



**MINISTERUL SĂNĂȚII**  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI**  
**SI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, sector 1, 011478 București  
Tel: +4021-317.11.15  
Fax: +4021-316.34.97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

---

## **RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE**

**DCI: OLARATUMAB**

**INDICAȚIA: în combinație cu doxorubicină pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi în stadii avansate care nu sunt eligibili pentru tratamentul curativ prin intervenție chirurgicală sau radioterapie și care nu au fost tratați anterior cu doxorubicină**

Data depunerii dosarului	11.12.2017
Numărul dosarului	34972

**PUNCTAJ: 80**





## 1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Olaratumab

1.2. DC: Lartruvo 10 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3 Cod ATC: L01XC27

1.4. Data eliberării APP: 9 noiembrie 2016

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrația	10 mg/ml
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 2 flacoane de 19 ml ce conțin 190 mg olaratumab

1.8. Pret (lei)- listat in CaNaMed noiembrie 2017

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>ambalaj</u>	5346.78
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe <u>unitatea terapeutică</u>	2673.39



1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Lartruvo (EMA 28.09.2017)

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Lartruvo este indicat în combinație cu doxorubicină pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi în stadii avansate care nu sunt eligibili pentru tratamentul curativ prin intervenție chirurgicală sau radioterapie și care nu au fost tratați anterior cu doxorubicină.	Doza recomandată de olaratumab este de 15 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile. Doxorubicina se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament, după perfuzia cu Lartruvo.		Nedeterminată	Lartruvo este administrat în combinație cu doxorubicină pentru maxim 8 cicluri de tratament, urmate de administrarea Lartruvo în monoterapie la pacienții care nu prezintă progresia bolii.

**Premedicație**

Tuturor pacienților li se va administra intravenos premedicație cu un antagonist H1 (de exemplu difenhidramină) și dexametazonă (sau medicamente echivalente) cu 30–60 de minute înainte de administrarea olaratumab în zilele 1 și 8 ale ciclului 1 de tratament.

Cu ocazia ciclurilor ulterioare de tratament, premedicația cu un antagonist H1 (de exemplu difenhidramină) trebuie să se administreze intravenos cu 30–60 de minute înainte de fiecare doză de olaratumab. În cazul pacienților care prezintă reacțiilor asociate administrării în perfuzie (de Grad 1 sau 2), se va întrerupe perfuzia și se va administra, după caz, paracetamol, antagonist H1 și dexametazonă (sau medicamente echivalente).

Cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare, se va administra premedicație cu următoarele (sau medicamente echivalente) clorhidrat de difenhidramină (intravenos), paracetamol și dexametazonă. În cazul în care nu este posibilă administrarea intravenoasă a unui antagonist H1, se va administra premedicație alternativă echivalentă (de exemplu clorhidrat de difenhidramină administrat oral cu minim 90 de minute înainte de administrarea perfuziei).

**Grupe speciale de pacienți**

**Vârstnici (> 65 de ani)**

Datele privind pacienții foarte înaintați în vârstă (> 75 ani) sunt foarte limitate. În afara recomandărilor generale, nu sunt necesare alte scăderi ale dozei.

**Insuficiență renală**

Nu s-au efectuat studii cu olaratumab dedicate pacienților cu insuficiență renală. Datele clinice sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele privind tratamentul cu



*olaratumab la pacienții cu insuficiență renală severă (valori calculate ale clearance-ului creatininei < 30 ml/min) sunt inexistente. Nu există recomandări privind scăderea dozelor.*

#### *Insuficiență hepatică*

*Nu s-au efectuat studii cu olaratumab dedicate pacienților cu insuficiență hepatică. PopPK sugerează că nu sunt necesare ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele privind tratamentul cu olaratumab la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt foarte limitate. Datele privind tratamentul pacienților cu insuficiență hepatică severă sunt inexistente.*

#### *Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea olaratumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*

## **2. Generalități privind sarcoamele de țesuturi moi**

Sarcoamele țesuturilor moi (STM) aparțin unui grup heterogen de tumori mezenchimale. În literatura de specialitate sunt descrise peste 50 de subtipuri histologice de STM, fiecare prezentând un tablou clinic distinct, prognostic și răspuns diferit la tratament. Este afectată atât populația adultă cât și populația pediatrică (adolescenți și copii).

STM reprezintă mai puțin de 1% din toate tipurile de neoplasme maligne la adulți. În Europa incidența medie estimată a acestei afecțiuni este cuprinsă între 4-5/100 000/an (Stiller et. al 2013). Se apreciază că vor fi identificate 23,000 de cazuri noi per an în statele membre ale Uniunii Europene (Gatta et al. 2011).

STM se asociază cu o rată crescută de mortalitate și reprezintă aproximativ 2% din decesele cauzate de neoplasme maligne (Burningham et al. 2012, Sharma et al. 2013).

În anul 2013 în România, 4% dintre pacienții adulți cu afecțiuni oncologice au fost diagnosticați cu sarcoame (conform informațiilor depuse de solicitant). Dintre aceștia, 25% (160 de pacienți) au reprezentat pacienți cu STM, în stadiu avansat, inoperabil.

În patogeneza STM, este implicat receptorul  $\alpha$  pentru factorul de creștere derivat din trombocite (PDGFR- $\alpha$ ), care este exprimat de celulele mezenchimale. Activarea acestui receptor determină creșterea tumorală.

STM își pot avea originea oriunde în organism și adesea beneficiază de un tratament multimodal. De aceea, este obligatorie abordarea interdisciplinară a tuturor cazurilor cu implicarea specialiștilor în anatomo-patologie, radiologie, chirurgie, radioterapie, oncologie și oncologie pediatrică, după caz).

Stabilirea diagnosticului și tratamentul trebuie să se realizeze în centre de referință pentru sarcom și/sau în cadrul rețelelor de referință care au o experiență multidisciplinară și care tratează anual un număr semnificativ de pacienți. În practică, se recomandă îndrumarea către aceste centre a tuturor pacienților cu o leziune care ar putea fi sarcomatoasă. Prin urmare, ar putea fi vorba despre toți pacienții cu o masă tumorală profundă a țesuturilor moi cu origine necunoscută, sau cu o leziune superficială a țesuturilor moi, cu diametru > 5 cm.



Examinarea prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) reprezintă principala modalitate imagistică utilizată pentru extremități, pelvis și trunchi. Radiografiile standard pot fi utile pentru excluderea unei tumori osoase, pentru detectarea eroziunilor osoase asociate cu un risc de fractură sau pentru evidențierea calcificărilor.

Tomografia computerizată (CT) are un rol în leziunile calcificate, pentru excluderea unei miozite osificante, precum și în leziunile retroperitoneale, unde are performanțe similare cu examinarea RMN. Ecografia poate fi prima investigație imagistică, dar trebuie să fie urmată de o examinare CT sau RMN.

După evaluări imagistice adecvate, stabilirea diagnosticului se bazează pe prelevarea unor biopsii multiple din leziune. Biopsia poate subestima gradul de malignitate al tumorii. De aceea, atunci când se are în vedere tratamentul preoperator, se pot utiliza tehnici radiologice (inclusiv tomografia cu emisie de pozitroni, PET) alături de examenul anatomopatologic, pentru a oferi clinicianului informații care contribuie la estimarea gradului de malignitate (necroza). Biopsia trebuie să fie efectuată de către un chirurg sau un radiolog, după discuții interdisciplinare adecvate, în cadrul unor centre de referință. Aceasta trebuie planificată astfel încât traseul biptic și cicatricea să poată fi excizate în siguranță în timpul tratamentului chirurgical definitiv (cu excepția sarcoamelor retroperitoneale, SRP).

Diagnosticul histologic trebuie să fie stabilit în conformitate cu clasificarea din anul 2013 a Organizației Mondiale a Sănătății. Este ferm recomandată obținerea unei a doua opinii de la un expert în anatomopatologie în toate cazurile în care diagnosticul inițial a fost stabilit în afara unui centru de referință [Ray-Coquard I et al., 2012].

Gradul de malignitate trebuie să fie precizat în toate cazurile în care acest lucru este posibil cu ajutorul sistemelor disponibile, deoarece acesta are însemnătate prognostică și predictivă. În general este utilizat sistemul de gradare alcătuit de Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), care indică trei grade de malignitate în funcție de gradul de diferențiere, necroză și rata mitozelor [Trojani M et al., 1984].

Atunci când este posibil, rata mitozelor trebuie să fie raportată independent. Trebuie să se facă eforturi pentru ca numărul raportat al mitozelor să reflecte situația reală. Stabilirea gradului nu poate fi făcută după administrarea tratamentului medical preoperatoriu, deoarece acesta induce modificări majore la nivelul țesutului tumoral (Tabelul 1).





**Tabelul 1. Criteriile de stabilire a gradelor histologice, elaborate de Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer**

Diferențierea tumorii	Necroză	Număr de mitoze (n/10 câmpuri microscopice de putere mare)
1: Bună	0: Absent	1: $n < 10$
2: Moderată	1: $< 50\%$	2: 10-19
3: Slabă	2: $\geq 50\%$	3: $n \geq 20$

Suma scorurilor obținute pentru cele trei criterii stabilește gradul de malignitate.

Grad 1: 2, 3; Grad 2: 4, 5; Grad 3: 6, 7, 8. Reprodus după [4] cu permisiunea John Wiley & Sons, Inc.

Localizarea tumorii trebuie să fie înregistrată cu precizie. De asemenea, trebuie să se noteze dimensiunea tumorii și profunzimea acesteia (în funcție de fascia superficială), deoarece aceste date au valoare prognostică, alături de gradul de malignitate.

Prognosticul în ceea ce privește supraviețuirea depinde de mai mulți factori, inclusiv de prezența necrozei și hemoragiei neinduse de tratament și de heterogenitatea modificărilor apărute în urma tratamentului. Se recomandă evaluarea multidisciplinară, care să includă opinia anatomo-patologului și a radiologului.

Diagnosticul anatomo-patologic se bazează pe aspectul morfologic și imunohistochimic.

Trebuie să fie completat de anatomo-patologia moleculară, în special atunci când:

- Diagnosticul histologic specific este îndoielnic;
- Modul de prezentare clinică și anatomo-patologică este neobișnuit;
- Poate avea o relevanță prognostică/predictivă.

Clasificările de stadializare disponibile au relevanță limitată. Sistemul de stadializare elaborat de American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ International Union against Cancer accentuează importanța gradului de malignitate al sarcomului [Edge SB et al., 2010].

Rata de supraviețuire la 5 ani depinde de stadiul tumoral și este estimată de regulă la 15%-90% (Howlander et al. 2014; Gatta et al. 2011; ESMO 2014; NCI 2014). Timpul mediu de supraviețuire la pacienții cu boală metastatică a fost apreciat la 11-15 luni.

Pacienții aflați în stadiile precoce ale bolii nu prezintă în general simptome. Primele simptome apar când se produce creșterea tumorală ce determină inflamație și durere.

Tratamentul standard pentru toți pacienții cu STM localizat, este cel chirurgical. În puține cazuri acesta este curativ. Intervenția chirurgicală standard constă într-o excizie largă cu margini negative (R0). Aceasta presupune îndepărtarea tumorii alături de o bordură de țesut normal din jurul acesteia [III, A].

Pragul dincolo de care marginea minimă evaluată pe țesutul fixat poate fi considerată adecvată poate depinde de mai mulți factori, inclusiv de subtipul histologic, de terapiile preoperatorii și de prezența barierelor anatomice rezistente, cum sunt fasciile musculare, periostul și epinervul.



Radioterapia nu se administrează dacă s-a realizat o rezecție compartimentală autentică a unei tumori limitată la compartiment [IV, A].

Excizia largă este urmată de radioterapie, aceasta fiind tratamentul standard pentru leziunile de grad înalt (G2-3) și cu profunzime > 5 cm [II, B] [Yang JC et al. 1998; Beane JD et al. 2014; Pisters PW et al. 1996]. Se pot face excepții de la această regulă după discuții multidisciplinare care vor lua în considerare variabile multiple [Cahlon O et al., 2012].

Leziunile cu grad înalt și profunde, cu dimensiuni < 5 cm, sunt tratate tot chirurgical și prin radioterapie, în lipsa unui consens între centrele de referință, excepțiile fiind discutate în cadrul unor echipe multidisciplinare [IV, A]. Radioterapia este asociată în cazuri selecționate de STM cu grad înalt sau redus, superficiale, cu dimensiuni > 5 cm sau în tumorile cu grad redus, profunde, < 5 cm [II, B].

În cazul STM cu grad redus, profunde, cu dimensiuni > 5 cm, utilizarea radioterapiei trebuie să fie discutată în manieră multidisciplinară, punându-se în balanță localizarea anatomică și sechelele anticipate cu agresivitatea tipului histologic tumoral.

Controlul local al bolii și supraviețuirea nu sunt influențate de momentul administrării radioterapiei, spre deosebire de complicațiile precoce și tardive. Dacă se anticipează că plaga operatorie va avea complicații severe, cea mai bună opțiune ar putea fi reprezentată de intervenția chirurgicală urmată de radioterapie adjuvantă.

Dacă se anticipează că plaga operatorie va avea complicații ce pot fi controlate, se poate lua în considerare radioterapia neoadjuvantă, posibil în asociere cu chimioterapie [O'Sullivan B et al., 2002], urmată de tratamentul chirurgical. În plus, datorită tehnicilor moderne de radioterapie, cum sunt radioterapia ghidată imagistic și radioterapia cu intensitate modulată, incidența anticipată a complicațiilor actului operator este mai redusă decât cea publicată în trecut.

Cel mai important avantaj al radioterapiei preoperatorii este rata mai redusă a morbidității tardive (fibroză, fracturi osoase etc.) observată după o monitorizare pe termen lung, care se reflectă într-un rezultat funcțional mai bun și în creșterea calității vieții.

Intervențiile chirurgicale mutilante pot fi tratamentul de elecție în unele cazuri. Opțiunile de tratament cu păstrarea membrului pot fi discutate cu pacientul și includ chimioterapia și/sau radioterapia [III, A], sau perfuzia izolată a factorului de necroză tumorală-alfa + melfalan la nivelul unui membru în condiții de hipertermie [III, A], dacă tumora este situată la o extremitate, sau hipertermia regională asociată cu chimioterapie [I, B] [Issels RD et al., 2010].

Se poate recurge la aceste opțiuni și pentru tumorile nerezecabile, adică în cazul bolii avansate la nivel local. Metastazele de la nivelul ganglionilor limfatici regionali trebuie diferențiate de metastazele de la nivelul țesuturilor moi care afectează și ganglioni limfatici. Acestea sunt rare și constituie un factor de prognostic nefavorabil în STM. De aceea, se consideră că pentru acești pacienți este necesară planificarea unui tratament mai agresiv, deși lipsesc dovezile formale care să demonstreze că această abordare îmbunătățește rezultatele clinice.

Intervenția chirurgicală prin excizie largă (se realizează operații mutilante în mod excepțional, din cauza prognosticului acestor pacienți) poate fi asociată cu radioterapie adjuvantă și chimioterapie adjuvantă pentru tipurile histologice sensibile, ca tratament standard al acestor prezentări [IV, B]. Chimioterapia poate fi administrată preoperatoriu, cel puțin parțial.



Data fiind lipsa datelor publicate în privința radioterapiei adjuvante după disecțiile ganglionare în STM regional metastatic, recomandarea acestui tratament ar trebui probabil să fie rezervată pentru pacienții cu un număr relativ mare de ganglioni limfatici cu afectare tumorală și/sau cu diseminare extraganglionară în absența metastazelor hematogene. Trebuie să se pună în balanță un mai bun control local cu fenomenele de toxicitate (în special limfedemul periferic). Aceste modalități terapeutice adăugate la intervenția chirurgicală nu trebuie să fie considerate cu adevărat „adjuvante”, boala fiind probabil una sistemică.

Nu există un consens în privința rolului actual al chimioterapiei adjuvante. Rezultatele studiilor sunt contradictorii, în prezența rezultatelor negative observate în studiile cu cele mai mari dimensiuni, deși sunt disponibile date din studii mai mici conform cărora chimioterapia adjuvantă ar putea ameliora, sau cel puțin întârzia, recidivele la distanță și locale la pacienții cu risc înalt [Woll PJ et al., 2012; Frustaci S et al., 2001].

Abordarea standard a recidivelor locale este similară cu cea a bolii locale primare, cu excepția unei utilizări mai frecvente a radioterapiei preoperatorii sau postoperatorii și/ sau a chimioterapiei, dacă acestea nu au fost administrate în trecut.

Chimioterapia standard se bazează pe antraciline (doxorubicina) pentru tratamentul de linia întâi [I, A]. Nu s-a demonstrat în mod formal că tratamentul citotoxic cu agenți multipli este superior față de monochimioterapie, reprezentată de doxorubicină, în privința supraviețuirii globale (SG). Totuși, se poate anticipa o rată superioară de răspuns, în special pentru mai multe tipuri histologice sensibile la tratament, dacă se iau în considerare rezultatele mai multor studii clinice randomizate (dar nu ale tuturor) [Antman K et al., 1993; Judson I et al., 2014]. De aceea, se consideră că terapia citotoxică cu agenți multipli, cu antraciline în doze corespunzătoare plus ifosfamidă, poate reprezenta tratamentul de elecție, în special dacă răspunsul tumoral poate furniza un avantaj și statusul de performanță al pacientului este bun.

Regimul alcătuit din doxorubicină plus dacarbazină reprezintă una dintre opțiunile pentru chimioterapia de linia întâi cu agenți multipli utilizată pentru tratamentul leiomiiosarcomului, deoarece activitatea ifosfamidei este mult mai puțin convingătoare în această indicație pe baza dovezilor retrospective disponibile [Lorigan P et al., 2007] [V, B].

Imatinib reprezintă terapia medicală standard pentru puținii pacienți cu dermatofibrosarcom protuberans care nu pot fi tratați prin intervenții chirurgicale nemutilante sau în prezența metastazelor care necesită terapie medicală [Rutkowski P et al., 2010; Stacchiotti S, et al., 2011] [III, A].

După eșecul chimioterapiei pe bază de antraciline sau dacă utilizarea acesteia este imposibilă, pot fi aplicate următoarele criterii, deși lipsesc dovezile cu nivel înalt de evidență:

- pacienții care au primit deja chimioterapie pot fi tratați cu ifosfamidă, dacă nu au suferit progresia bolii în timp ce au primit acest medicament în trecut. Dozele mari de ifosfamidă (în jur de 14 g/m<sup>2</sup>) pot reprezenta o variantă și pentru pacienții care au primit deja ifosfamidă în doze standard [Le Cesne A, et al., 1995; Martin-Liberal J et al. 2013] [IV, C].





● Trabectedina este o variantă de linia a doua [II, B] și este aprobată în UE pentru tratamentul STM avansate, tratat anterior. Și-a demonstrat eficacitatea în leiomiosarcom și liposarcom [Demetri GD, et al., 2009]. În liposarcomul mixoid a fost descrisă o activitate antitumorală accentuată. Beneficiul clinic oferit de trabectedină a fost demonstrat și pentru alte tipuri histologice.

● Un studiu clinic a demonstrat că regimul alcătuit din gemcitabină + docetaxel este mai eficace decât gemcitabina în monoterapie ca tratament de linia a doua, în special pentru leiomiosarcom și sarcomul pleiomorf nediferențiat, dar datele sunt contradictorii și toxicitățile sunt diferite [Maki RG et al. 2007] [II, C]. S-a demonstrat că gemcitabina are activitate antitumorală în leiomiosarcom chiar dacă este administrată în monoterapie.

● Dacarbazina are o oarecare activitate ca terapie de linia a doua (mai ales în leiomiosarcom și în tumorile fibroase solitare). Rezultatele unui studiu clinic randomizat au demonstrat că asocierea dintre dacarbazină și gemcitabină ameliorează SG și SFP (supraviețuirea fără progresia bolii) în comparație cu dacarbazina [García-Del-Muro X et al., 2011] [II, B].

● Un studiu clinic randomizat a demonstrat prelungirea SFP în medie cu 3 luni atunci când pazopanib a fost administrat până la progresia bolii la pacienți diagnosticați cu STM avansat, tratat anterior (exclusiv liposarcoame) [van der Graaf WT et al. 2012]. Astfel, acest agent reprezintă o variantă pentru STM non adipogene [I, B].

Utilizarea exclusivă a celei mai bune terapii de susținere reprezintă o variantă pentru pacienții diagnosticați cu stadii avansate de STM care au fost tratați în trecut, în special dacă terapiile din următoarele linii au fost deja folosite la acest pacient. Se recomandă utilizarea radioterapiei în scop paliativ în toate cazurile, în conformitate cu nevoile clinice ale pacientului (de exemplu leziuni osoase cu risc de fractură etc.).

În general, pacienții cu boală avansată care au fost tratați în trecut sunt candidați pentru înscrierea în studii clinice.

În privința monitorizării optime de rutină a pacienților cu boală localizată tratați chirurgical nu există multe date publicate. Gradul de malignitate influențează probabilitatea și viteza de apariție a recidivelor. Evaluarea riscului pe baza gradului tumoral, a dimensiunilor tumorale și a localizării tumorale contribuie, astfel, la selecționarea unui protocol de monitorizare.

Pacienții cu risc înalt suferă în general recidive în primii 2-3 ani, în timp ce pacienții cu risc redus pot recidiva mai târziu, deși probabilitatea este mai redusă. Recidivele apar cel mai frecvent la nivel pulmonar. Identificarea precoce a recidivelor locale sau metastatice de la nivel pulmonar poate avea consecințe asupra prognosticului, iar metastazele pulmonare sunt asimptomatice în stadiul operabil. De aceea, monitorizarea de rutină se poate concentra asupra acestor localizări.

Deși probabil că utilizarea examinării RMN pentru identificarea recidivelor locale și a CT pentru metastazele pulmonare vor detecta recidivele mai devreme, nu s-au demonstrat încă beneficiile sau eficacitatea acestei abordări din perspectiva costurilor, comparativ cu evaluarea clinică a localizării primare și efectuarea periodică a unor radiografii toracice.



Pacienții cu boală de grad intermediar/înalt care au fost tratați chirurgical pot fi monitorizați o dată la 3-4 luni în primii 2-3 ani, apoi de două ori pe an până în al cincilea an și ulterior, o dată pe an. Pacienții cu sarcom cu grad redus pot fi urmăriți pentru identificarea recidivelor locale o dată la 4-6 luni, prin efectuarea unor radiografii sau tomografiilor computerizate toracice la intervale mai lungi în primii 3-5 ani, iar apoi anual [ESMO 2014].

### **3. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS COMPENSAT ÎN ROMÂNIA**

În prezent tratamentul medicamentos compensat în România pentru sarcoamele de țesuturi moi se regăsește în Hotărârea de Guvern nr. 720 din 9 iulie 2008, actualizată în data de 3 octombrie 2017, fiind menționat în secțiunea C2, ce cuprinde DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, în Programul național de oncologie (P3) și este reprezentat de 6 DCI: cyclophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, ifosfamidum, pazopanibum și trabectedinum.

Indicațiile rambursate pentru cyclophosphamidum (Endoxan), dacarbazinum (Dacarbazină Lipomed), doxorubicinum (Doxorubicin "EBEWE" 2 mg/ml, concentrat pentru soluție perfuzabilă), ifosfamidum (Holoxan 1 g), pazopanibum (DC Votrient) și trabectedinum (Yondelis) sunt:

1. „*Endoxan se utilizează în polichimioterapie sau ca monoterapie pentru sarcom Ewing., (APP NR. 9094/2016/01)*
2. „*Dacarbazină Lipomed este indicat ca parte a unei chimioterapii combinate pentru sarcoame avansate ale țesuturilor moi, la adulți (cu excepția mezoteliomului, sarcomului Kaposi),, (APP NR. 10126/2017/01)*
3. „*Administrată în monoterapie sau asociată cu alte chimioterapice anticanceroase, doxorubicina este indicată în: ...sarcoame ale părților moi., (APP NR. 6301/2006/01-02)*
4. *Holoxan 1 g este indicat în,,...- sarcoame ale țesuturilor moi (inclusiv osteosarcom și rabdomiosarcom):*
  - ✓ *ca monoterapie sau în cadrul polichimioterapiei pentru rabdomiosarcom sau osteosarcom după eșecul tratamentelor standard*
  - ✓ *ca monoterapie sau în cadrul polichimioterapiei pentru alte sarcoame ale țesuturilor moi, după eșecul terapiei chirurgicale și radioterapiei*
    - *sarcomul Ewing: în cadrul polichimioterapiei după eșecul terapiei citostatice primare,, (APP NR. 6049/2005/01-02)*
5. „*Votrient este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu subtipuri selectate de sarcom de țesuturi moi (STM) aflat în stadiu avansat cărora li s-a administrat anterior chimioterapie pentru boala metastatică sau la care boala a progresat în decurs de 12 luni după terapia (neo) adjuvantă. Eficacitatea și siguranța au fost stabilite doar pentru anumite subtipuri histologice tumorale de STM,, (EMA 14/12/2016)*
6. „*Yondelis este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi aflat în stadii avansate, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente. Datele referitoare la eficacitate provin în principal de la pacienți cu liposarcom și leiomiosarcom,, (EMA 24/10/2017).*



#### **4. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN**

Comisia Europeană a acordat statutul de medicament orfan pentru Lartruvo ( DCI olaratumab) în tratamentul pacienților adulți cu STM în stadii avansate (EU/3/15/1447), la data de 12 februarie 2015.

În momentul deciziei, STM afecta aproximativ 3 pacienți din 10 000 locuitori din statele membre ale Uniunii Europene (UE) împreună cu Norvegia, Islanda și Liechtenstein a căror populație cumulată număra 512 900 000 locuitori (Eurostat 2015), estimând astfel 154 000 de pacienți. Acest număr era sub plafonul de 5 pacienți la 10 000 locuitori, unul din criteriile îndeplinite pentru acordarea statutului de medicament orfan.

La momentul depunerii dosarului pentru statutul de medicație orfană, principala terapie pentru stadiile precoce era reprezentată de intervenția chirurgicală. Pentru sarcoamele mari, intervenția chirurgicală era urmată de radioterapie și chimioterapie. Printre medicamentele aprobate în Europa pentru tratamentul acestei afecțiuni s-a numărat și doxorubicina.

Sponsorul a oferit suficiente informații care au atestat că medicamentul olaratumab prezintă beneficii în asociere cu doxorubicina pentru pacienții cu STM.

Olaratumab este un anticorp monoclonal, un tip de proteină capabilă să recunoască și să se atașeze de o altă proteină numită receptorul alfa pentru factorul de creștere derivat din trombocite (PDGFR- $\alpha$ ), proteină implicată în proliferarea celulelor tumorale. PDGFR- $\alpha$  este fie prezent în număr mare în STM fie este foarte activ, promovând apariția celulelor canceroase. Atașarea olaratumabului de PDGFR- $\alpha$  determină inhibarea activității acestuia. Prin urmare este încetinită extinderea neoplasmului malign.

Efectele produse de olaratumab au fost evaluate pe modelele experimentale și în cadrul studiilor clinice. La momentul depunerii dosarului, olaratumab nu a fost autorizat în nici un stat membru al UE pentru tratamentul STM, dar în SUA a primit autorizația de punere pe piață pentru această indicație.

În acord cu reglementarea EC No 141/2000 din 16 decembrie 1999, Comitetul pentru medicamente orfane (COMP) al Agenției europene a medicamentului (EMA) a adoptat o opinie pozitivă în data de 9 ianuarie 2015 recomandând atribuirea statutului de orfan pentru Lartruvo (Olaratumab).

La reuniunea din 4-6 octombrie 2016, COMP a reevaluat criteriile pe baza cărora statutul de medicament orfan a fost acordat medicamentului Lartruvo (Olaratumab):

- COMP a considerat **gravitatea** patologiei ca fiind neschimbată comparativ cu anul 2015, STM fiind o patologie care pune viața în pericol, în special când se extinde în diferite părți ale corpului
- **prevalența** STM a fost estimată pe baza datelor furnizate de către sponsor din registrele de afecțiuni maligne și din literatura de specialitate. Pe baza informațiilor existente COMP a considerat că prevalența STM rămâne sub nivelul plafonului de 5 pacienți din 10 000, fiind estimată în momentul reevaluării la mai puțin de 3 pacienți dintre 10 000 de persoane, reprezentând un număr de 154 000 de pacienți în UE
- **existența în UE a alternativelor** în tratamentul STM precum ciclofosfamida, dacarbazina, doxorubicină, ifosfamidă,
- **beneficiul semnificativ prezentat de Lartruvo în asociere cu doxorubicină**, comparativ cu monoterapia cu doxorubicină, în privința supraviețuirii fără progresia bolii (26.5 luni versus 14.7 luni) și absența similitudinii beneficiilor obținute cu celelalte terapii aprobate



a determinat COMP să considere că noua medicație prezintă un beneficiu important pentru pacienții cu STM.

În urma reevaluării, experții din cadrul Comisiei Europene au decis că Lartruvo (Olaratumab) respectă în continuare cele 3 cerințe necesare încadrării ca medicament orfan (EMA 23 noiembrie 2016 COMP).

#### 5. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Conform declarației deținătorului autorizației de punere pe piață medicamentul cu DCI olaratumab este rambursat în procent de 100% în 14 state membre ale Uniunii Europene: Austria, Cehia, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Portugalia, Olanda, Suedia, Spania și Ungaria.

#### 6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
<b>TOTAL PUNCTAJ</b>	<b>80</b>

#### 7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 387/2015 care modifică și completează O.M.S. 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, medicamentul cu DCI **olaratumab** **întrunește punctajul de admitere necondiționată în Lista** care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

#### 8. RECOMANDARE

Este necesară elaborarea protocoalelor terapeutice pentru medicamentul cu DCI **olaratumab** cu indicația: "**în combinație cu doxorubicină pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi în stadii avansate care nu sunt eligibili pentru tratamentul curativ prin intervenție chirurgicală sau radioterapie și care nu au fost tratați anterior cu doxorubicină**".

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu