does not recommend reimbursement of olaratumab. Eligible patients should have a good performance status and treatment should be continued, as a combination with DOX (for up to 8 cycles) or as monotherapy, until disease progression or unacceptable toxicity. pERC made this recommendation because it was satisfied that there may be a net clinical benefit of <i>Olara + DOX</i> based on clinically meaningful improvements in overall survival (OS) and manageable toxicity profile in a patient population with an unmet need.</p> <p>https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_olaratumab_lartruvo_sts_in_rec.pdf</p>
SMC (Škotija)	<p>ADVICE: following a full submission considered under the end of life and ultra-orphan process olaratumab (<i>Lartruvo</i>®) is accepted for restricted use within NHS Scotland.</p> <p>Olaratumab is the first monoclonal antibody to be licensed for the treatment of advanced soft-tissue sarcoma. Clinical experts consulted by SMC considered that</p>

	<p>there is unmet need in this therapeutic area, namely first line treatment of advanced soft-tissue sarcoma in patients who are not amenable to curative treatment with surgery or radiotherapy.</p> <p>The Committee also considered the benefits of olaratumab in the context of the SMC decision modifiers that can be applied when encountering high cost-effectiveness ratios and agreed that the criterion for a substantial improvement in life expectancy in the patient population targeted in the submission was satisfied. In addition, as olaratumab is an orphan medicine, SMC can accept greater uncertainty in the economic case. After considering all the available evidence, the output from the PACE process, and after application of the appropriate SMC modifiers, the Committee accepted olaratumab for restricted use in NHS Scotland.</p> <p>https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/olaratumab-lartruvo-fullsubmission-127317/</p>
HAS (Prancūzija)	<p>Pending the results of the ongoing phase III study, the SMR of LARTRUVO, in combination with doxorubicin, then continued as monotherapy is insufficient to justify a support by national solidarity in the indication of the AMM taking into account in particular:</p> <ul style="list-style-type: none"> • data from a single proof of concept study, • the existence of medicinal alternatives to this line of treatment, in particular doxorubicin alone or in combination, • no place in the therapeutic strategy for the treatment of advanced soft tissue sarcomas in adults ineligible for curative treatment by surgery or radiotherapy and not pretreated with doxorubicin. <p>https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1455081/en/home-page?portal=r_1455081</p>
NICE (Jungtinė Karalystė)	<p>Olaratumab, in combination with doxorubicin, is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for advanced soft tissue sarcoma in adults, only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> - they have not had any previous systemic chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma - they cannot have curative treatment with surgery or their disease does not respond to radiotherapy - the conditions in the managed access agreement for olaratumab are followed. <p>Olaratumab plus doxorubicin met NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life. The criteria are that life expectancy for people with the condition should be less than \square 24 months and that the treatment should extend life by more than 3 months.</p> <p>More long-term data would reduce uncertainty in the clinical effectiveness of olaratumab plus doxorubicin and allow a more certain cost effectiveness estimate. The ongoing ANNOUNCE trial is expected to address the uncertainty in the data. Olaratumab is therefore recommended for use within the Cancer Drugs Fund while further data are collected.</p> <p>The clinical experts agreed with the company's proposal that olaratumab in combination with doxorubicin is likely to replace doxorubicin alone as first-line treatment for people who have not had any previous systemic chemotherapy for</p>

	<p>advanced soft tissue sarcoma and cannot have curative treatment with surgery, or their disease does not respond to radiotherapy.</p> <p>Olaratumab plus doxorubicin was associated with an overall survival gain of 11.8 months compared with doxorubicin alone in JGDG, and concluded that it met the extension-to-life criterion.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta465/resources/olaratumab-in-combination-with-doxorubicin-for-treating-advanced-soft-tissue-sarcoma-pdf-82604907236293</p>
TLV (Švedija)	<p>The efficacy and safety of Lartruvo in combination with doxorubicin has been evaluated in a randomized open-phase 2 study in comparison with doxorubicin as monotherapy. In the study, Lartruvo, in combination with doxorubicin, produced a statistically significant improvement in survival compared to doxorubicin only, 26.5 months in the median versus 14.7 months in the median, with a risk ratio of 0.46. An improved progression-free survival in the median was given by Lartruvo in combination with doxorubicin, 6.6 months, compared to 4.1 month for the control arm, with a hazard ratio of 0.67.</p> <p>The uncertainty in the results is medium and mainly focuses on the long-term effects of Lartruvo treatment and the benefits that the company uses for the various health conditions in the health-economic model.</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the TLV's basic scenario, the cost per won QALY for Lartruvo in combination with doxorubicin is estimated at 940,000 kronor compared to doxorubicin monotherapy. • In TLV's basic scenario, the cost per won QALY for Lartruvo in combination with doxorubicin is estimated at 830,000 kronor compared to doxorubicin in combination with ifosfamide. <p>https://tlv.se/ovriga-sidor/sok.html?query=olaratumab&submitButton=S%C3%B6k</p>
iQwig (Vokietija)	<p>Orfaninis vaistas, terapinė vertė nevertinama.</p> <p>https://www.iqwig.de/</p>

Viršininkas



Gintautas Barcys

