



Mini-MTV skema til Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS)

Mini-MTV skemaet er til brug for KRIS' vurdering af, hvorvidt et lægemiddel skal tages i brug som standardbehandling. Med standardbehandling menes, at lægemidlet indføres som et alment anvendt behandlingstilbud til en patientgruppe, og at lægemidlet er umiddelbart tilgængeligt på de behandlende sygehusafdelinger.

Der kan ansøges til KRIS, når lægemidlet er godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA). Derudover skal lægemidlet være optaget i Sundhedsstyrelsens lægemiddeltakst inden den dag, hvor det bliver behandlet på KRIS' møde. Der skal som udgangspunkt foreligge videnskabelige peer review studier.

Mini-MTV'en skal medvirke til at sikre et alsidigt og systematisk beslutningsgrundlag. Det anbefales, at besvarelsen af de enkelte spørgsmål i mini-MTV'en følger principperne for medicinsk teknologivurdering, jf. Sundhedsstyrelsens publikation 'Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsnet' på http://www.sst.dk/publ/Publ2005/CEMTV/Mini_MTV/Mini_MTV.pdf.

Skemaet er opdelt i en kort indledning og spørgsmål vedrørende teknologi, patientforhold, organisatoriske konsekvenser og økonomiske konsekvenser. Under hvert spørgsmål findes en kort vejledning til besvarelse af spørgsmålet. Appendiks 1 er en vejledning i litteratursøgning- og vurdering. Appendiks 2 indeholder en oversigt med beskrivelse af evidensniveauer baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations". Appendiks 3 indeholder en evidenstabel, som skal udfyldes for at give en skematisk oversigt over inkluderede studier i mini-MTV'en.

Et beslutningsgrundlag i form af mini-MTV er mindre omfattende end traditionelle MTV-beskrivelser af nye teknologier. Derfor har de, der besvarer spørgsmålene, en særlig forpligtigelse til at synliggøre usikkerheden og eventuelle svagheder i beskrivelsen af lægemidlets konsekvenser.

Det gælder for samtlige spørgsmål i mini-MTV'en, at besvarelsen bør skrives i et letforståeligt sprog, og at det ikke er tilstrækkeligt at svare ja eller nej.

| |
|--------------------|
| Dato: 19.des. 2016 |
|--------------------|

Lægemidlets navn: Lartruvo (Olaratumab)

Kontaktperson:

Navn: Anders Krarup-Hansen

Institution: Onkologisk afdeling, Herlev Hospital

Stilling: Overlæge, phd

Adresse: Herlev Ringvej, 2720 Herlev

Telefonnummer: +45 38682040

E-mailadresse: ankha@regionh.dk

Spørgsmål 1-2: Indledning

1: Hvem er mini-MTV'en udarbejdet af og hvornår? Og hvilke relevante parter repræsenterer vedkommende?

Mini-MTV'en er udarbejdet af Anders Krarup-Hansen, overlæge, Phd, onkologisk afdeling, Herlev Hospital og Akmal Safwat, overlæge, dr. med., onkologisk afdeling, Århus Universitetshospital på vegne af Dansk Sarkom Gruppe, DSG

2: Hvem har været medinddraget i udarbejdelsen af mini-MTV'en?

I regi af Dansk Sarkom Gruppe (DSG) har repræsentanter fra de to sarkom centre i Danmark, Herlev Hospital og Århus Universitetshospital, drøftet ibrugtagning af Olaratumab. På baggrund af disse drøftelser, ønsker DSG at søge KRIS om ibrugtagning af Olaratumab.

Eli Lilly Danmark A/S har leveret de nødvendige data, som ikke er tilgængelige for offentligheden.

Spørgsmål 3-12: Teknologi

3: På hvilken indikation anvendes behandling med lægemidlet?

Olaratumab i kombination med doxorubicin er indiceret til behandling af voksne patienter med avanceret bløddelssarkom, som ikke er egnede til kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere er blevet behandlet med doxorubicin

Olaratumab er en antagonist af trombocytale vækstfaktorreceptor α (PDGFR α), udtrykt på tumor- og stromaceller. Olaratumab er et målrettet, rekombinant, fuldt humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der specifikt binder til PDGFR α og dermed blokerer for binding af PDGF AA, -BB og -CC og receptoraktivering.

SPC og vurdering fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) er vedlagt

4: Hvor stort et antal patienter på landsplan forventes at kunne modtage behandlingen?

Der forventes ca. 60 patienter på landsplan. Dette skøn er baseret på faktiske 5 årsdata fra de 2 onkologiske afdelinger med den aktuelle førstelinjebehandling, doxorubicin, som enkeltstof.

- Der er ca. 300 nye tilfælde om året, hvor ca. 250 tilfælde er bløddelssarkom
- Af disse har
 - 150 lokal sygdom (tilbydes kirurgisk indgreb)
 - 100 lokal avanceret/metastatisk sygdom
 - Af disse er 60 patienter/år aktuelle for olaratumab

Mellem 18 og 50 % af patienterne får lokalrecidiv efter operation og en del af disse er tilgængelige for fornyet lokalbehandling i form af kirurgi og/eller strålebehandling. Resten af recidiv-patienterne får fjernmetastaser og kan være kandidater til multidisciplinær behandling, som indledningsvis kan være medicinsk behandling evt. efterfulgt af kirurgisk indgreb og/eller lokal/regional strålebehandling.

5: På hvilken måde er behandling med lægemidlet ny i forhold til gængs praksis? (se også spørgsmål 8)

I henhold til Referenceprogrammet udarbejdet under Dansk Sarkom Gruppe (DSG) tilbydes dagens patienter med lokalt avanceret og/eller ikke reseceerbart dissemineret højmalignt bløddelssarkom (non-GIST) Doxorubicin som førstelinje kemoterapi. Behandlingen gives på dag 1 i hver 3 ugers serie, typisk over 6 serier, og der opnås responsrater fra 15-35% med levetidsforlængelse hos den gruppe af patienter, der responderer. Almindeligvis ses ny progression og andenlinjebehandling er almindeligvis Ifosfamid. Nyligt er tredjelinjebehandling godkendt med Trabectedin hver 3. uge. (<http://www.ortopaedi.dk/fileadmin/sarkom/2013-referenceprogram-godkendt-i-2023.pdf>).

Forskellige kombinationer som:

- doxorubicin vs doxorubicin+ ifosfamide (Judson et al, 2014)
- doxorubicin vs gemcitabine+docetaxel (Seddon et al, 2015)

er i fase III studier undersøgt. Studierne har vist, at kombinationerne giver marginal forøget Overall Response Rate (ORR) samt Progression Free Survival (PFS), men også forøget toksicitet og ingen forbedret Overall Survival (OS). Kombinationen doxorubicin + ifosfamid anvendes sporadisk neo-adjuverende mhp på mulig down-staging.

Monoterapi med doxorubicin, givet på dag 1 i hver 3 ugers serie i typisk 6 serier, er i Danmark derfor overordnet set standard behandling hos patienter med avanceret bløddelssarkom.

Olaratumab administreres på dag 1 i kombination med doxorubicin og på dag 8 som enkeltstof i 3 ugers serier indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 8 behandlingsserier. Derefter som olaratumab-monoterapi til patienter, hvis sygdom ikke er progredieret. Doxorubicin gives på dag 1 i hver serie efter olaratumab-infusionen, og vil således gives på samme måde som tidligere. Det er dog et skift fra 6 til op til 8 serier med doxorubicin (se pkt 8).

Olaratumab er på nuværende tidspunkt ikke tilgængelig. Herlev Hospital deltager i et fase III studie med Olaratumab til patienter med avanceret bløddelssarkom. Rekrutteringen blev afsluttet i juli 2016, og resultater ventes i 2020.

6: Beskriv processen for litteratursøgning og -vurdering.

Litteratursøgningen begrænser sig til ét publiceret fase II studie fundet ved søgning på PubMed (Tap WD et al 2016). Der findes ikke andre publicerede fase II eller III studier omhandlende effekten af olaratumab til behandling af bløddelssarkom.

Metaanalyser foreligger ikke.

To fase I undersøgelser er publiceret. Studierne har vurderet sikkerheden, maksimalt tolererede dosis (MTD), anbefalede fase II dosis, farmakokinetik, og antitumoraktivitet af olaratumab hos patienter med fremskredne solide tumorer.

7: Angiv den samlede vurderede styrke af evidensen.

1b:

Tap WD, Jones RL, 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. doi:10.1016/S0140-6736(16)30587-6.

Det aktuelle studie er et randomiseret, åbent fase II-studie. Studiet vurderes som et robust fase II-studie:

- Studiet har en relevant kontrolarm: doxorubicin, som administreres i henhold til dansk klinisk praksis
- Studiet har relevante inklusions- og eksklusionskriterier, og populationen er sammenlignelig med en tilsvarende dansk patientpopulation
- Studiet har en relevant fordeling af histologiske subtyper
- Behandlingsarmene var godt balancerede med hensyn til behandlingslinjer, performance status og prognostiske faktorer impliceret i bløddelssarkom
- Randomiseringen blev stratificeret efter PDGFR α ekspresion (positiv versus negativ), antal tidligere behandlingslinjer (0 versus 1 eller flere linjer), histologisk tumortype (leiomyosarkom, synovialt sarkom og andre) og ECOG-performancestatus (0 eller 1 versus 2).
- Subgruppeanalyser blev udført på ovennævnte stratificeringsfaktorer, og der blev også udført subgruppeanalyser på flere undergrupper, der potentielt kan påvirke den samlede overlevelseseffekt.
 - Alle subgruppeanalyserne var konsekvente og i overensstemmelse med de overordnede resultater til fordel for armen med olaratumab plus doxorubicin
- En ad-hoc sensitivitetssanalyse af patienter som stoppede behandlingen på grund af bivirkninger eller symptomatisk progressiv sygdom inden de første otte serier, eller patienter som fuldførte færre end fire serier af doxorubicin havde en HR svarende til de overordnede studieresultater. Dette gør disse faktorer til en usandsynlig kilde for bias med tanke på de observerede samlede overlevelsesresultater
- Ad-hoc analyser af behandling der blev givet før, under eller efter studiet viste ingen konsekvent ubalance, der kunne have påvirket undersøgelsens resultater. Disse ad-hoc analyser havde alle HR's, der svarede til de overordnede studieresultater.

- Den tidlige adskillelse af de samlede overlevelseskurver er i overensstemmelse med effekten af kombinationen af olaratumab plus doxorubicin, og skal ikke tilskrives konfunderende post-treatment faktorer
- Effekten af single-drug doxorubicin i studiet var overensstemmende med historiske data

8: Beskriv i hvilket omfang studierne behandlingsregimer er lig med eller sammenlignelige med dansk behandlingsregime (se også spørgsmål 5)

I henhold til Referenceprogramet udarbejdet under Dansk Sarkomgruppe (DSG) tilbydes patienter med lokalt avanceret og/eller ikke reseceerbart dissemineret højmalignt bløddelssarkom (non-GIST) doxorubicin som 1.linie kemoterapi. Behandlingen gives på dag 1 i hver 3 ugers serie, typisk over 6 serier.

(<http://www.ortopaedi.dk/fileadmin/sarkom/2013-referenceprogram-godkendt-i-2023.pdf>).

I studiet administreres Olaratumab 15 mg/kg på dag 1 og dag 8 i kombination med doxorubicin 75 mg/m² på dag 1 i hver 3 ugers serie. Doxorubicin gives efter olaratumab-infusionen, og vil således gives på samme måde som eksisterende praksis (dag 1 i hver 3 ugers serie). Kombinationen administreres indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 8 behandlingsserier. Derefter administreres olaratumab-monoterapi til patienter, hvis sygdom ikke er progredieret på dag 1 og dag 8 i hver 3 ugers serie indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I comparator-armen administreres doxorubicin 75 mg/m² på dag 1 indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet i op til 8 behandlingsserier. I serie 5 til 8, i begge arme, kunne dexrazoxan (med et dosisforhold mellem dexrazoxan og doxorubicin på 10:1) blive administreret på dag 1 i hver serie i henhold til investigators vurdering for at reducere potentiel doxorubicin-relateret kardiotoxicitet.

Derfor kan indførelsen af olaratumab let tilpasses til en dansk kontekst og i overensstemmelse med nuværende dansk behandlingsparadigme, i betragtning af den nuværende standard of care med doxorubicin. Patienterne vil i princippet modtage doxorubicin på samme måde som tidligere. Som nævnt i punkt 5 vil det være et skift fra 6 til op til 8 serier med doxorubicin. Dette skift vil medføre at alle patienter i fremtiden skal have dexrazoxan ligegyldigt hvilken behandling de måtte få; doxorubicin monoterapi eller olaratumab + doxorubicin. Dexrazoxan administreres for at reducere potentiel doxorubicin-relateret kardiotoxicitet og er i sig selv ikke påkrævet ved brug af olaratumab.

Olaratumab vil ikke blive givet til patienter med GIST eller Kaposi-sarkom. Olaratumab er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for det aktive stof og/eller flere af hjælpestofferne.

9: Hvilke inklusions- og eksklusionskriterier opstiller de inkluderede studier?

Olaratumabs virkning og sikkerhed blev vurderet i ovennævnte 1b/2-multicenterstudie hos patienter ≥ 18 år med histologisk eller cytologisk bekræftet avanceret bløddelssarkom, som ikke var egnede til kurativ behandling med operation eller strålebehandling, og som ikke

tidligere var blevet behandlet med antracykliner. Patienter med gastrointestinale stromale tumorer (GIST) eller Kaposi-sarkom blev heller ikke indrullet – udover dette blev der ikke afgrænset på histologyper.

Det var et krav, at patienterne havde histologisk eller cytologisk bekræftet avanceret bløddelssarkom, en ECOG-performancestatus på 0-2, målbar sygdom i henhold til RECIST v1.1, samt tilgang til vævsprøver for test af PDGFR- α -ekspression. Patienter måtte have adækvat hæmatologisk, hepatisk, renal og koagulationsfunktion. Patienter kunne inkluderes uafhængig af behandlingslinje (dog ikke patienter som tidligere var behandlet med antracykliner).

De demografiske data i undersøgelsen er sammenlignelig med den danske patientpopulation. Medianalder ved diagnose er lige under 60 år i Danmark, mens aldersmedianen i undersøgelsen er 58,5 og 58 år i de to behandlingsarme. Sarkom rammer lige mange mænd som kvinder i Danmark. I undersøgelsen er der lidt flere kvinder i olaratumab plus doxorubicin armen sammenlignet med doxorubicin armen. De hyppigst rapporterede histotyper i undersøgelsen korresponderer godt med den danske patientpopulation, hvor leiomyosarkom, liposarkom, udifferentieret pleomorf sarkom, angiosarkom og synovial sarkom tilsammen repræsenterer omkring 75-80% af patientpopulationen. Endvidere repræsenterer kontrolarmen med doxorubicin den nuværende standardbehandling for denne patientpopulation i Danmark.

10: Hvad er effekten, herunder effektstørrelsen, af behandling med lægemidlet?

De vigtigste effektmål i studiet var:

- Progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på investigators vurdering (primært endepunkt)
- samlet overlevelse (OS)
- objektiv responsrate (ORR)

Det blev også udført en post-hoc blindet, uafhængig analyse, for at validere PFS-resultaterne.

Resultater:

- Det primære endepunkt (PFS) blev nået: PFS-gevinst på 2,5 måneder, tilsvarende en forbedring på 61% og HR=0,67
- Blindet, uafhængig bestemmelse af PFS: PFS-gevinst på 3,8 måneder, tilsvarende en forbedring på 86 % og HR=0,67
- Samlet overlevelse OS: OS-gevinst på 11,8 måneder svarende til en forbedring på 80% og HR=0,46
- Objektiv responsrate var numerisk til fordel for olaratumab-armen (18,2 % vs. 11,9 %).

Overlevelsesgevinsten på næsten et år, svarende til en forbedring i størrelsesorden 80% og HR = 0,46, må betragtes som væsentlig fra et klinisk og statistisk synspunkt.

Alle subgruppeanalyser viste fordel til olaratumab plus doxorubicin-armen, idet man så på antal tidligere behandlingslinjer (0 versus 1 eller flere linjer), histologisk tumortype og ECOG-performancestatus. Antallet af patienter, der fik systemisk behandling efter studiets afslutning, var af samme størrelsesorden i de to arme.

Tap et al konkluderer: "This study of olaratumab with doxorubicin in patients with advanced soft-tissue sarcoma met its predefined primary endpoint for progression-free survival and achieved a highly significant improvement of 11,8 months in median overall survival, suggesting a potential shift in the treatment of soft-tissue sarcoma"

Basert på disse data, har EMA givet olaratumab Orphan Drug status til behandling af bløddelssarkom, samt tilføjet produktet til EMA's accelerated assessment/approval program. Det betyder, at produktet er ekstra interessant for den offentlige sundhed og repræsenterer en terapeutisk nyskabelse. I USA har olaratumab fået Fast Track, Orphan Drug og Breakthrough Therapy designations fra FDA til selvsamme indikation, et program, der giver mulighed for tidligere godkendelse af lægemidler, der behandler alvorlige tilstande, og som opfylder et udækket medicinsk behov.

Olaratumab blev godkendt af FDA i oktober 2016 og EMA i november 2016.

Tabell 1: Effekt data opsummering fra Tap et al 2016

| | Olaratumab + doxorubicin (n = 66) | Doxorubicin alene (n = 67) |
|---|--------------------------------------|-------------------------------|
| Progressionsfri overlevelse, måneder (investigators vurdering) | | |
| Median (95 % CI) | 6,6 (4,1-8,3) | 4,1 (2,8-5,4) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,672 (0,442-1,021) | |
| p-værdi | 0,0615* | |
| Progressionsfri overlevelse, måneder (post-hoc blindet, uafhængig bestemmelse) | | |
| Median (95 % CI) | 8,2(5,5-9,8) | 4,4 (3,1-7,4) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,670 (0,40-1,12) | |
| p-værdi | 0,1208 | |
| Samlet overlevelse, måneder | | |
| Median (95 % CI) | 26,5 (20,9-31,7) | 14,7 (9,2-17,1) |
| Hazard ratio (95 % CI) | 0,463 (0,301- 0,710) | |
| p-værdi | 0,0003 | |

Forkortelser: CI = konfidens interval.

* Mødte det fase 2-protokoldefinerede signifikansniveau på 0,19

Valg af komparator i studiet er doxorubicin. Doxorubicin er pt. standardbehandling, og dosering på 75mg/m² er den, der bliver anvendt i klinisk praksis. Kontrolgruppen er således relevant.

Effekten af single-drug doxorubicin i studiet var i overensstemmelse med historiske data (Judson et al 2014, Bramwell et al 2000, O'Sullivan et al 2003, Tap et al 2016), og sensitivitetssanalyse af patienter som stoppede behandlingen på grund af bivirkninger eller symptomatisk progressiv sygdom i løbet af de første otte serier, eller patienter som fuldførte færre end fire serier havde alle en HR der svarende til de overordnede studieresultater. Dette gør disse faktorer til en usandsynlig kilde for bias med tanke på de observerede samlede overlevelses resultater.

Real Life data, sarkom i Danmark:

I forbindelse med indførelsen af trabectedin i Danmark i 2007, blev en landsdækkende retrospektiv undersøgelse udført for at vurdere effekt og sikkerhed ved at anvende trabectedin i en uselekteret kohorte af patienter med metastatisk sarkom. Resultater fra disse real-life data er opsummeret nedenfor (Schack LH et al 2015):

Undersøgelsen blev udført på alle 117 konsekutive patienter behandlet med trabectedin i tre sarkomcentre i Danmark mellem januar 2008 og april 2013.

Demografiske data

- Medianalder var 59 år.
- Mand til kvinde-forholdet var 0,9 (mand; n = 55, kvinde; n = 62).
- Dårlig PS blev set hos 17% af patienterne.
- Tilsvarende fordeling af patienter mellem Øst- (52%) og Vest-Danmark.
- Lipo- og leiomyosarkom repræsenterede 43% af alle histotyper.

- 5% fik trabectedin som 1. liniebehandling.
- 51% fik trabectedin som 2. liniebehandling.
- 16% fik trabectedin som 3. liniebehandling.

Effekt

- median OS: 7 måneder.
- median PFS: 3 måneder.
- ORR: 0% CR, 6% PR og 52% SD.

Sikkerhed

Hæmatologiske toksiciteter:

- neutropeni 16%.
- febril neutropeni 9%.
- anæmi 6%.
- trombocytopeni 4%.

Ikke-hæmatologiske toksiciteter:

- 22% havde forhøjede leverenzymmer.
- 39% oplevede grad 3 træthed.
- Trabectedin blev afbrudt på grund af uacceptabel toksicitet hos 18% af patienterne.

- Tre fatale hændelser (3%) i forbindelse med behandling af trabectedin, alle relateret til infektioner.

11: Hvilke risici, bivirkninger eller andre uønskede konsekvenser er der ved behandling med lægemidlet?

Forbedringen i median overlevelse blev opnået uden en stigning i alvorlig toksicitet, trods en højere kumulativ eksponering til doxorubicin.

- I olaratumab plus doxorubicin-armen var de alvorligste (CTC grad ≥ 3) bivirkninger neutropeni (54,7 %) og muskuloskeletale smerter (7,8 %).
- I olaratumab plus doxorubicin-armen var de hyppigst forekommende bivirkninger kvalme, muskuloskeletale smerter, neutropeni og mucositis.
- Bivirkninger, der var hyppigere med olaratumab plus doxorubicin versus doxorubicin alene omfattede (alle grader)
 - neutropeni (58% vs. 35%)
 - mucositis (53% vs. 35%)
 - kvalme (73% vs. 52%)
 - opkastning (45% vs. 18%)
 - diarré (34% vs. 23%)
- Alvorlige bivirkninger (CTC grad ≥ 3), der var hyppigere med olaratumab plus doxorubicin versus doxorubicin alene omfattede
 - Muskuloskeletale smerter(7,8 % vs. 1,5%)
 - Fatigue (9 % vs. 3%)
 - Leukopeni (36 % vs. 17 %)
 - Neutropeni (54,7 % vs. 33,8%)
 - Febril neutropeni af grad 3 eller højere var ens i begge grupper (13% vs 14%)

Procentdelen af patienter, som ophørte behandling på grund af bivirkninger var lavere i olaratumab plus doxorubicin gruppen end i doxorubicin-gruppen (13% vs 18%).

Kendte bivirkninger for doxorubicin, og observeret i kombinationen olaratumab og doxorubicin inkluderer: Træthed, anæmi, trombocytopeni og alopeci.

Det er en vigtig pointe, at forbedringen i median overlevelse blev opnået uden en forøgelse i alvorlig toksicitet, trods en højere kumulativ eksponering til doxorubicin. Selvom andelen af nogle doxorubicin-associerede toksiciteter såsom neutropeni, mucositis, kvalme, opkastning og diarré var højere i olaratumab plus doxorubicin gruppen end i doxorubicin-arm alene, gav dette ikke nogen højere incidens af febril neutropeni, infektioner, hospitalsindlæggelse, afbrydelse af studiebehandlingen eller behandlingsrelaterede dødelighed. Den akkumulerede mediandosis af doxorubicin var 487,6 mg/m² i olaratumab plus doxorubicin-armen og 299,6 mg/m² i armen med doxorubicin alene.

12: Kendes der til eventuelle igangværende undersøgelser af lægemidlets effekt?

Ja, et internationalt fase III-forsøg, JGDJ-studiet, er pågående og Herlev Hospital deltager i dette studie (fuldt rekrutteret). Titel: "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Doxorubicin plus Olaratumab versus Doxorubicin plus Placebo in Patients with Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma". (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02451943). De endelige resultater forventes i 2020.

Ifølge ClinicalTrials.gov pågår følgende undersøgelser ud over den ene nævnt ovenfor:

- A Phase 1b (Open-Label) / Phase 2 (Randomized, Double-Blinded) Study Evaluating Gemcitabine and Docetaxel With or Without Olaratumab in the Treatment of Advanced Soft Tissue Sarcoma (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02659020)
- A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study of Olaratumab as a Single Agent and in Combination With Doxorubicin, Vincristine/Irinotecan, or High-Dose Ifosfamide in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02677116)

Spørgsmål 13-14: Patient

13: Medfører behandling med lægemidlet særlige etiske eller psykologiske overvejelser?

Der er ikke negative etiske eller psykologiske aspekter ved ibrugtagning af lægemidlet.

14: Angiv om patienternes livskvalitet, sociale eller beskæftigelsesmæssige situation påvirkes af behandling med lægemidlet?

Livskvalitet er ikke vurderet i studiet (Tap et al 2016), men øget overlevelse, samt forlænget tumorkontrol forbindes ofte med en forbedring i livskvalitet, især når dette balanceres med en tolerabel bivirkningsprofil.

Spørgsmål 15-20: Organisation

15: Har behandling med lægemidlet konsekvenser for personalet, hvad angår information, uddannelse og arbejdsmiljø?

Behandling med det nye regime vil føre til en øgning af tidsforbruget for sygeplejersker fra 1 time til 3 timer, idet der skal gives en ekstra serie af olaratumab dag 8 (infusion). Dette inkluderer også eventuel administrering af dexrazoxan for at reducere potentiel doxorubicin-relateret kardiotoxicitet

Uddannelse og vejledning af personalet forventes afholdt inden for rammerne af daglig rutine. Der kræves ikke yderligere uddannelse og vejledning af personalet. Der kræves ingen

| |
|--|
| særlige strukturelle ændringer af behandlingsfaciliteterne eller sikkerhedsforanstaltninger. Forslaget har ingen konsekvenser for personalet mht. arbejdsmiljø. |
| 16: Kræves der særlige fysiske rammer for at varetage behandling med lægemidlet? |
| Der kræves ikke særlige fysiske rammer, og forslaget kan rummes i de fysiske rammer på afdelinger. |
| 17: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for den konkrete afdeling? |
| Det skønnes ikke, at der kan forventes afledte konsekvenser for de konkrete onkologiske afdelinger. |
| 18: Hvilke afledte konsekvenser kan varetagelse af behandling med lægemidlet få for andre afdelinger? |
| Det vurderes, at der ikke vil forekomme afledte konsekvenser for andre afdelinger, ud over øget forbrug af timer hos cytostatikaenheden. |
| 19: Hvordan påvirker ibrugtagningen af lægemidlet samarbejdet med andre sygehuse, regioner, primærsektoren m.v. (f.eks. som følge af ændringer i patientforløbet)? |
| Ingen ændring forventes. |

Spørgsmål 20-24: Økonomi

| |
|--|
| 20: Er der etableringsudgifter til apparatur, ombygning, uddannelse m.v.? |
| Nej. |
| 21: Hvad er de aktivitetsmæssige konsekvenser de nærmeste år? |
| Det totale antal patienter, der opfylder kriterierne for behandling estimeres at være højst 60 pr. år |
| 22: Hvad er mer-/mindreudgiften pr. patient pr. år? |
| Udgiften pr. patient pr. år ift. nuværende behandlingsregime tager udgangspunkt i det omtalte fase II studie. Der antages en gennemsnitsvægt pr patient på 70 kg |
| Ud fra denne antagelse vil en gennemsnitsdosis pr. infusion for olaratumab således være 1050 mg (15 mg/kg). |

For doxorubicin er det kliniske erfaring, at en gennemsnitsdosis på ca 135 mg (75 mg/m², ved overflade på 1,8 m²) er gældende for langt størstedelen af patienter med metastatisk bløddelssarkom.

1. Øvrige udgifter:

- Det vurderes, at det samlede antal blodprøver pr. patient ikke vil afvige væsentligt fra gældende praksis med nuværende behandlingsalgoritme med doxorubicin i monoterapi
- Antallet af radiologiske undersøgelser under behandlingsforløbet forventes at svare til nuværende behandling og forventes derfor ikke at påvirke udgifterne
- Dexrazoxan administreres for at reducere potentiel doxorubicin-relateret kardiotoxicitet og er ikke påkrævet ved brug af olaratumab. Det er dog et skift fra 6 til op til 8 serier med doxorubicin, som nødvendiggør dexrazoxan og dette skift vil føre til et generelt skift at alle patienter i fremtiden skal have dexrazoxan ligegyldigt hvilken behandling de måtte få; doxorubicin monoterapi eller olaratumab + doxorubicin.

Der er indgået en såkaldt innovativ aftale mellem Amgro og leverandøren, hvorfor behandlingsprisen ikke kan offentliggøres.

23: Hvilken mer-/mindreudgift kan ventes for andre sygehuse, sektorer mv.?

Bivirkninger

Der forventes ikke at være merudgifter for andre sygehuse eller sektorer da patienterne ved alvorlige bivirkninger indlægges på de behandlende onkologiske afdelinger til udredning og behandling

24: Hvilke usikkerheder er der ved ovenstående beregninger?

Usikkerheder forbundet med ovenstående beregninger:

- Behandlingsvarighed

Øvrige kommentarer

- Kort om sarkom
- Sarkomer er relativt sjældne tumorer som udgør ca. 1% af alle kræftformer hos voksne. De udgør en heterogen gruppe af tumorer af mesenchymal celle oprindelse. Sarkomer kan forekomme overalt i kroppen hvilket vil påvirke prognosen. Der er mere end 50 forskellige histologiske undertyper af sarkom, alle med forskellig biologisk adfærd og prognose. Disse variationer bidrager til kompleksiteten af både behandling af denne sjældne sygdom, samt udviklingen af nye effektive behandlingsalternativer. I de seneste årtier har der været minimale forbedringer i den samlede overlevelse, og få behandlingsmuligheder er blevet udviklet til at løse de unikke udfordringer med sygdommen. Der er derfor et stort udækket medicinsk behov for nye behandlinger til brug blandt patienter, der lider af bløddelssarkom.
- Med resultaterne rapporteret af Tap et al. er det første gang, siden indførelsen af doxorubicin i slutningen af 70-erne, at en forøget overlevelse ses, ved at tilføje et andet lægemiddel til doxorubicin. Overlevelsesegevinsten på næsten et år, svarende til en forbedring i størrelsesorden 80% og HR = 0,46, må betragtes som væsentlig fra et klinisk og statistisk synspunkt.
- Kompleksiteten af bløddelssarkom kræver specialister med høj ekspertise, god organisering og multidisciplinære teams. Som sådan er Danmark et foregangsland på dette område, med en stærkt centraliseret behandling (2 enheder), høj grad af specialisering og højkvalitets patientregistre hvilket gør det muligt at følge hver eneste patient.
- I Danmark udgør incidensen af sarkomer ca. 1% af alle kræfttilfælde hos voksne og ca. 7-10% hos børn. De seneste mange år har incidensen været nogenlunde konstant med mindre end 300 nye tilfælde pr. år (150 bløddelssarkomer, 50 knoglesarkomer og 100 retroperitoneale/abdominale tilfælde). Mellem 5 og 20% af patienterne får lokalrecidiv efter operation og knap halvdelen af disse er tilgængelige for fornyet lokalbehandling i form af kirurgi og/eller strålebehandling. Resten af recidivpatienterne får fjernmetastaser og kan være kandidater til multidisciplinær behandling, som indledningsvis kan være medicinsk behandling evt. efterfulgt af kirurgisk indgreb og/eller lokal/regional strålebehandling. Størstedelen af patienter med sygdomsstadie I-II har en god prognose på grund af en høj grad af vellykket kirurgisk resektion. Hos patienter med stadium III sygdom, er der en højere risiko for recidiv og metastaser, og en tilsvarende nedgang i 5-års overlevelse. Den overordnede 5-års overlevelse for bløddelssarkomer er på ca. 60%. Den væsentligste prognostiske faktor er malignitetsgraden og for stadium IV patienter med fjernmetastaser, er 5-års overlevelse så lav som 17%.
- De overnævnte data har medført, at olaratumab bliver vurderet i henhold til EMA's accelerated assessment/approval program. Dette betyder, at produktet er af stor interesse for den offentlige sundhed og repræsenterer en terapeutisk innovation. EMA har også tildelt olaratumab Orphan Drug status til behandling af bløddelssarkom

i EU. I USA har olaratumab fået Fast Track, Orphan Drug og Breakthrough Therapy designations fra FDA for denne indikationen; et program, der giver mulighed for tidligere godkendelse af lægemidler, der behandler alvorlige tilstande, og som fylder et udækket medicinsk behov.

Referencer:

- Sarkomer og aggressive benigne tumorer - Referenceprogram udarbejdet under Dansk Sarkomgruppe (DSG), 2013
(<http://www.ortopaedi.dk/fileadmin/sarkom/2013-referenceprogram-godkendt-i-2023.pdf>)
- Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Krarup-Hansen A et al; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):415-423
- Seddon B, Whelan J, Leahy M, et al. GeDDiS: a prospective randomised controlled phase III trial of gemcitabine and docetaxel compared with doxorubicin as first line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. Presented at 2015 ASCO Annual Meeting; May 29-June 2, 2015; Chicago, IL. <http://meetinglibrary.asco.org/content/110465?media=sl.sl> Accessed 3 August 2016
- Tap WD, Jones RL, 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
- Bramwell VH, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a meta-analysis and clinical practice guideline. *Sarcoma* 2000; 4: 103–12
- O'Sullivan B, Pisters PW. Staging and prognostic factor evaluation in soft tissue sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 333–53
- Schack LH, Mouritsen LS, Elowsson C, Krarup-Hansen A & Safwat A. The Danish experience with trabectedin treatment for metastatic sarcoma: Importance of hyponatremia, *Acta Oncologica* 2015, 54:1, 34-40, DOI:10.3109/0284186X.2014.958530

Appendiks 1

Litteratursøgning og –vurdering ved mini-MTV af lægemidler

(Links er opdaterede pr. 30. juni 2010)

I en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) er litteraturvurdering grundlæggende. Dette gælder også for mini-MTV'er. Det første led er derfor at foretage en litteratursøgning. Derefter foretages en vurdering og sammenfatning af litteraturen.

Litteratursøgning

En kortfattet systematisk litteratursøgning i Mini-MTV skal som minimum indeholde følgende trin:

- 1) Søgning på afsluttede eller igangværende *MTV-projekter og tidlige varsler*, lokalt, nationalt og internationalt, fx:
 - Den Nationale Mini-MTV database <http://www.minimtv.dk>
 - The HTA Database <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - MedNytt. Tidlig vurdering - ny diagnostikk og behandling <http://www.mednytt.no/>
 - EuroScan Database
<http://www.euroscan.org.uk/technologies/public/search?advance-search=on>
- 2) Søgning på *systematiske oversigtsartikler og meta-analyser*, fx:
 - Database of Systematic Reviews, CDSR (via Cochrane Library)
<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME?CRETRY=1&SRETRY=0>
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) The HTA Database
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi> (anvend eventuelt 'Clinical Queries', specifikt ved afgrænsning til 'Systematic Reviews')
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker
- 3) Søgning efter *igangværende kliniske forsøg*, fx:
 - ClinicalTrials <http://clinicaltrials.gov/>
 - Current Controlled Trials <http://www.controlled-trials.com/>
 - Clinical Trials, The National Cancer Institute <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>
 - Medicinalfirmaernes hjemmesider
- 4) Søgning på nyere *randomiserede kontrollerede undersøgelser* indenfor de senere år, fx:
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL (via Cochrane Library – se pkt. 2)
 - Medline (PubMed) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Embase: adgang via sundhedsfaglige biblioteker

En informationsspecialist eller bibliotekar kan med fordel inddrages i valg af informationskilder og søgning deri.

Dokumentation af litteratursøgning

Med henblik på at dokumentere hvor og hvordan litteraturen er søgt identificeret er det vigtigt, at der ved hver enkelt søgning gemmes oplysninger om

- Hvilke kilder, der er benyttet (databaser, hjemmesider osv.)
- Hvilken periode søgningen dækker
- Hvordan søgningen er gennemført (hvilke søgeord er anvendt, i hvilke felter, hvordan søgeordene er kombinerede)
- Dato for gennemførelse af søgningen

Udvælgelse og vurdering af den fundne litteratur

1. Gennemgang og udvælgelse af de identificerede studier ud fra inklusions- og eksklusionskriterier
2. Vurdering af de inkluderede studier. Først vurderes relevansen, derefter validiteten. Her kan med fordel anvendes tjeklister
3. Angivelse af evidensniveau baseret på "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" fra 2001 (Appendiks 2). Oplysningerne for de inkluderede studier anføres i evidenstabellen (Appendiks 3)

Appendiks 2

Evidensniveauer

| Anbefaling | Evidens-niveau | Behandling/forebyggelse | Prognose | Diagnose | Sundhedsøkonomisk analyse |
|------------|----------------|--|--|--|---|
| A | 1a | Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg. | Systematisk review af prospektive kohortestudier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation. | Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel der er valideret på en testpopulation. | Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier. |
| | 1b | Randomiseret kontrolleret forsøg. | Prospektivt kohortestudie med > 80% follow-up. | Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og reference testen. | Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable. |
| | 1c | Absolut effekt. ("Alt eller intet") | Absolut effekt ("Alt eller intet") | "Patognomoniske" testresultater. | Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris. |
| B | 2a | Systematisk review af homogene kohortestudier. | Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg. | Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier. | Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier. |
| | 2b | Kohortestudie. | Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation. | Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten; eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation. | Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable. |
| | 2c | Databasestudier. | Databasestudier. | | |
| | 3a | Systematisk review af case-control undersøgelser. | | | |
| | 3b | Case-control undersøgelse. | | Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten. | Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitetsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable. |
| C | 4 | Opgørelser, kasuistikker. | Opgørelser, kasuistikker. | Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt. | Analyse uden sensitivitetsanalyse. |

| | | | | | |
|---|---|--|---|---|---|
| D | 5 | Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorie forskning eller tommelfingerregler. | Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler. | Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler. | Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret økonomisk teori. |
|---|---|--|---|---|---|

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001). Sundhedsstyrelsen overvejer pt. ibrugtagning af den nyeste version fra 2010.

Appendiks 3

Evidenstabel over inkluderede studier i mini-MTV'en

| Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.) | Formål | Studiedesign | Studieperiode | Population | Resultater (effektstørrelse og 95% konfidensinterval) | Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet) | Evidensniveau (Oxford) ¹ |
|---|--|--|--|---|---|--|--|
| <p>Angiv reference: Forfatter(e), titel, tidsskrifttitel, år, volume, sidetal.</p> | <p>Beskriv formålet med studiet, herunder effekt mål.</p> <p>For eksempel at vurdere effekten af lægemiddel 1 sammenlignet med lægemiddel 2 ved behandling af personer med indikation X målt på mortalitet, QALY etc.</p> | <p>Angiv studiets design.</p> <p>For eksempel systematisk review, randomiseret kontrolleret forsøg (RCT), kohortestudie, case- kontrol studie etc.</p> <p>Såfremt det er et multicenterstudie angives dette.</p> | <p>Angiv periode hvor data er indsamlet med måned og årstal.</p> | <p>Beskriv patientgruppe, herunder antal patienter i interventionsgruppe og evt. kontrolgruppe etc.</p> | <p>Angiv resultater inkl. konfidensintervaller.</p> | <p>Beskriv forhold som kan have betydning for vurdering af studiets resultater.</p> <p>For eksempel omfanget af frafald, studiepopulationens størrelse, follow up-periodens længde, overførbare til dansk behandlingsregime etc.</p> | <p>Angiv evidensniveau ifølge Appendiks 2.</p> <p>Vurder studiets interne validitet.</p> |
| <p>Tap WD, Jones RL, 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. doi:10.1016/S014 0- 6736(16)30587-6.</p> | <p>Primary effektmål:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfri overlevelse (PFS) baseret på investigators vurdering (primært endepunkt) <p>Sekundære effektmål</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samlet overlevelse (OS) • objektiv responsrate • sikkerhed • farmakokinetik | <p>To-delt open-label, fase 1b og randomiseret Fase 2 studie</p> | <p>Patienterne blev inkluderet fra 6. oktober, 2010, til 14. januar 2013</p> | <p>15 patienter blev indrulleret og behandlet i fase 1b del af undersøgelsen. 133 patienter blev randomiseret fase 2 del af undersøgelsen, 66 til olaratumab plus doxorubicin og 67 til doxorubicin alene. Baseline karakteristika var balanced bortset at der er lidt flere kvinder i olaratumab plus doxorubicin armen.</p> | <p>Se tabel 1</p> | <p>Styrker:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomiseret studie • Studiet har en relevant kontrolarm (i henhold til dansk klinisk praksis) • Behandlingsarmene var vel balanceret • Relevante inklusions- og eksklusionskriterier • Demografiske og histologiske data i overensstemmelse med dansk patientpopulation • Subgruppeanalyser blev udført på ovennævnte stratificeringsfaktorer, og der blev også udført subgruppeanalyser på flere undergrupper, der potentielt kan påvirke den samlede overlevelses effekt uden å finne relatert bias • Effekten af single-drug doxorubicin i studiet var | <p>1b</p> |

¹ Se appendiks 2 "Evidensniveauer"

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | <p>i overensstemmelse med historiske data</p> <ul style="list-style-type: none"> • Den tidlige adskillelse af de samlede overlevelseskurver er i overensstemmelse med effekten af kombinationen af olaratumab plus doxorubicin, og skal ikke tilskrives konfunderende post-treatment faktorer <p>Potentiel svagheder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ikke blindet • PDGFRα (taget for olaratumab) udtryk alene korrelerede ikke med resultatet | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |