

Olaratumab

En combinació amb doxorubicina per al tractament de pacients adults amb sarcoma de parts toves avançat, no candidats a tractament curatiu amb cirurgia o radioteràpia, i no tractats prèviament amb doxorubicina

Consell assessor de la medicació hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
4 d'abril de 2018



CatSalut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Servei Català
de la Salut

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queral Gorgas Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangués, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Margarita Majem.
- Experts clínics externs: Antonio López Pousa (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), Xavier García del Muro (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia), Claudia M^a Valverde (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Vall d'Hebron).
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Anna Feliu, Carlota Salazar.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts a qui s'ha consultat durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la forma que segueix: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Olaratumab en combinació amb doxorubicina per al tractament de pacients adults amb sarcoma de parts toves avançat, no candidats a tractament curatiu amb cirurgia o radioteràpia, i no tractats prèviament amb doxorubicina. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obres Derivades 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa és pot consultar <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2018, Generalitat de Catalunya

Departament de Salut

Edició 2018: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut.....	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	5
3. Àrea descriptiva del medicament	6
3.1. Mecanisme d'acció	6
3.2. Indicacions i data d'autorització.....	6
3.3. Posologia i forma d'administració.....	7
3.4. Utilització en poblacions especials.....	7
3.5. Dades farmacocinètiques.....	8
4. Evidència disponible	8
5. Avaluació de l'eficàcia.....	8
5.1. Assajos clínics.....	8
6. Avaluació de la seguretat	12
6.1. Esdeveniments adversos.....	12
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	15
6.3. Pla de gestió de riscos.....	16
7. Validesa interna i aplicabilitat	17
8. Àrea econòmica.....	19
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	19
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	20
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	21
Guies de pràctica clínica, consensos i/o recomanacions	21
Informe de posicionament terapèutic	22
Avaluacions per altres organismes	22
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	23
Bibliografia.....	24

1. Punts clau

- El tractament de primera línia per al sarcoma de parts toves (SPT) avançat en adults és la quimioteràpia basada en antraciclins, amb una taxa de resposta del 10% al 30%. L'objectiu del tractament és pal·liatiu i busca millorar la supervivència amb qualitat de vida. Fins ara, cap assaig no ha aconseguit competir amb la doxorubicina en termes de supervivència global, malgrat ser un fàrmac dels anys 60.
- Olaratumab és un anticòs monoclonal que s'uneix específicament al receptor α del factor recombinant derivat de plaquetes (PDGFR- α) a les cèl·lules tumorals i de l'estroma, inhibint el creixement del tumor.
- Olaratumab ha estat aprovat en combinació amb doxorubicina, per al tractament de pacients adults amb sarcoma de teixits tous en estadi avançat que no són susceptibles de tractament curatiu amb cirurgia o radioteràpia i que no han estat tractats prèviament amb doxorubicina. El seu únic comparador, la doxorubicina, està aprovat per a sarcoma avançat de teixits tous en adult, osteosarcoma i sarcoma d'Ewing, entre d'altres.
- L'evidència per a l'aprovació d'olaratumab en la indicació avaluada prové de l'estudi fase II obert, aleatoritzat i multicèntric JGDG, en el que olaratumab va mostrar un increment en l'SLP de 2,5 mesos (6,6 mesos al braç experimental vs. 4,1 mesos en el control; HR=0,672 [IC 95%:0,442-1,021]; p=0,0615) i, el que és més rellevant, un augment de l'SG d'11,8 mesos (26,5 vs. 14,7 mesos al braç experimental i control, respectivament; HR=0,463 [IC95%:0,301-0,710]; p=0,0003). Aquests resultats superen els obtinguts fins ara d'SLP entre 2,5 i 5,5 mesos i de mediana d'SG de 12 mesos aproximadament.
- A data d'avui no es disposa de biomarcador predictiu d'eficàcia, ja que no s'ha demostrat que el PDGFR α es comporti com a tal.
- En l'assaig s'observa més toxicitat al braç experimental, amb més esdeveniments adversos de grau 3-4, si bé aquesta toxicitat és manejable i no deriva en més taxa d'abandonaments ni en més neutropènia febril. Olaratumab afegeix més nàusees, neutropènia, mucositis, anèmia, trombocitopènia, i reaccions relacionades amb la infusió de fàrmac, respecte a doxorubicina. L'estudi no mostra resultats de qualitat de vida ni del temps fins a l'empitjorament de l'estat funcional ECOG, tan sols la incidència com a efecte secundari de dolor múscul-esquelètic (64,1% vs. 24,6% en grup experimental i control, respectivament).
- L'aprovació d'olaratumab per l'EMA és condicional, en espera dels resultats definitius de l'assaig fase III que està en marxa i que disposarà de les dades finals el 2020 (NCT02451943).
- Segons l'escala de magnitud del benefici clínic de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica, la combinació olaratumab i doxorubicina obté una puntuació de 4 sobre 5.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut ^{1,2,3,4,5,6,7}

Els sarcomes de parts toves (SPT) constitueixen un grup heterogeni de tumors malignes d'origen mesenquimal. L'OMS els va classificar el 2013 en 12 categories tumorals que inclouen tumors adiposos, de component muscular, nervis perifèrics, vasos sanguinis i teixit fibrós, englobant més de 50 subtipus histològics diferents.

Els SPT poden aparèixer a qualsevol edat i en qualsevol localització de l'organisme. No obstant això, tendeixen a aparèixer a edats més primerenques que altres neoplàsies i afecten amb més freqüència les extremitats. La gran majoria comparteixen característiques clíniques, pronòstiques o terapèutiques i només alguns subtipus, com el GIST, es consideren entitats individuals requerint un tractament especial.

Són tumors poc freqüents, suposen menys de l'1% dels tumors malignes en adults, amb una incidència estimada a la Unió Europea de 4,7 casos nous a l'any per cada 100 000 habitants. La seva taxa de mortalitat és alta (entre el 15% i el 90% segons l'estadi i tipus) i són responsables del 2% de la mortalitat total deguda al càncer.

En el moment del diagnòstic, el 80-90% dels SPT són localitzats, però entre el 40 i el 60% disseminaran, la majoria a nivell pulmonar, en els següents 5 anys des del tractament inicial, amb taxes de supervivència a 5 anys entorn del 50%.

2.2. Tractament de la malaltia ^{1,3,4,5,7}

El tractament estàndard dels SPT és la cirurgia àmplia o radical. De forma general, s'aconsegueix la curació del 50% dels casos. En els subtipus histològics més agressius pot ser necessari combinar-la amb radioteràpia i/o quimioteràpia per evitar recidives locals i metastasi, respectivament, aconseguint el control local en el 80-90% dels pacients. Ara bé, la meitat d'ells amb SPT d'alt grau presentarà recidiva en els 2-3 anys següents i morirà a causa de la malaltia.

El maneig de l'SPT avançat és complex, pal·liatiu, buscant millorar la supervivència amb qualitat de vida, i en el dia d'avui les antraciclins continuen sent el *gold-standard*, amb una taxa de resposta del 10% al 30%. L'addició d'ifosfamida millora la supervivència lliure de progressió (SLP) i taxa de resposta, però a costa d'augmentar la toxicitat sense mostrar avantatges en supervivència global (SG), per la qual cosa el tractament de primera línia que recomanen les guies és la doxorubicina a una dosi de 75mg/m². És, per tant, en el dia d'avui l'únic comparador legítim per a assajos clínics duts a terme en SPT avançats. En cas de contraindicació o fracàs a doxorubicina, la ifosfamida serà l'alternativa més adequada. Les expectatives d'eficàcia en primera línia per a SPT avançats o metastàtics són baixes, amb SLP entre 2,5 i 5,5 mesos i una mediana d'SG de 12 mesos aproximadament.

La incorporació d'esquemes de segona línia i posteriors ha aconseguit augmentar la mediana d'SG a 16-18 mesos, encara que la seva finalitat és sempre pal·liativa. No existeix evidència que un tractament sigui superior a un altre en la majoria dels SPT, per la qual cosa tots els pacients podrien beneficiar-se de l'exposició al major nombre de línies terapèutiques sempre que el seu estat general ho permeti. A continuació es citen els esmentats esquemes fent referència a la seva principal indicació. La trabectedina està indicada després del fracàs a doxorubicina i ifosfamida i és més activa davant L-sarcomes (leiomiiosarcoma i liposarcoma). Pazopanib ha estat aprovat per al tractament de segona línia de sarcomes avançats de tipus no liposarcoma; es diferencia de la resta en que no és un agent quimioteràpic, sinó un tractament dirigit amb efecte antiangiogènec i

administrat per via oral, amb millor perfil de toxicitat. Eribulina s'indica en el tractament de segona línia de liposarcoma. La combinació gemcitabina amb dacarbazina o docetaxel ha mostrat una millora en la taxa de resposta de leiomioma i angiosarcoma. Aquells pacients que han rebut tractament amb ifosfamida podrien ser rescatats amb ifosfamida a dosis altes (>10 g/m²), especialment en cas de sarcoma sinovial, per la seva major sensibilitat.

A l'annex 2 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments disponibles en la indicació avaluada.

3. Àrea descriptiva del medicament ⁷

Taula 1. Característiques del medicament

Olaratumab (Lartruvo [®])	
Laboratori	Eli Lilly Nederland B.V.
Presentacions	Lartruvo [®] 10 mg/ml concentrat per a solució per a perfusió, 1 vial de 19 mL Lartruvo [®] 10 mg/ml concentrat per a solució per a perfusió, 1 vial de 50 mL
Excipients de declaració obligatòria	Clorur de sodi
Codi ATC/ Grup terapèutic	L01XC27/ Altres agents antineoplàstics, anticossos monoclonals
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de comercialització	01/11/2017
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica (https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161143001/FT_1161143001.pdf) per obtenir informació més detallada i actualitzada del fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Olaratumab és un anticòs monoclonal immunoglobulina G subclasse 1 (IgG1), dirigit, recombinant, completament humà, que s'uneix específicament al receptor α del factor de creixement plaquetari (PDGFR- α), bloquejant la unió dels lligands PDGF AA, -BB i -CC al receptor i la seva activació. Com a conseqüència, inhibeix *in vitro* la cascada de senyalització del PDGFR- α a les cèl·lules tumorals i de l'estroma, i interromp, *in vivo*, la cascada del PDGFR- α en cèl·lules tumorals, inhibint el creixement del tumor.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA (15/09/16) / AEMPS (05/12/16):

En combinació amb doxorubicina, per al tractament de pacients adults amb sarcoma de teixits tous en estadi avançat que no són susceptibles de tractament curatiu amb cirurgia o radioteràpia i que no han estat tractats prèviament amb doxorubicina.

Olaratumab ha estat aprovat pel CHMP de l'EMA de forma accelerada, donada la rellevància clínica dels resultats, i condicionada en espera dels resultats definitius d'eficàcia i seguretat de l'assaig fase III (ANNOUNCE, NCT02451943).

FDA (24/02/2016):

En combinació amb doxorubicina, en el tractament de pacients adults amb sarcoma de teixits tous, el subtipus histològic del qual sigui susceptible de tractament amb un règim basat en antraciclins, i no susceptible de tractament curatiu amb radioteràpia o cirurgia.

3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada d'olaratumab és de 15 mg/Kg. Aquesta dosi requereix de dilució en SF 0,9% fins a un volum total de 250 mL, i d'administració per perfusió intravenosa lenta d'1 hora de durada, els dies 1 i 8 de cada cicle de 21 dies. Així mateix, requereix premedicació amb un antagonista d'histamina, com difenhidramina, i dexametasona endovenoses entre 30 i 60 minuts abans de l'administració d'olaratumab, els dies 1 i 8 del primer cicle. En els cicles successius no serà necessària l'administració del corticoide si no hi ha hagut reaccions relacionades amb la infusió (RRI).

El tractament combinat d'olaratumab i doxorubicina es manté fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable un màxim de 8 cicles. En cas de no progressió, es manté el tractament amb olaratumab en monoteràpia.

La doxorubicina s'administra el dia 1 del cicle, 1 hora després de finalitzar la perfusió d'olaratumab per a l'observació de possibles RRI de l'anticòs.

La posologia es manté o modifica en funció de les toxicitats presentades (veure fitxa tècnica).

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No es requereix ajustament de dosi, si bé la toxicitat és més gran en aquest grup, i les dades per a >75 anys són limitades.
Pediatría	No s'ha establert encara la seguretat i eficàcia d'olaratumab en nens i adolescents menors de 18 anys. No es disposa de dades.
Insuficiència renal (IR)	No és necessari l'ajustament de dosi en IR lleu o moderada. S'ha d'utilitzar amb precaució en IR greu (ClCr < 30ml/min), amb estret control de la toxicitat, en no disposar d'evidència en aquest grup de població.
Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari l'ajustament de dosi en IH lleu o moderada. No hi ha dades disponibles de pacients amb IH greu (nivells de bilirubina > 3 vegades el valor del límit alt de normalitat i qualsevol nivell d'AST).
Embaràs i lactància	Olaratumab no s'ha d'administrar durant l'embaràs, tret que el benefici potencial justifiqui el risc potencial per al fetus. Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament i fins almenys, 3 mesos després de l'última dosi d'olaratumab. No es recomana la lactància durant el tractament amb olaratumab i caldria esperar, almenys, 3 mesos des de l'última dosi.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Dades farmacocinètiques

Absorció	Biodisponibilitat completa, atès que s'administra únicament en perfusió IV.
Distribució	Basat en un model farmacocinètic poblacional (PopPK), el volum de distribució mitjà d'olaratumab (CV%) en l'estat estacionari (Vss) va ser 7,7 l (16%).
Metabolisme	No s'han realitzat estudis de metabolisme d'olaratumab.
Eliminació	Basat en un model PopPK, l'aclariment mitjà d'olaratumab (CV%) va ser 0,56 l/dia (33%). Això es correspon amb una semivida d'aproximadament 11 dies.

4. Evidència disponible

Les dades d'eficàcia i seguretat d'olaratumab en SPT avançat en l'adult provenen del següent assaig:

- Estudi 14055 / I5B-IE-JGDG / CP15-0806 (NCT01185964)

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assajos clínics^{1,16}

Taula 4. Característiques de l'assaig clínic

Estudi aleatoritzat fase II que compara la combinació d'olaratumab i doxorubicina amb doxorubicina sola en el tractament de sarcomes de parts toves d'estadi avançat de l'adult (JGDG)	
Disseny	Fase 2, obert, aleatoritzat (1:1), multicèntric (16 centres nord-americans)
Nombre de pacients	133 pacients
Criteris d'estratificació	ECOG (0-1 vs. 2), subtipus (leiomioma vs. sarcoma sinovial vs. d'altres), expressió de PDGFR α (positiva vs. negativa) i línies prèvies (0 vs. ≥ 1)
Criteris d'inclusió	Edat ≥ 18 anys, confirmació histològica de SPT avançat, no susceptible de tractament amb cirurgia o radioteràpia, ECOG 0-2, funció renal i hepàtica adequades, FEVE $\geq 50\%$, disponibilitat de teixit tumoral per determinar l'expressió de PDGFR α
Criteris d'exclusió	Sarcoma de Kaposi; tractament previ amb doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, mitoxantrona, o amb agents dirigits a PDGF o PDGFR; metàstasi en SNC no tractades
Grup intervenció	Olaratumab 15 mg/kg d1 i d8 + doxorubicina 75 mg/m ² d1 (cicle de 21 dies), 8 cicles ^{a,b}
Grup control	Doxorubicina 75 mg/m ² d1 (cicle de 21 dies), 8 cicles ^a
Variable principal, secundàries i tipus d'anàlisi	Variable principal: SLP Variables secundàries: SG, TRO, seguretat i farmacocinètica i immunogenicitat Anàlisi estadística tipus ITT

Càlcul de la mida mostral	El disseny requeria 130 pacients per a una estimació de millora de la mediana d'SLP del 50% al braç intervenció respecte al control, amb una HR de 0,67, un poder estadístic del 80% i un nivell de significació de cues del 0,2
----------------------------------	--

^a A partir del cinquè cicle, els pacients poden rebre dexrazoxà 750 mg/m² previ a doxorubicina el dia 1 del cicle, a criteri de l'investigador.

^b Transcorreguts els 8 cicles, es finalitza el tractament amb doxorubicina i els pacients continuen amb olaratumab en monoteràpia fins a progressió de la malaltia, toxicitat inacceptable o qualsevol altra raó per la qual el tractament hagi de finalitzar. En l'assaig, els pacients del braç control podien iniciar olaratumab en monoteràpia després de progressió durant el tractament amb doxorubicina en monoteràpia.

Taula 5. Variables utilitzades en l'assaig clínic

Variables de l'assaig	
Variable principal	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	Temps des d'aleatorització fins a la primera troballa radiogràfica que objectivi progressió (segons RECIST 1.1) o mort per qualsevol causa
Variables secundàries	Comentaris
Supervivència global (SG)	Temps des d'aleatorització fins a mort per qualsevol causa
Taxa de resposta objectiva (TRO)	Proporció de pacients que assoleix una resposta completa o parcial, segons RECIST, des de l'aleatorització fins a la progressió/recidiva de la malaltia
Canvi de la mida tumoral	Màxima reducció respecte a la mida basal, per pacient, en el conjunt de lesions d'iana

Les característiques basals dels braços comparats són les esperades en la població a la qual s'adreça olaratumab. Els braços comparats són homogenis, si bé predomina el sexe femení al braç experimental. També hi ha diferències en els subtipus histològics representats ja que, encara que el 60% dels casos pertanyen als SPT més comuns (com són els L-sarcomes i sarcomes pleomòrfics indiferenciats), el 26% dels SPT del braç experimental pertanyen a la categoria d'altres, davant un 9% de pacients en el grup control.

L'assaig és obert, però inclou revisió central radiològica cega dels pacients per evitar un biaix potencial sistemàtic a favor del grup d'estudi.

En l'anàlisi d'eficàcia, l'estudi va assolir el nivell de significació final predefinit per a l'SLP. La combinació d'olaratumab i doxorubicina va proporcionar una millora en la mediana de l'SLP de 2,5 mesos respecte a la doxorubicina sola (mediana [IC 95%]: 6,6 mesos [4,1-8,3] vs. 4,1 mesos [2,8-5,4]; HR = 0,672 [0,442-1,021]; p = 0,0615) (Taula 6) (Figura 1).

No es van obtenir diferències estadísticament significatives en la TRO, amb un 18,2% (IC 95%: 9,8-29,6) al braç de la combinació davant un 11,9% (IC 95%: 5,3-22,2) al braç de la monoteràpia.

Taula 6. Resultats de l'assaig clínic

Resultats (tall de dades: 15 de maig 2016- seguiment durant 20 mesos) – Dades EPAR		
Variable principal (investigador)	Olaratumab+Doxorubicina (n=66)	Doxorubicina (n=67)
SLP mediana (mesos) (IC95%)	6,6 (4,1-8,3)	4,1 (2,8-5,4)
HR (IC95%); p	0,672 (0,442-1,021); 0,0615*	
Variable principal (revisor independent)		
SLP mediana (mesos) (IC95%)	8,2 (5,5-9,8)	4,4 (3,1-7,4)
HR (IC95%); p	0,670 (0,401, 1,117); 0,2157	
Variables secundàries		
SG mediana (mesos) (IC95%)	26,5 (20,9-31,7)	14,7 (9,2-17,1)
	0,463 (0,301-0,710); 0,0003	
Taxa de resposta objectiva (%) (mediana) (IC95%)	18,2% (9,8-29,6)	11,9% (5,3-22,2)
	p=0,3421	
Canvi de la mida del tumor (%) (mediana) (IC95%)	10,3	8,2
	p=0,7081	

*Assoleix el nivell de significació predefinit

Figura 1. Corba Kaplan-Meier de supervivència lliure de progressió (Font: informe EPAR de l'EMA)

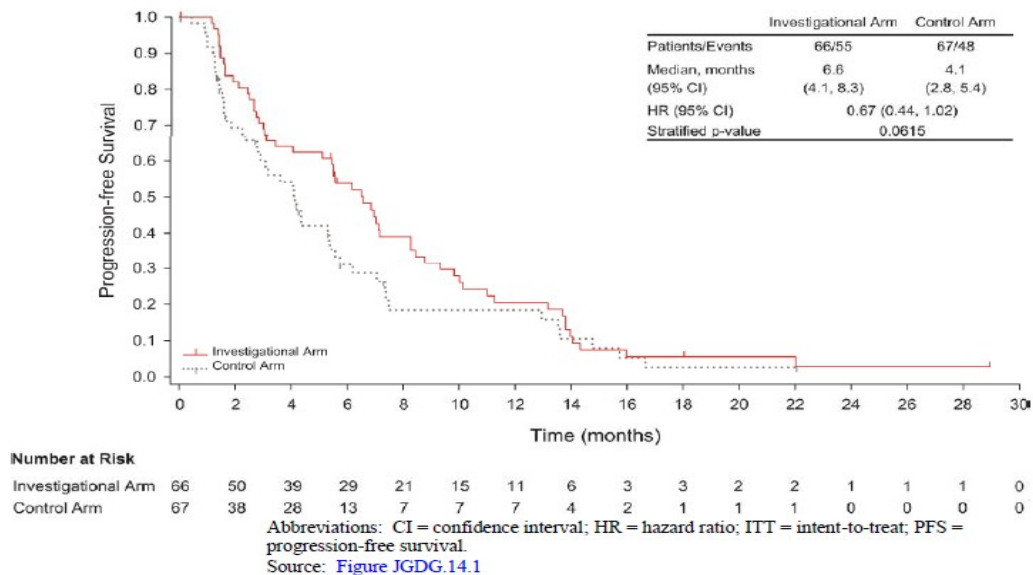
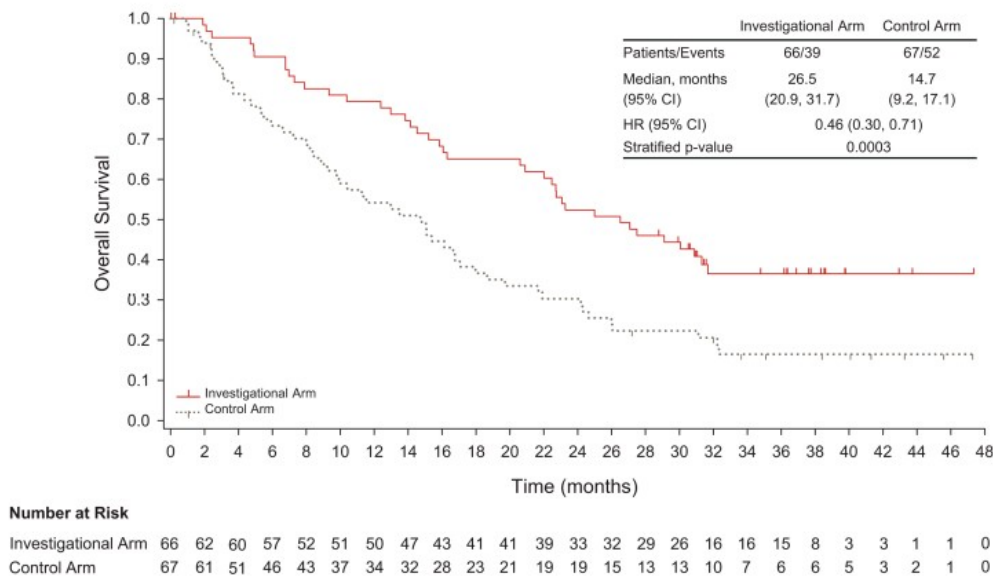


Figura 2. Corba Kaplan-Meier de supervivència global (Font: informe EPAR de l'EMA)

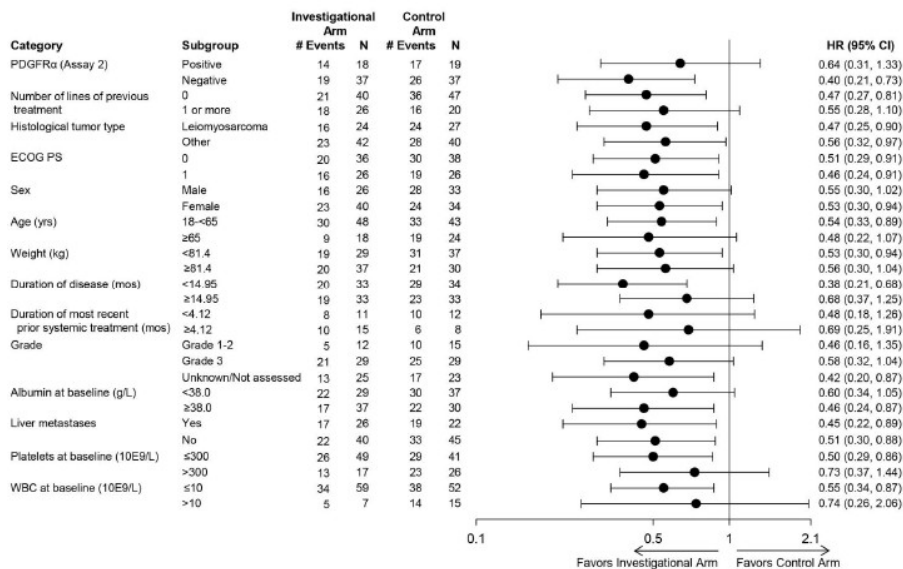


Abbreviations: CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; OS = overall survival.

Olaratumab en combinació amb doxorubicina aconsegueix reduir el risc de mort en un 53,7% (HR=0,463 [0,30-0,71]; p=0,0003) (Figura 2), el que suposa una mediana de supervivència del 80% major al braç de tractament (26,5 mesos [IC 95%: 20,9-31,7] davant del control (14,7 mesos [IC 95%: 9,2-17,1]). Aquesta diferència en SG es considera clínicament rellevant.

Olaratumab en combinació amb doxorubicina suposa un guany d'11,8 mesos de vida, efecte que es va mantenir en tots els subgrups estratificats durant la fase d'aleatorització (Figura 3). Diverses anàlisis de sensibilitat *post-hoc* corroboren la consistència dels resultats de supervivència global.

Figura 3: Forest plot. Anàlisi de supervivència global en funció de factors pronòstics potencials (Font: informe EPAR de l'EMA)



Abbreviations: CI = confidence interval; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; eCRF = electronic case report form; HR = hazard ratio; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; OS = overall survival; PDGFRα = platelet-derived growth factor receptor alpha; WBC = white blood cells.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos ^{1,8}

El perfil de seguretat d'olaratumab en combinació amb doxorubicina deriva principalment de l'estudi fase 2 JGDG.

El braç de la combinació va rebre una mediana de 16,5 infusions d'olaratumab [mitjana (desviació estàndar): 19,4 (17,47)] davant 4 [mitjana (desviació estàndar):10,6 (19,73)] en el grup control (prèviament tractat amb doxorubicina en monoteràpia) (figura 4), sense diferències significatives en la intensitat de la dosi entre ambdós grups (83,0% vs. 79,0% respectivament). Pel que fa a la doxorubicina, hi va haver més disparitat entre ambdós grups, amb una mediana de 7 infusions en el grup de tractament davant de 4 en el control (figura 5), si bé en ambdós la intensitat de la dosi va ser similar (95,7% vs. 97,4% respectivament).

Figura 4: Grau d'exposició a olaratumab en la població de seguretat (Font: informe EPAR de l'EMA)

	Investigational Arm N = 64	Control Arm: Olaratumab Monotherapy after Doxorubicin ^a N = 30
Duration of Olaratumab Treatment (weeks)		
Mean (SD)	31.4 (26.71)	17.6 (31.25)
Median duration (weeks)	26.1	7.0
Range (weeks)	3.0 - 128.0	3.0 - 134.0
Number of Infusions, n		
Mean (SD)	19.4 (17.47)	10.6 (19.73)
Median	16.5	4.0
Range	1.0 - 83.0	1.0 - 81.0
Cumulative Dose Level (mg/kg)		
Mean (SD)	277.7 (256.27)	155.4 (284.74)
Median	230.1	61.0
Range	0.7 - 1217.1	0.2 - 1232.0
Relative Dose Intensity (%)		
Mean (SD)	83.0 (18.67)	79.0 (22.78)
Median	88.7	85.8
Range	2.4 - 101.9	0.6 - 96.8

Figura 5: Grau d'exposició a doxorubicina en la població de seguretat (Font: informe EPAR de l'EMA)

	Investigational Arm N = 64	Control Arm N = 65
Duration of Doxorubicin Treatment (weeks)		
Mean (SD)	17.6 (7.72)	13.6 (8.21)
Median duration (weeks)	21.3	12.3
Range (weeks)	3.0 - 29.0	3.0 - 25.4
Number of Infusions, n (%)		
Mean (SD)	5.7 (2.54)	4.4 (2.67)
Median	7.0	4.0
Range	1.0 - 8.0	1.0 - 8.0
Cumulative Dose Level (mg/m²)		
Mean (SD)	416.4 (185.01)	328.9 (203.50)

El percentatge de pacients que va experimentar qualsevol esdeveniment advers (EA) durant el tractament va ser similar en els grups estudiats (98,5% grup control vs. 98,4% grup intervenció), igual com els esdeveniments adversos que van conduir a la interrupció del tractament (12,5% vs. 18,5%). El 96,9% dels EA es va relacionar amb la doxorubicina en els dos grups. Es pot destacar que al braç experimental van completar els 8 cicles de tractament 31 dels 64 pacients (48,4%),

mentre que en el control ho van fer 17 de 64 (26,6%). El motiu més freqüent de la discontinuació a ambdós braços va ser la progressió de la malaltia.

Esdeveniments adversos més freqüents

Els EA que van aparèixer més freqüentment en qualsevol grau van ser nàusees (73,4%), dolor múscul-esquelètic (64,1%), neutropènia (59,4%) i mucositis (53,1%). La incidència d'EA de grau ≥ 3 va ser major en el braç d'olaratumab (79,7% vs. 69,2%), on destaquen la neutropènia (54,7%), anèmia (12,5%) i dolor múscul-esquelètic (7,8 %).

Els EA més freqüents descrits en l'estudi de registre es mostren a la taula 7.

Taula 7. Resum dels esdeveniments adversos de freqüència superior o igual al 10%.

Esdeveniment advers (EA)	Estudi JGDG			
	Olaratumab + Doxorubicina N=64 n(%)		Doxorubicina N=65* n(%)	
	Qualsevol grau	Grau ≥ 3	Qualsevol grau	Grau ≥ 3
Pacients amb qualsevol EA	63 (98,4)	51 (79,7)	64 (98,5)	45 (69,2)
<i>Nàusees</i>	47 (73,4)	1 (1,6)	34 (52,3)	2 (3,1)
Fatiga	44 (68,8)	6 (9,4)	45 (69,2)	2 (3,1)
<i>Dolor múscul-esquelètic</i>	41 (64,1)	5 (7,8)	16 (24,6)	1 (1,5)
<i>Neutropènia</i>	38 (59,4)	35 (54,7)	25 (38,5)	22 (33,8)
<i>Mucositis</i>	34 (53,1)	2 (3,1)	23 (35,4)	3 (4,6)
Alopècia	33 (51,6)	0	26 (40)	0
Vòmits	29 (45,3)	0	12 (18,5)	0
Infeccions	27 (42,2)	5 (7,8)	27 (41,5)	7 (10,8)
Anèmia	26 (40,6)	8 (12,5)	24 (36,9)	6 (9,2)
Restrenyiment	22 (34,4)	0	21 (32,3)	1 (1,5)
Diarrea	22 (34,4)	2 (3,1)	15 (23,1)	0
Disminució de la gana	20 (31,3)	1 (1,6)	13 (20)	0
<i>Dolor abdominal</i>	15 (23,4)	2 (3,1)	9 (13,8)	0
Febre	15 (23,4)	0	12 (18,5)	0
Trombocitopènia	16 (25)	7 (10,9)	14 (21,5)	5 (7,7)
Tos	14 (21,9)	0	12 (18,5)	0
<i>Neuropatia</i>	14 (21,9)	0	7 (10,8)	0
Cefalea	13 (20,3)	0	6 (9,2)	0
Dispnea	11 (17,2)	0	12 (18,5)	1 (1,5)
Hipopotassèmia	9 (14,1)	2 (3,1)	6 (9,2)	3 (4,6)
Limfopènia	8 (12,5)	5 (7,8)	3 (4,6)	1 (1,5)
Neutropènia febril	8 (12,5)	8 (12,5)	9 (13,8)	9 (13,8)
Insomni	8 (12,5)	0	6 (9,2)	0
Dolor toràcic no cardíac	8 (12,5)	0	4 (6,2)	0
Ansietat	7 (10,9)	0	2 (3,1)	0
Deshidratació	7 (10,9)	1 (1,6)	6 (9,2)	0
Sequedat ocular	7 (10,9)	0	2 (3,1)	0
Sequedat de boca	7 (10,9)	1 (1,6)	6 (9,2)	0
<i>Erupció cutània</i>	7 (10,9)	0	5 (7,7)	1 (1,5)

<i>Hipomagnesèmia</i>	7 (10,9)	0	1 (1,5)	0
Pèrdua de pes	7 (10,9)	0	7 (10,8)	0
Mareig	6 (9,4)	0	10 (15,4)	0
Refredat	4 (6,3)	0	2 (3,1)	0
EA d'especial interès				
Disfunció cardíaca	15 (23,4)	1 (1,6)	11 (16,9)	0
Arrítmies	10 (15,6)	0	10 (15,4)	1 (1,5)
IRR	8 (12,5)	2 (3,1)	0	0

*30 dels 65 pacients del braç control van rebre olaratumab en monoteràpia després de la interrupció del tractament amb doxorubicina

S'observa una incidència d'alteracions gastrointestinals més gran en el grup de la combinació respecte al control: nàusees (73,4% vs. 52,3%), mucositis (53,1% vs. 35,4%), vòmits (45,3% vs. 18,5%), diarrea (34,4% vs. 23,1%). En la majoria dels casos, es va considerar toxicitat associada a doxorubicina (més mediana de cicles de doxorubicina en el grup intervenció: 7 vs. 4), va resultar manejable (en general, grau \leq 2) i no va derivar en cap cas en discontinuació del tractament.

La combinació olaratumab i doxorubicina produeix més neutropènia de qualsevol grau que la segona en monoteràpia (59,4% vs. 38,5%). El mateix succeeix amb la de grau 3 (18,8% vs. 7,7%) i grau \geq 4 (35,9% vs. 26,2%). L'ús de G-CSF va ser superior al braç experimental (54,7% vs. 36,9%). No obstant això, la taxa d'infecció greu va ser similar en ambdós grups, igual com la neutropènia febril.

Si s'observa una acusada diferència entre la incidència de dolor musculoesquelètic en el grup de la combinació (64,1%) i la del control (24,6%). Si bé la majoria dels casos va presentar dolor de grau \leq 2, la incidència d'esdeveniments grau \geq 3 va ser més gran en el grup que va rebre olaratumab (7,8% vs. 1,5%). En la majoria dels casos, el dolor va aparèixer abans del cinquè cicle i es va relacionar amb la mateixa malaltia o una altra condició concomitant i preexistent en el pacient. També destaca el dolor de les extremitats que acusa un 23,4% dels pacients que reben la combinació davant d'un 1,5% del braç control.

La incidència d'anèmia va ser similar en ambdós grups (40,6% vs. 36,9%), essent en el 80% dels casos de grau 1-2. La transfusió va ser necessària en igual mesura en ambdós braços (17,2% vs. 13,8%). La trombocitopènia també va afectar d'igual manera a ambdós grups (25% vs. 21,5%), va ser de grau \leq 2 en el 70% dels casos i només va requerir transfusió un pacient del grup control.

L'addició d'olaratumab a doxorubicina va augmentar les reduccions de dosi de l'antraciclina (25% vs. 15,4%). Si bé la toxicitat relacionada amb la doxorubicina (neutropènia, mucositis, nàusees, vòmits, diarrea) va ser més gran en el grup experimental, no va derivar en un major nombre d'esdeveniments de neutropènia febril, ingressos hospitalaris ni discontinuacions o morts.

Esdeveniments adversos greus

Es van produir EA greus en un 42,2% dels pacients del grup experimental i en un 38,5% dels pacients del grup control. D'aquests EA, el 15,6% i el 18,8% es van relacionar amb olaratumab i doxorubicina, respectivament, en el grup experimental.

Morts

Totes les morts relacionades amb el tractament van succeir al braç control (7,7%), una d'elles, una aturada cardíaca, en un pacient que estava rebent olaratumab en monoteràpia i es va relacionar amb aquest fàrmac. De les 5 morts relacionades amb EA, esdevingudes al braç control, 2 (un xoc sèptic i una sèpsia) es van relacionar amb la doxorubicina.

Interrupcions del tractament per esdeveniments adversos

Un 12,5% dels pacients pertanyents al grup experimental van abandonar el tractament per EA, davant un 18,5% de pacients del grup control. Dels pacients que abandonen per EA en el grup experimental, 4 abandonen els dos fàrmacs, 3 només doxorubicina, i un pacient només olaratumab. La principal causa d'abandonament a ambdós braços va ser la progressió de la malaltia, seguida de la disminució de la fracció d'ejecció en el grup control (6,2% vs. 4,7%), i de les RRI en el grup de la combinació (3,1% vs. 0%).

Altres esdeveniments adversos d'interès

Es van identificar 3 EA d'especial interès per a olaratumab i/o doxorubicina: reaccions relacionades amb la infusió (9,4% tractament vs. 0% control); arrítmies cardíques (15,6% tractament vs. 15,4% control) i disfunció cardíaca (23,4% tractament vs. 16,9% control).

Reaccions relacionades amb la infusió (RRI)

En els assajos clínics duts a terme amb olaratumab s'han notificat RRI, incloent reaccions anafilàctiques, que ocorren gairebé sempre durant la primera perfusió del fàrmac o després de finalitzar aquesta. Aquestes RRI inclouen rubor, ofec, broncoespasme, febre, calfreds i, en els casos més greus, hipotensió greu, xoc anafilàctic o parada cardíaca. La premedicació no eximeix de patir aquestes reaccions, per la qual cosa és de vital importància controlar els pacients durant l'administració del fàrmac per detectar signes i símptomes de RRI en un entorn amb equip de reanimació disponible. (Veure precaucions en fitxa tècnica).

Toxicitat cardíaca

Doxorubicina pot causar cardiotoxicitat, de forma dosi-dependent, essent més gran en pacients amb antecedents de miocardiopatia, irradiació mediastínica i malaltia cardíaca preexistent. Per això, abans de començar el tractament i durant el mateix convé controlar la funció cardíaca, mitjançant la mesura de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre, ecocardiograma, electrocardiograma i/o ús d'agents cardioprotectors. En l'assaig exposat, des del cinquè cicle de tractament amb doxorubicina s'administrava dexrazoxà abans de cada dosi d'antraciclina per reduir el risc de toxicitat cardíaca.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions^{1,8}

Es recomana consultar la fitxa tècnica (https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161143001/FT_1161143001.pdf) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions del fàrmac.

Contraindicacions:

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

Precaucions:

- Reaccions relacionades amb la perfusió: és important premedicar amb antihistamínic i corticoide endovenosos abans de les dosis d'olaratumab del primer cicle per reduir el risc d'aparició de RRI. Si no apareixen, es continuarà amb difenhidramina prèvia a olaratumab i, en cas que sí, s'afegirà paracetamol i se suspendrà el tractament en cas de grau 3-4.
- Neutropènia: s'ha de supervisar el recompte de neutròfils; en funció de la gravetat, considerar l'administració d'antibiòtics o G-CSF d'acord amb les guies locals, la reducció de la dosi i/o la interrupció del tractament.
- Episodis hemorràgics: s'han de revisar els recomptes de plaquetes abans d'administrar la dosi d'olaratumab els dies 1 i 8 de cada cicle, així com els paràmetres de coagulació en pacients anticoagulats, ja que el tractament augmenta el risc de sagnat.
- Pacients tractats prèviament amb antraciclins: el risc de toxicitat cardíaca és més gran amb dosis acumulades d'antraciclins. No hi ha dades sobre la seguretat de la combinació olaratumab i doxorubicina en pacients prèviament tractats amb doxorubicina.
- Dieta restrictiva en sodi: olaratumab conté 146 mg de sodi per cada vial de 50 ml, aspecte que ha de ser tingut en compte en pacients amb dietes pobres en sodi.
- Toxicitat cardíaca: s'han de realitzar controls periòdics de la funció cardíaca abans i durant el tractament per reduir el risc de toxicitat associada a la doxorubicina. L'administració de dexrazoxà a partir del cinquè cicle de doxorubicina també contribueix a reduir-la.

6.3. Pla de gestió de riscos¹

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos considerats rellevants: reaccions relacionades amb la infusió (identificats), toxicitat fetal i teratogenicitat (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en carcinogenicitat, genotoxicitat, infertilitat a llarg termini, efecte sobre la lactància, eficàcia en subtipus histològics poc freqüents, ús d'olaratumab a llarg termini, EA poc freqüents, ús en pacients pediàtrics, d'edat avançada (> 75 anys), en insuficiència renal i hepàtica.

Com a part del pla de gestió de riscos d'olaratumab es troben en marxa diversos estudis (NCT02451943, NCT02326025 i un estudi observacional postautorització) a fi d'obtenir més informació sobre l'eficàcia i seguretat.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi JGDG és un assaig fase 1b/2 obert, aleatoritzat i multicèntric, que inclou pacients amb SPT avançat que no eren susceptibles de tractament curatiu amb cirurgia i/o radioteràpia, i que no havien estat tractats prèviament amb antraciclins, si bé podien haver rebut tractament amb una altra família de fàrmacs. L'assaig reflecteix correctament l'escenari dels SPT avançats, on el tractament té una finalitat pal·liativa, en incloure una gran varietat de subtipus histològics i malalts amb estat funcional fins a 2 en l'escala ECOG. Crida l'atenció el desequilibri d'algunes característiques basals, com la histologia del grup d'altres i el sexe.

La doxorubicina es considera adequada com a comparador, ja que constitueix la primera línia de tractament proposada per les guies de pràctica clínica per a la majoria de sarcomes, ja que l'addició d'ifosfamida incrementa la toxicitat a més de l'SLP, sense millorar l'SG.

La variable principal de l'estudi és l'SLP, avaluada per l'investigador segons els criteris RECIST 1.1. Es tracta d'una variable intermèdia el resultat de la qual pot veure's afectat pel disseny obert de l'assaig, però la determinació de l'SG com a variable secundària i l'anàlisi retrospectiva dels resultats per un grup independent emmascarat, fan que el disseny sigui vàlid, amb un risc de biaix baix. A més, l'estudi es va dissenyar per reclutar 130 pacients suposant una millora del 50% de l'SLP, objectiu ambiciós tenint en compte la falta de millora significativa en el tractament de primera línia per al SPT durant dècades. D'altra banda, per demostrar la robustesa de la variable SLP es van realitzar 4 anàlisis de sensibilitat.

L'assaig va mostrar millores de 2,5 mesos de l'SLP [HR=0,672 (IC 95%:0,442-1,021); p=0,0615] i d'11,8 mesos de l'SG [HR=0,463 (IC95%:0,301-0,710); p=0,0003]. ANNOUNCE (NCT02451943) és un estudi fase III, aleatoritzat, doble cec i amb l'SG com a variable principal, que busca confirmar els resultats en SG obtinguts en l'assaig fase II. Compara el tractament amb doxorubicina i olaratumab (20 mg/kg en el primer cicle i 15 mg/kg en la resta) davant doxorubicina en monoteràpia en la mateixa indicació/escenari que el seu assaig predecessor. S'espera tenir els resultats confirmatoris el 2020; mentrestant, olaratumab ha obtingut l'aprovació condicional de l'EMA.

L'efecte d'olaratumab va ser consistent en tots els subgrups de pacients, per la qual cosa tots els subtipus histològics d'SPT serien dianes per al tractament amb olaratumab i doxorubicina. Les anàlisis de sensibilitat *ad-hoc* van mostrar que els tractaments rebuts anteriorment i a posteriori no van influir en els resultats.

L'estudi JGDG havia estat dissenyat per analitzar la dosi òptima, seguretat, i obtenir informació sobre l'activitat de la combinació olaratumab i doxorubicina, la qual cosa explica la petita mida mostral, que porta a interpretar els resultats amb cautela. A més, hi va haver una gran quantitat de discontinuacions del tractament en els primers 8 cicles en ambdues branques (experimental vs. control): 33 i 65 pacients respectivament, a causa de la progressió de la malaltia majoritàriament i a EA. De la branca experimental 21 pacients en van discontinuar per progressió vs. 27 de la branca control. L'assaig fase III en curs aclariria els dubtes en cas de reproduir els resultats amb la població estimada de 460 pacients.

En l'assaig es van determinar els nivells d'expressió de PDGFR α (positiu vs. negatiu), a causa del paper que juga al mecanisme d'acció d'olaratumab. No obstant això, no es van trobar diferències estadísticament significatives en l'SG entre els pacients PDGFR α positius tractats amb doxorubicina i els tractats amb doxorubicina i olaratumab (HR: 0,64, IC95%: 0,31-1,33), pel que no pot considerar-se un biomarcador predictiu d'eficàcia. Entre els objectius de l'estudi ANNOUNCE (NCT02451943), es troba aclarir aquest punt.

Pel que fa a la seguretat, la informació és escassa si es té en compte que només 64 pacients van rebre la combinació olaratumab i doxorubicina, més 17 pacients del grup control que, després de rebre 8 cicles de doxorubicina, van iniciar olaratumab en monoteràpia. Els pacients van ser exposats a un nombre significatiu de cicles (mediana de 7 infusions de doxorubicina en el grup experimental i 4 en el control), la qual cosa podria ser una limitació en intentar incorporar-lo a la pràctica clínica habitual, ja que 6 cicles de doxorubicina són el límit recomanat sense la protecció de dexrazoxà, el qual no s'utilitza. A l'assaig, a tots els pacients que van rebre més de 4 cicles de doxorubicina se'ls en va administrar dexrazoxà (es desconeix el percentatge de pacients) el dia 1 dels cicles 5-8 a ambdós braços de tractament, en proporció 10:1 a la dosi administrada de doxorubicina. En resum, l'extrapolació de l'assaig clínic a la pràctica clínica habitual resulta complicada a causa que no s'utilitzen dosis tan elevades d'antraciclina i, per tant, no s'utilitza el dexrazoxà.

La combinació d'olaratumab i doxorubicina presenta més toxicitat que la monoteràpia amb doxorubicina, si bé és manejable i no es tradueix en més taxa d'abandonament ni en més neutropènia febril. Olaratumab afegeix més nàusees, neutropènia, mucositis, anèmia, trombocitopènia, i reaccions relacionades amb la infusió de fàrmac, respecte a doxorubicina. D'altra banda, entre els EA més freqüents del dexrazoxà hi ha els efectes mielosupressors i gastrointestinals, que podrien haver contribuït a agreujar els esdeveniments associats a la quimioteràpia. L'estudi no mostra resultats de qualitat de vida ni del temps fins a l'empitjorament de l'estat funcional ECOG, tan sols la incidència com a efecte secundari de dolor múscul-esquelètic (60% en el grup intervenció vs. 20% en el control), dada rellevant que afectaria negativament la qualitat de vida d'uns pacients que busquen preservar-la.

Respecte a l'ús d'olaratumab en combinació amb doxorubicina en pacients amb SPT insensibles a antraciclina, la baixa representació d'aquesta població en l'assaig impossibilita la presa de decisió sobre això. També resulta complicat el maneig dels pacients que progressen després d'haver rebut antraciclina com a tractament adjuvant o neoadjuvant, ja que queden fora de la indicació per a la qual ha estat autoritzat el fàrmac. L'assaig inclou, al braç experimental, a 3 (4,5%) i 17 (25,8%) pacients que van rebre tractament previ neoadjuvant i adjuvant, respectivament, però no especifica l'esquema de tractament.

L'augment de gairebé un any de la supervivència observat amb olaratumab no s'associa, com es podia esperar, amb un retard en la progressió tumoral d'igual magnitud, per la qual cosa s'està estudiant la possibilitat d'una acció immunomoduladora per part de l'anticòs.

Si avaluem el fàrmac segons l'escala de magnitud del benefici clínic de la Societat Europea d'Oncologia Mèdica (ESMO-MCBS), olaratumab en combinació amb doxorubicina obté una puntuació de 4 sobre 5.

Es troba en marxa l'assaig fase III, prèviament esmentat, per confirmar els resultats obtinguts en l'estudi fase II:

- ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ/NCT02451943): 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.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 8 es presenten els costos del tractament amb olaratumab davant el seu comparador, doxorubicina en monoteràpia.

Taula 8. Cost d'olaratumab i del seu comparador (preu notificat)

	Olaratumab + Doxorubicina	Doxorubicina
Presentació	O: 500 mg + 190 mg D: 100 mg + 10 mg	100 mg + 10 mg
Preu unitari†	O: 1472,256 €/vial 500 mg O: 559,459 €/vial 190 mg D: 42,62 €/vial de 100 mg D: 4,26 €/vial de 10 mg	42,62 €/vial 100 mg 4,26 €/vial 10 mg
Posologia	O: 15 mg/kg dies 1 i 8 D: 75 mg/m ² dia 1 Cicle 21 dies	75mg/m ² Cicle 21 dies
Cost cicle (21 dies)	6.356,65€	55,4 €
Cost tractament ^α (mediana)	52.373,50€	221,6 €
Cost tractament ^β (mitjana)	61.437,89 €	243,76 €
Cost incremental/tractament ^{*,α}	+ 52.151,10€	
Cost incremental/tractament ^{*,β}	+ 61.122,11€	

†Preu en € (Preu notificat), consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), desembre 2017. Per a la doxorubicina s'ha tingut en compte el preu que consta en el BotPlus.

* Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador.

^α es calcula tenint en compte la mediana de cicles de l'estudi de registre JGDG: la mediana del nombre d'infusions va ser de 16,5 al braç d'olaratumab + doxorubicina i, com s'utilitzen 2 infusions per cicle, suposa una mediana de 8,25 cicles en el cas d'olaratumab. En el cas de doxorubicina es van utilitzar 7 cicles vs. 4 cicles (braç intervenció vs. braç control).

^β es calcula tenint en compte la mitjana de cicles de l'estudi JGDG: la mitjana del nombre d'infusions d'olaratumab va ser de 19,4 i de 5,7 per a doxorubicina en el braç experimental; la mitjana del nombre d'infusions de doxorubicina al braç control és de 4,4.

Aquests valors s'han obtingut considerant un pacient mitjà de 70 kg de pes i 1,7 m² de superfície corporal i sense tenir en compte l'aprofitament de vials de Lartruvo[®]. No s'han considerat les despeses de la premedicació ni l'ús de dexrazoxà. En cas que aquest últim s'incloués en el tractament a la pràctica clínica habitual, caldria sumar 859,20 euros (aquesta quantitat correspon a 4 cicles de dexrazoxà) per tractament al cost calculat anteriorment.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: Pacients amb SPT avançat.		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any.		
Estimació: Dades epidemiològiques segons GenCat.		
Població de referència (habitants)^a		7.477.131
Població amb SPT^b	0,0047 %	351 casos nous
Població amb SPT avançat^c	10-20 % 40-60 %	Al diagnòstic: 35-70 Després del diagnòstic: 140-210 Total: 175-280 pacients
Adults amb SPT avançat, no susceptibles de tractament curatiu amb cirurgia o radioteràpia, prèviament no tractats amb antraciclins^d	44,4-66,7 %	77-186 pacients
Bibliografia:		
^a Idescat. Institut d'estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya. [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.idescat.cat/		
^b Stillier et al. Descriptive epidemiology of sarcomes in Europe: Report from the RARECARE project. European Journal of Cancer (2013) 49, 684– 695		
Idescat. Institut d'estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya. [citad gener 2018]. Disponible a: http://www.idescat.cat/		
^{c,d} Informe de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica (SEOM): "Informe d'Avaluació SEOM d'Olaratumab (Lartruvo®) en combinació amb doxorubicina a sarcomes de parts toves avançats de l'adult" disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_Olaratumab.pdf		

La població espanyola segons el cens de l'INE és de 46.549.045 habitants i a Catalunya de 7.453.957 (citad el gener del 2018 amb dades disponibles de juliol de 2017). Si considerem restriccions d'edat, morbiditat i indicació (referides sobretot a la toxicitat cardíaca produïda per doxorubicina), la xifra de potencials candidats per a l'administració d'olaratumab a Catalunya se situaria entre 77 i 186 per any. Els càlculs anteriors tenen en compte xifres d'incidència de 4,7 per 100.000 i any, la presentació com a metastàtic en el 10-20 % i el risc de recidiva metastàtica del 40-60 % en SPT.

Nombre pacients	Cost incremental pacient/tractament	Impacte pressupostari
77-186	52.151,10€ (α)	4.015.634,7 – 9.700.104,6 €
	61.122,11€ (β)	4.706.402,47 – 11.368.712,5 €

α es calcula tenint en compte la mediana de cicles de l'estudi de registre JGDG: la mediana del nombre d'infusions va ser de 16,5 al braç d'olaratumab + doxorubicina i, com s'utilitzen 2 infusions per cicle, suposa una mediana de 8,25 cicles en el cas d'olaratumab. En el cas de doxorubicina es van utilitzar 7 cicles vs. 4 cicles (braç intervenció vs. braç control).

β es calcula tenint en compte la mitjana de cicles de l'estudi JGDG: la mitjana del nombre d'infusions va ser de 19,4 al braç experimental i de 5,7 al braç control.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consensos i/o recomanacions

Guies SEOM 2016 ⁴

Tractament del sarcoma de parts toves avançat:

La primera línia de tractament recomanada és la doxorubicina a una dosi de 75mg/m² (nivell d'evidència: II; força de la recomanació: B). En pacients amb metàstasis exclusivament pulmonars s'hauria de valorar la cirurgia segons el temps transcorregut des de la primera intervenció (idealment superior a l'any) i la possibilitat d'aconseguir marges negatius (III, B). En aquells pacients no aptes per a cirurgia es podria considerar la radioteràpia com a tractament pal·liatiu per al control local de la malaltia amb baixa toxicitat (III, B).

1a línia:

Doxorubicina i ifosfamida són els fàrmacs més actius i constitueixen el tractament estàndard del sarcoma de parts toves avançat.

L'associació doxorubicina + ifosfamida incrementa l'SLP i la toxicitat sense aconseguir millorar l'SG (I, A). La seva combinació només estarà justificada quan es vulgui aconseguir una resposta objectiva per millorar la simptomatologia o la resecció (II, B).

La primera opció de tractament és la doxorubicina a 75 mg/m².

En cas que la doxorubicina estigui contraindicada, ifosfamida podria ser una alternativa a 6-12 g/m², també com a 2a línia després de fracàs a doxorubicina.

Olaratumab, en combinació amb doxorubicina, ha estat aprovat recentment per l'FDA i l'EMA en pacients amb SPT avançat, mostrant benefici en SLP (6,6 vs. 4,1 mesos) i SG (26,5 vs. 14,7 mesos) (II, B).

Informe d'avaluació, SEOM 2017⁵

La indicació de la combinació s'ubicaria en aquells supòsits en els quals es recomanés doxorubicina en monoteràpia per a pacients amb SPT avançats.

Guies ESMO 2014 ³

Aquestes guies es van publicar abans que olaratumab estigués disponible; per aquesta raó no emeten recomanacions sobre el mateix.

Es disposa d'una actualització del 5 de maig del 2017 en la qual s'inclou la valoració de la combinació segons l'escala MCBS (4/5). Aquesta revisió té en compte que l'evidència disponible prové d'un assaig en el qual es van excloure els pacients que havien rebut antraciclins anteriorment, a diferència de la indicació finalment acceptada per l'EMA.

Guies NCCN versió 1.2018¹⁰

Per a SPT, sense individualitzar per subtipus histològic, contempen l'ús dels següents fàrmacs:

- En monoteràpia: doxorubicina, ifosfamida, epirubicina, gemcitabina, dacarbazina, doxorubicina liposomal, temozolamida, vinorelbina, eribulina, trabectedina, pazopanib.
- En combinació:
 - AD: doxorubicina i dacarbazina
 - AIM: doxorubicina, ifosfamida i mesna
 - MAID: mesna, doxorubicina, ifosfamida, dacarbazina
 - Ifosfamida, epirubicina, mesna
 - Gemcitabina en combinació amb docetaxel, vinorelbina o dacarbazina
 - Doxorubicina i olaratumab (categoria II, A)

Informe de posicionament terapèutic 42/2017:¹¹

La combinació d'olaratumab amb doxorubicina, seguida de manteniment d'olaratumab, es posiciona com a opció preferent davant doxorubicina sola en pacients amb SPT avançat que no siguin candidats per a tractament amb cirurgia o radioteràpia i que no hagin estat tractats prèviament amb antraciclina, en primera i successives línies, segons els resultats preliminars de l'estudi JGDG. Es tracta d'una aprovació condicional en espera dels resultats definitius de l'assaig fase III.

Fa referència a la possibilitat que els pacients que han rebut antraciclina en neoadjuvència i adjuvència poguessin beneficiar-se del tractament amb la combinació, sobretot si el termini transcorregut entre l'última dosi d'antraciclina i la progressió és llarg i el nombre de cicles administrats permet l'administració de cicles addicionals des del punt de vista de la reserva de cardiotoxicitat acumulativa. Tanmateix, la no-inclusió d'aquests pacients en l'assaig fa que no existeixin dades que promoguin el seu ús en aquesta població si no és de forma excepcional, després d'una exhaustiva valoració del cas.

Avaluacions per altres organismes

Taula 9. Recomanacions d'altres organismes.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Estat d'avaluació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ¹²	Regne Unit	Completada	Olaratumab, en combinació amb doxorubicina, és acceptat per al seu ús a través del <i>Cancer Drug Fund</i> . Existeix un acord comercial amb el laboratori.
Scottish Medicines Consortium (SMC) ¹³	Escòcia	Completada	Olaratumab és acceptat en la indicació exposada, però de forma restringida.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 10. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.^{8,15}

Presentació	Olaratumab + Doxorubicina	Doxorubicina
Posologia	O: 15 mg/kg dies 1 i 8 D: 75 mg/m ² dia 1 Cicle 21 dies	75mg/m ² Cicle 21 dies
Mecanisme d'acció	Antagonista del PDGFR-α + Inhibició Topoisomerasa II	Inhibició Topoisomerasa II (citotòxic antibiòtic)
Via d'administració	IV	IV
Indicació a l'escenari avaluat	Tractament de pacients adults amb sarcoma de teixits tous d'estadi avançat que no són susceptibles de tractament curatiu amb cirurgia o radioteràpia i que no han estat tractats prèviament amb doxorubicina.	Sarcoma avançat de teixits tous en adults.
EA destacables	O: RRI. D: Cardiotoxicitat. O+D: Nàusees, fatiga, neutropènia, mucositis, dolor muscul-esquelètic.	Fatiga, nàusees, alopecía, neutropènia, cardiomiopatia, sèpsia.

O: Olaratumab; D: Doxorubicina; RRI: Reaccions relacionades amb la infusió; EA: Esdeveniments adversos.

Eficàcia del comparador en la mateixa indicació.¹⁴

L'únic comparador vàlid d'olaratumab (en combinació amb doxorubicina) és la doxorubicina en monoteràpia. La combinació d'antraciclina amb ifosfamida no pot considerar-se un comparador, ja que el seu ús es restringeix als casos en els quals una reducció volumètrica tumoral suposa un avantatge potencial per al pacient. Si bé la doxorubicina en monoteràpia és el fàrmac més antic utilitzat en SPT avançat, amb taxes de resposta del 10 al 30% (Bramwell et al., 2003), i és considerada *gold-standard*, no s'ha dut a terme cap assaig controlat per provar la seva superioritat al tractament de suport en el que a SG es refereix.

Bibliografia

- ¹ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Lartruvo[®] (Olaratumab). EMEA/H/C/004216/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); september 2016 [citado el desembre del 2017]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf
- ² WHO Classification of Tumours, Volume 5. IARC WHO Classification of Tumours, No 5. Fletcher, C. D.M., Bridge, J.A., Hogendoorn, P., Mertens, F. WHO Press, 2013.
- ³ ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Ann Oncol 2014;25 (Suppl 3): iii102-iii12. Erratum in: Ann Oncol 2015;26 (Suppl 5): v174-v177.
- ⁴ López-Pousa J, et al. SEOM clinical guidelines of management of soft-tissue sarcoma 2016. Clin Transl Oncol 2016; 18:1213–1220.
- ⁵ Informe SEOM de evaluació de fàrmacos. (Lartruvo[®]) en combinació con doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto. Disponible a: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IPT_Olaratumab.pdf
- ⁶ Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. Eur J Cancer. 2011 Nov;47(17):2493-511.
- ⁷ García del Muro X, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). Cancer Chemother Pharmacol (2016) 77:133–146.
- ⁸ Fitxa tècnica Lartruvo[®] (olaratumab). Eli Lilly Nederland B.V. [citada el desembre 2017]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1161143001/FT_1161143001.pdf
- ⁹ ESMO Magnitude of clinical benefit scale: Evaluations Forms. [Consulta el desembre 2017]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Scale-Evaluation-Forms>.
- ¹⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma.V.1.2018. NCCN org. [Consulta el desembre 2017]. Disponible en: <http://www.nccn.org/>
- ¹¹ Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaratumab (Lartruvo[®]) para el tratamiento de primera línea de sarcomas de partes blandas avanzados. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#sarcoma-teixits-tous>
- ¹² NICE guidance 2017: Olaratumab in combination with doxorubicin for treating advanced soft tissue sarcoma. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta465>
- ¹³ SMC guidance 2017 (SMC No. 1273/17): Olaratumab in combination with doxorubicin for treating advanced soft tissue sarcoma. Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- ¹⁴ Bramwell V, Anderson D, Charette M, Sarcoma Disease Site Group. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma (Review). Cochrane Library 2003, Issue 3.
- ¹⁵ Fitxa tècnica doxorubicina [citada el desembre 2017]. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73266/FichaTecnica_73266.html.pdf

¹⁶ Tap 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 Jul 30; 388(10043):488-97.