

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Informe de Evaluación SEOM de Olaratumab (Lartruvo®) en combinación con doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto.

1. Resumen

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias, engloban a más de 70 subtipos histológicos diferentes y derivan tanto de estructuras somáticas de soporte como viscerales de cualquier edad y, prácticamente, de cualquier localización del organismo. La incidencia oscila entre 4 y 5 casos nuevos por 100.000 habitantes y año. La incidencia cruda para EU27 es de 23.442.¹ Los SPB se presentan en un 90% localizados², aunque entre un 30 y un 40% tendrán recidiva metastática en los siguientes 5 años desde el tratamiento inicial.

Cuatro décadas después de su introducción en sarcomas, doxorubicina, ha seguido siendo el tratamiento estándar de primera línea para sarcomas avanzados del adulto.³ Estudios aleatorizados comparando doxorubicina con regímenes que contienen doxorubicina no lograban demostrar ventajas en supervivencia para el brazo en combinación, y sólo lograban ocasionalmente mostrar ventajas en tasa de respuestas.⁴⁻⁶ En fechas más recientes, la adición de ifosfamida mostró mejoría en supervivencia libre de progresión (SLP) y en tasa de respuesta pero no en supervivencia.⁷ De forma similar, la palifosfamida o evofosfamida en combinación con doxorubicina no han conseguido mostrar ventajas en supervivencia en ensayos fase III.^{8, 9} Por lo tanto, las expectativas de eficacia en primera línea para sarcomas avanzados o metastáticos han permanecido bajas, con SLP que oscilan entre 2.5 y 5.5 meses y con la impresión de que se ha tocado techo con el uso de quimioterapia en la primera línea de tratamiento para SPB.

La mediana de supervivencia global en enfermedad avanzada ha mejorado en los últimos 10 años pasando de 12 a 16-18 meses.^{7, 10} La razón de este incremento puede

encontrarse en la introducción de esquemas de segunda línea activos como pazopanib y trabectedin.

En resumen, hasta ahora las opciones de tratamiento sistémico en primera línea para SPB avanzados se centran en 2: doxorubicina en monoterapia para pacientes en los que no es previsible rescate quirúrgico o una disminución volumétrica no supondría un beneficio clínico o doxorubicina en combinación con ifosfamida en caso contrario.¹¹

Olaratumab en combinación con doxorubicina ha demostrado ventajas significativas en la supervivencia global respecto a doxorubicina sola en pacientes adultos con SPB avanzados en estudio un fase II randomizado.¹⁰ La magnitud de la diferencia es de un año en ganancia de supervivencia global. Las medianas fueron de 14.7 meses para la rama de doxorubicina y de 26.5 meses en la rama de la combinación de doxorubicina con olaratumab.

Por lo tanto, Olaratumab ha sido autorizado, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcomas de partes blandas avanzados en los que no es posible realizar un intento curativo quirúrgico, y no hayan recibido previamente doxorubicina.

El pronóstico de un paciente con SPB avanzado es infausto y tiene una expectativa de vida de unos 15 meses. Los resultados obtenidos con olaratumab en combinación con doxorubicina suponen una ganancia de un año de vida.

2. Título: Informe de Evaluación SEOM de Olaratumab (Lartruvo[®]) en combinación con doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto.

3. Fecha de evaluación:

4. Contenido:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico:

OLARATUMAB

4.1.2. Nombre comercial:

Lartruvo[®]

4.1.3. Estructura química:

Olaratumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano anti-PDGFR α de clase IgG1. Está compuesto por 4 cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas

idénticas (Y) que contiene 457 aminoácidos cada una, y dos cadenas ligeras idénticas que contienen 214 aminoácidos. Cada cadena pesada contiene 2 secuencias de consenso con potencial de glicosilación ligada a N.

4.1.4. Indicación clínica evaluada

Olaratumab ha sido autorizado, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcomas de partes blandas avanzados en los que no es posible realizar un intento curativo con cirugía o radioterapia, y no hayan recibido previamente doxorubicina.

4.1.5. Laboratorio

Eli Lilly Nederland B.V. Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht The Netherlands

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

L01XC27. Olaratumab pertenece al grupo L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores). Subgrupo L01 (agente antineoplásico). XC (Anticuerpo monoclonal).

4.1.7. Vía de administración

Olaratumab se administra por vía endovenosa lenta (1 hora).

4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Olaratumab es de dispensación hospitalaria.

4.1.9. Presentaciones y precios.

Olaratumab se presenta como viales de 500 mg/50 ml en solución acuosa para perfusión endovenosa. El tampón contiene 10 mM histidina, 100 mM glicina, 50 mM cloruro de sodio y 0.02% de polisorbato 20. El fármaco es claro con ligera opalescencia con discreto tono amarillento, sin partículas visibles.

4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

Estudios in vitro demostraron que Olaratumab inhibía potentemente la fosforilación inducida por el ligando de PDGFR α , así como la señalización direccionada mediante activación de MAPK y Akt.

Estudios in vivo con Olaratumab administrado en monoterapia de forma intraperitoneal en ratones atímicos con injerto subcutáneo de tumores humanos PDGFR α positivos como leiomyosarcoma (SKLMS-1 model), mostraron una significativa reducción tumoral cuando se conseguían concentraciones plasmáticas entre 155 y 258 $\mu\text{g/ml}$ de olaratumab.¹²

Por otra parte, se ha demostrado en experimentos in vivo, en modelos xenografts de leiomyosarcoma, que la combinación de olaratumab y doxorubicina incrementaron la inhibición del crecimiento tumoral comparado con la inhibición que se obtuvo con olaratumab o doxorubicina en monoterapia. Se comprobó un aumento de la actividad anti proliferativa y proapoptótica en la combinación.

Olaratumab ha demostrado unirse específicamente a PDGFR α humano con elevada afinidad, y de esta forma, es capaz de prevenir la unión del ligando natural y por consiguiente la activación del receptor.

4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

Por parte de FDA, recibió la aprobación acelerada el 19 de Octubre de 2016 en la indicación siguiente: Olaratumab ha sido autorizado, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcomas de partes blandas avanzados en los que no es posible realizar un tratamiento curativo con cirugía o radioterapia, y en los subtipos histológicos en los que un régimen de doxorubicina fuera apropiado.

Por parte de la EMA, recibió la aprobación acelerada el 11 de noviembre de 2016: Olaratumab ha sido autorizado condicionalmente, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcomas de partes blandas avanzados en los que no es posible realizar un tratamiento curativo con cirugía o radioterapia, y no hayan recibido previamente doxorubicina.

Además de la autorización conseguida en la indicación comentada, Lilly deberá aportar los datos maduros del estudio fase III ANNOUNCE.

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido premedicación)

La dosis recomendada para olaratumab (Lartruvo[®]) es de 15 mg/kg los días 1 y 8 cada 21 días de ciclo, administrándose en perfusión ev de 1 hora (recomendándose otra hora posterior de observación) antes de la doxorubicina (el día 1 de ciclo). Se debe de administrar premedicación con antagonista de histamina (anti H1) como difenidramina

y dexametasona en 30-60 minutos antes del inicio de la perfusión de olaratumab. En ausencia de reacción relacionada con la infusión, en los ciclos sucesivos no hará falta la administración preventiva de dexametasona.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

No aplica, se administra ev.

4.2.4.2. Distribución

El volumen de distribución en estado estable en todos los estudios de toxicidad en monos resultó ser igual o inferior al espacio vascular, lo que sugería que la distribución de olaratumab se limitaba a la vasculatura.

4.2.4.3. Metabolismo

No se han realizado estudios de metabolismo de olaratumab ya que el catabolismo de los anticuerpos monoclonales en mamíferos tiene un riesgo muy bajo de bioconversión en metabolitos tóxicos.

4.2.4.4. Eliminación

El modelo que mejor define el comportamiento farmacocinético de olaratumab es el modelo bicompartimental con los siguientes parámetros: Aclaramiento de 0.0233 L/h, distribución del volumen central de 4.16 L, distribución del volumen periférico de 3.58 L. Esto corresponde a una vida media aproximada de 11 días y un tiempo para el estado estable de 50 días. La variabilidad interindividual fue baja a moderada.

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

Olaratumab ha sido testado en clínica en monoterapia en 2 estudios fase I (JGDC y JGDF) y en 2 estudios fase II (JGDE en glioblastoma multiforme y el JGDH en GIST). Además, olaratumab ha sido testado en 2 estudios fase I en combinación (JGDI y JGDK) y en 4 ensayos fase II (JGDA, JGDB, JGDD y JGDG). Se disponen de informes de FDA y EMA.

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

El estudio JGDG es el que aporta datos de eficacia en pacientes con sarcoma de partes blandas. El esquema en combinación consistió en olaratumab 15 mg/kg d1 y d8 en perfusión ev de 1 hora, seguido tras una hora de intervalo de la administración de doxorubicina a dosis de 75 mg/m² d1 en ciclos de 21 días. El esquema de doxorubicina consistió en 75 mg/m² d1 cada 21 días. Se podían administrar un máximo de 8 ciclos y se permitía la co-administración de dexrazoxane a partir del ciclo 5 en d1 de cada ciclo (dosis x10 la dosis de doxorubicina). Tras 8 ciclos, en la rama de combinación se mantenía olaratumab de mantenimiento. Los criterios de inclusión más destacados fueron ECOG 0-2, diagnóstico de sarcoma de partes blandas localmente avanzado o metastático sin haber recibido antraciclinas previamente. La evaluación de respuesta se realizó cada 6 semanas siguiendo criterios RECIST 1.1. El objetivo principal del estudio fue supervivencia libre de progresión (SLP) medido como mediana y como secundarios fueron supervivencia global (SG), tasa de respuestas, seguridad y farmacocinética. La asunción estadística de la fase II estableció un tamaño muestral de 130 pacientes con una estimación de mejora de la mediana de supervivencia libre de progresión del 50% en la rama de combinación respecto a la rama control de doxorubicina, con una hazard ratio [HR] 0.67, un poder estadístico del 80% y un nivel de significación de dos colas del 0.20. Para un adecuado balance, se utilizaron los siguientes criterios de estratificación: tipo histológico (leiomiocoma vs no leiomiocoma), número de líneas previas (0 vs ≥ 1), y PDGFRα estatus.

Al margen de los 15 pacientes incluidos en la fase Ib, se incluyeron 133 pacientes en la randomización: 66 en la rama olaratumab más doxorubicina y 67 en la de doxorubicina en monoterapia. El análisis final del objetivo principal de SLP se realizó a los 103 eventos. La mediana de SLP fue de 6.6 meses para la rama de combinación (95%CI 4.1-8.3) y de 4.1 meses (95% CI 2.8-5.4) en la rama de doxorubicina. Esta mejora en favor de la combinación de olaratumab y doxorubicina, cumplió con el nivel de significación predefinido de 0.199 (HR 0.672, 95% CI 0.442-1.021; p=0.0615). Una revisión independiente de las imágenes obtuvo un resultado similar en HR y una diferencia mayor en SLP de 8.2 vs 4.4 a favor del brazo de combinación.

Respecto al análisis final de la SG se realizó, según lo planificado, a los 91 eventos de muerte (71%). La mediana de SG fue de 26.5 meses (95% CI 20.9-31.7) en el brazo olaratumab y doxorubicina y de 14.7 meses (95% CI 9.2-17.1) en el de doxorubicina. Esta diferencia de 11.8 meses a favor de la combinación fue estadísticamente significativa (HR 0.46; 95 CI 0.30-0.71, p = 0.0003) y consistente en todos los grupos de estratificación.

El análisis farmacocinético reveló que el estado estable de niveles plasmáticos se consiguió a partir del 3er ciclo (medias de C_{max} y C_{min} desde ciclo 4 al 9 que oscilaron entre 419 $\mu\text{g/ml}$ a 487 $\mu\text{g/ml}$ y de 123 $\mu\text{g/ml}$ y 156 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente).

Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: Estudio randomizado fase II que compara la combinación de olaratumab y doxorubicina con doxorubicina sola en el tratamiento de sarcomas avanzados de partes blandas del adulto

Referencia: #10

Resumen del ensayo: Estudio comparativo de la combinación de olaratumab (anti PDGFR α) a dosis de 15 mg/kg d1 y d8 cada 21d con doxorubicina 75 mg/m² d1 cada 21d frente a doxorubicina a dosis estándar de 75 mg/m² en SPB avanzados del adulto. Se administraron hasta 8 ciclos con soporte de dexrazoxano desde el ciclo 5 y en la rama de combinación, tras 8 ciclos, se seguía con la administración de olaratumab de mantenimiento. No había restricción de subtipos de SPB del adulto. Como criterios de estratificación se establecieron: ECOG, Subtipos (leiomiocarcinoma vs otros), expresión de PDGFR α y líneas previas (0 vs \geq 1). Se randomizaron 133 pacientes y se encontró una diferencia significativa en supervivencia global a favor de la rama de combinación (26.5 vs 14.7 meses) y en supervivencia libre de progresión según criterios predefinidos de 6.6 vs 4.1 meses. Se permitió cross-over en la rama control tras progresión.

Tipo de ensayo clínico: Randomizado fase II, abierto, multicéntrico.

Nº de pacientes: 133 entraron en randomización

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control. Exp. Olaratumab+Doxorubicina vs Cont. Doxorubicina.

Duración del tratamiento: hasta 8 ciclos en ambas ramas y en rama experimental se permitió mantenimiento con Olaratumab.

- Objetivos:

- objetivo principal: Supervivencia Libre de Enfermedad (mediana)

- objetivos secundarios: Supervivencia global, tasa de respuesta, seguridad y farmacocinética.

- objetivos terciarios: 2 estudios post-hoc censurando al tiempo de iniciar tratamiento sistémico postprotocolo y al tiempo de iniciar determinados tratamientos de interés postprotocolo. Estudio del impacto de la expresión de PDGFR α

- Variables:

-variable principal: mediana supervivencia libre de progresion

-variables secundarias: mediana de supervivencia global, tasa de respuestas (RECIST 1.1); Efectos secundarios por grados CTC 4.0; Concentraciones plasmáticas del fármaco.

-variables terciarias: estudios de sensibilidad comentados.

- Principales criterios de inclusión y de exclusión:

INCLUSION: Edad \geq 18 años; confirmación histológica de sarcoma de partes blandas, ECOG 0-2; disponibilidad de tejido tumoral.

EXCLUSIÓN: sarcoma de Kaposi, M1 SNC no tratadas, haber recibido previamente doxorubicina, daunorubicina, idarubicina o mitoxantrone. Haber recibido radioterapia previa en zona de mediastino o pericardio. Al menos 4 semanas antes sin haber recibido tratamientos sistémicos previos por su tumor. Cardiopatía.

- Análisis estadístico

El análisis del objetivo primario (SLP) y del secundario (SG) se basó en el test de log Rank Mantel y en la estadística descriptiva de Kaplan-Meier. Los análisis de supervivencia incluyeron todos los pacientes randomizados. Análisis adicionales se llevaron a cabo con el modelo de riesgo proporcional de Cox para estimar el HR.

-Fortalezas y debilidades de los estudios con el fármaco

Fortalezas: nuevo mecanismo de acción, perfil de tolerancia favorable para combinación (no requiere bajada de dosis de doxorubicina), mejora sustancial de supervivencia global.

Debilidades: número de pacientes, dos administraciones por ciclo, no biomarcador predictivo.

Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio:				
Referencia:				
Variable	Fármaco/Régimen en investigación	Fármaco/Régimen control	p	HR
Variable principal SLP	6.6 meses (95%CI 4.1-8.3)	4.1 meses (95% CI 2.8-5.4)	P=0.0615*	IC95%= HR 0.672, 95% CI 0.442-1.021
Variables secundarias				
SG	26.5 meses (95% CI 20.9-31.7)	14.7 meses (95% CI 9.2-17.1)	p = 0.0003	IC95%= HR 0.46; 95 CI 0.30-0.71
RR	18.2% (95% CI 9.8-29.6)	11.9% (95% CI 5.3-22.2)	p= 0.3421	
Variables terciarias				
Censura inicio post protocolo			P= 0.0284	IC95%= HR 0.425
Análisis por subgrupos				
PDGFRα				0 · 64 (0 · 31-1 · 33)
Positivo				0 · 40 (0 · 21-0 · 73)
Negativo				
Líneas previas				0 · 47 (0 · 27-0 · 81)
0				0 · 55 (0 · 28-1 · 10)
≥1				
Subtipos histológicos				0 · 47 (0 · 25-0 · 90)
Leiomiocarcinoma				0 · 56 (0 · 32-0 · 97)
Otros				

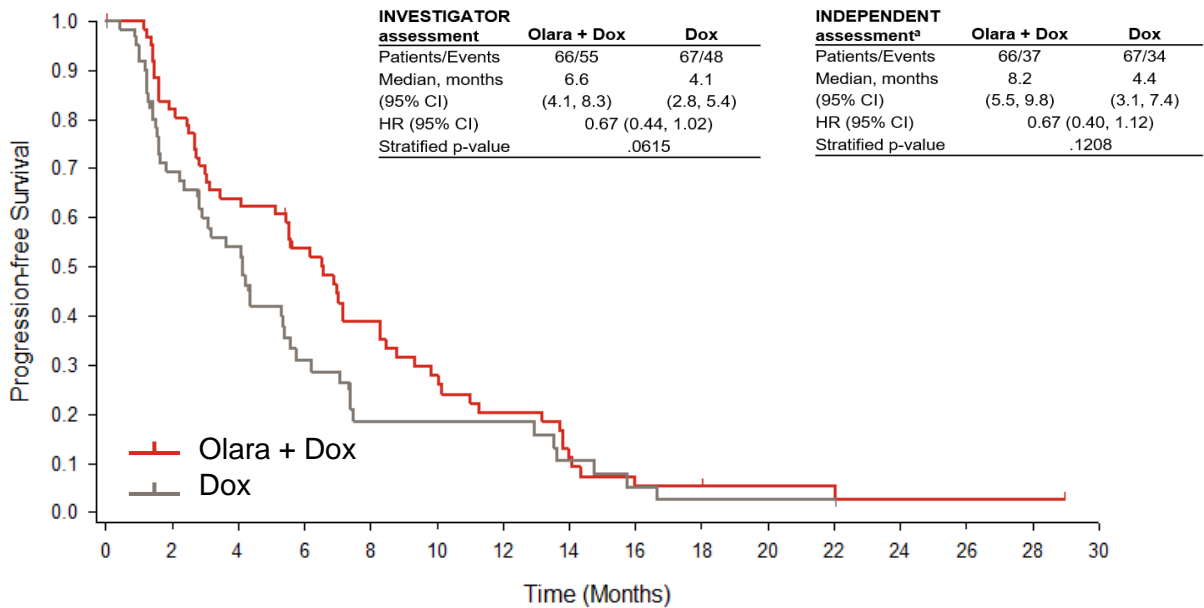
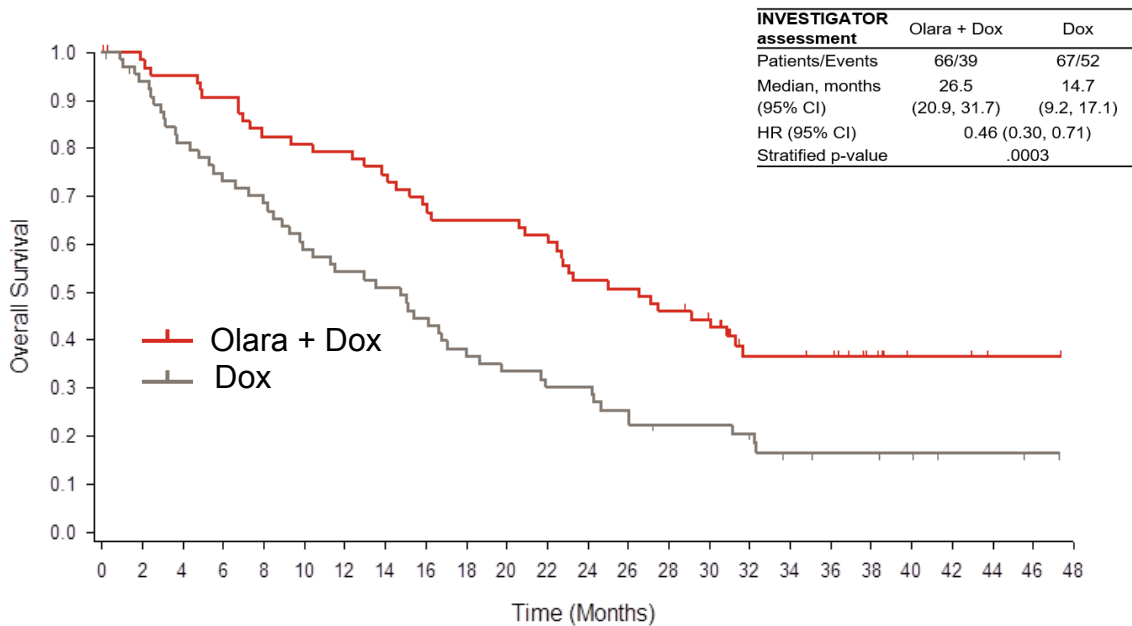


Fig 1. Curvas de Kaplan-Meier para Supervivencia Libre de Enfermedad



4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

Esta tarea está realizándose, todavía no disponible esta información.

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

El único comparador lógico de olaratumab+doxorubicina es doxorubicina. Es decir, la combinación se aconsejaría en aquellos supuestos en los que recomendaríamos doxorubicina en monoterapia. En nuestro contexto, salvo muy contadas excepciones estaríamos hablando de primera línea de enfermedad avanzada. La combinación de antraciclinas con ifosfamida no sería sensu stricto un comparador ya que se utilizaría en otro contexto (cuando se requiere reducción volumétrica para intento de rescate quirúrgico o alivio sintomático rápido). Otras combinaciones en primera línea como docetaxel-gemcitabina no han demostrado mejores resultados que doxorubicina en monoterapia y sí un peor perfil de toxicidad, por lo que tampoco serían buenos comparadores.

Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares				
Nombre	Fármaco en evaluación	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Presentación	Olaratumab (+doxorubicina)	Doxorrubicina		
Posología	15 mg/kg d1 y 8 cada 21d Perfusión ev 60´	75 mg/m ² d1 cada 21d Perfusión ev 20´		
Características diferenciales	Es anticuerpo monoclonal.	Es quimioterápico del grupo de citotóxico antibiótico		

4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

Como hemos avanzado en el apartado anterior, el único comparador natural de olaratumab (en combinación con doxorubicina), sería doxorubicina en monoterapia. La combinación antraciclina+ifosfamida no sería un comparador ya que su uso se delimita en los casos en los que una reducción volumétrica tumoral conllevara ventajas al paciente (facilitadora de cirugía o alivio rápido de síntomas). Fármacos de segunda línea como pazopanib, trabectedina, eribulina o combinación de gemcitabina no serían comparadores ya que no se usarían en la misma indicación (de hecho se usaría tras la administración de doxorubicina).

De forma que la comparación lógica sería olaratumab+doxorubicina con doxorubicina en monoterapia. Respecto a la administración, la combinación añade más tiempo (dos horas de promedio en ciclos iniciales). Respecto al perfil de seguridad, la combinación de olaratumab+doxorubicina presenta mayor número de efectos secundarios respecto a neutropenia (58% vs 35%), mucositis (53% vs 35%), náuseas (73% vs 52%), emesis (45% vs 18%) y diarrea (34% vs 23%). Cuando consideramos las toxicidades \geq G3, la combinación de olaratumab más doxorubicina se muestra más tóxica en los parámetros de fatiga (9% vs 3%) y neutropenia (53% vs 32%). Sin embargo, es interesante destacar que la combinación no añade mayor riesgo de episodios de neutropenia febril. Por otra parte, las reacciones en relación con infusión de fármaco están sólo confinadas a la administración de olaratumab+doxorubicina: 13% vs 0%. Otro detalle interesante respecto al perfil de toxicidad es que el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a toxicidad fue más bajo en la combinación de olaratumab+doxorubicina: 13% vs 18%. Respecto a la eficacia ya hemos comentado en el apartado 4.3 las diferencias entre ambas opciones.

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

En proceso de revisión actual. En reuniones de grupos de expertos hay acuerdo en utilizar olaratumab en la indicación aprobada.

4.6.2. Categorización

4.6.3. Innovación

Supone un avance cualitativo al incorporarse por primera vez un anticuerpo monoclonal en la farmacopea de los sarcomas.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Hasta el momento no se dispone de ningún biomarcador predictivo. La expresión proteínica con el anticuerpo testado para PDGFR α no mostró valor predictivo para olaratumab.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

La estimación de pacientes metastático/año por SPB en nuestro país sería de 1.800 casos. Si consideramos restricciones de edad, morbilidad e indicación, la cifra de potenciales candidatos para la administración de olaratumab se situaría entre 800 y 1.200 por año. Teniendo en cuenta cifras de incidencia de 8 por 100.000 y año; la presentación M1 en el 20% y el riesgo de recidiva M1 del 35% en SPB.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica (definido por la Comisión como “que pierden los pacientes que no lo reciben”)

La pérdida por el no uso de olaratumab, desde el punto de vista clínico es de un año de vida según el estudio publicado. Adicionalmente, no obtendría un retraso en tiempo a la progresión de entre 2 y 4 meses (si tenemos en cuenta la evaluación local o por revisor de la respuesta).

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad.

En estudios fase I con olaratumab en monoterapia: JGDC (fase I, tumores sólidos) con administración de olaratumab semanal (4 semanas on y 2 off) o cada 2 semanas, a dosis que oscilaron entre 4 mg/kg y 20 mg/kg, los efectos secundarios más frecuentes fueron fatiga (42%), estreñimiento (37%), diarrea, náuseas y pirexia (26%). Ninguno de ellos fue de grado 3 o superior. Cuando se consideraron los efectos secundarios que tuvieran una relación con olaratumab posible, probable o cierta, el más frecuente fue fatiga y reacción a infusión de fármaco (11% cada uno, ninguno grado 3 o superior).

En el estudio JGDF se incluyeron pacientes con dosis 10 mg/kg d1 y 8 cada 21d; 15 mg/kg d1 y 8 cada 21d y 15 mg/kg cada 2 semanas. Efectos secundarios que pudieron estar relacionados con olaratumab fueron proteinuria (25%) e incremento de AST (12%).

Considerando los estudios fase II de olaratumab en monoterapia:

JGDE incluyó pacientes con glioblastoma multiforme recurrente, la administración de olaratumab consistió en 20 mg/kg cada 2 semanas. Los efectos secundarios relacionados con olaratumab fueron fatiga (22.5%), reacción relacionada con fármaco (10%) y linfopenia (2.5%). Los efectos fueron G1 o 2 salvo un caso de linfopenia que fue G3.

JGDH incluyó pacientes con GIST avanzado en progresión, tratados previamente, con dosis de olaratumab de 20 mg/Kg cada 2 semanas. Los efectos secundarios relacionados con olaratumab más frecuentes fueron estreñimiento (28.6%), fatiga (57%) y reacción a fármaco 28.6% (siempre G1-2).

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Considerando estudios en combinación de olaratumab con antraciclina en estudios comparativos:

JGDA en pacientes con cáncer de ovario, olaratumab 20 mg/kg cada 2 semanas se administró junto a doxorubicina liposomal 40 mg/m² cada 4 semanas y se comparó con brazo control con doxorubicina liposomal. Los efectos que fueron más frecuentes en el brazo de olaratumab y doxorubicina liposomal fueron neutropenia (32 % vs 21%), si G3 (11.3 % vs 8.2%); estreñimiento (51.6% vs 39.3%), si G3 (3.2% vs 0%); diarrea (30.6% vs 21%) si G3 (3,2% vs 0%) y deshidratación (14.5% vs 4.9%) si G3 (4.8 % vs 3.3 %).

JGDG en pacientes con sarcomas de partes blandas avanzados a dosis de 15 mg/kg d1 y 8 cada junto con doxorubicina 75 mg/m² d1 cada 21 días. Como ya hemos adelantado en el apartado 4.5, la combinación de olaratumab+doxorubicina presenta mayor número de efectos secundarios respecto a neutropenia (58% vs 35%), mucositis (53% vs 35%), náuseas (73% vs 52%), emesis (45% vs 18%) y diarrea (34% vs 23%). Cuando consideramos las toxicidades ≥ G3, la combinación de olaratumab más doxorubicina se muestra más tóxica en los parámetros de fatiga (9% vs 3%) y neutropenia (53% vs 32%). Sin embargo, es interesante destacar que la combinación no añade mayor riesgo de episodios de neutropenia febril. Por otra parte, las reacciones en relación con infusión de fármaco están sólo confinadas a la

administración de olaratumab+doxorrubicina: 13% vs 0%. Otro detalle interesante respecto al perfil de toxicidad es que el porcentaje de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a toxicidad fue más bajo en la combinación de olaratumab+doxorrubicina: 13% vs 18%.

Tabla 4. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio:

Referencia: #10

<i>Toxicidad grado 3-4 SAEs relacionadas con tt^o</i>	<i>Fármaco/Régimen en investigación N:14 (22%)</i>	<i>Fármaco/Régimen control N :17(26%)</i>	<i>Comentarios</i>
HEMATOLÓGICA			<i>Hubo un 13% de reacciones relacionadas con infusión en la rama en combinación relacionables con olaratumab.</i>
-Anemia	8 (13%)	6(9%)	
- Neutropenia	34 (53%)	21 (33%)	
- Neutropenia febril	8 (13%)	9 (14%)	
- Trombopenia			
NO HEMATOLÓGICA			
- Fatiga	6 (9%)	2 (3%)	
- Diarrea	2(3%)	0	
<i>A describir según resultados del estudio</i>			

4.7.3. Poblaciones especiales

En el análisis por subgrupos no se advirtió que ninguno de ellos quedara fuera del beneficio en supervivencia observado para el estudio general. Se incluyeron positividad o negatividad de PDGFR α , número de líneas previas 0 vs \geq 1; ECOG, sexo, edad 18-<65 vs \geq 65 años, peso (mediana 81 Kg), afectación hepática, tipo histológico (leiomiocarcinoma vs el resto), grado (0-1 vs 3), albúmina etc. El beneficio se observó por lo tanto para todos los subgrupos.

5. CONCLUSIONES

1- La combinación de olaratumab (anticuerpo monoclonal que bloquea PDGFR α) con doxorrubicina obtiene una supervivencia global significativamente mayor con respecto a doxorrubicina sola en pacientes adultos con SPB avanzado en un estudio fase II aleatorizado. La magnitud de dicha diferencia, 11.8 meses de beneficio, nunca

antes se había alcanzado, ni siquiera aproximado, en estudios comparativos de pacientes con SPB avanzados.

2- El beneficio en supervivencia libre de progresión de 2.5 meses a favor de olaratumab+doxorubicina ha sido claramente más modesto, pero significativo según el diseño estadístico prefijado.

3- La toxicidad observada en la combinación, sin haber requerido disminución de dosis para doxorubicina, es manejable. Añade más neutropenia, mucositis, náuseas, emesis, diarrea y reacciones a infusión de fármaco respecto a doxorubicina. Sin embargo, el número de neutropenias febriles es similar respecto a doxorubicina sola y la tasa de abandono del estudio por toxicidad no es mayor respecto a doxorubicina sola.

4- La expresión de PDGFR α no ha mostrado ser un biomarcador predictivo de eficacia para olaratumab.

5- La diferente magnitud de beneficio en supervivencia global y en supervivencia libre de progresión se ha visto en estudios de inmunomodulación y en eribulina. Por ello hay estudios en marcha para analizar si biomarcadores de respuesta inmune se comportan con predictivos para olaratumab.

6. RECOMENDACIONES FINALES

La indicación aprobada actualmente es: “Olaratumab ha sido autorizado, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcomas de partes blandas avanzados en los que no es posible realizar un intento curativo quirúrgico, y no hayan recibido previamente doxorubicina”. Esta indicación podría en el futuro ser modificada con la presentación de datos maduros del estudio fase III.

En definitiva, la indicación de la combinación se ubicaría en aquellos supuestos en los que se recomendara doxorubicina en monoterapia para pacientes con SPB avanzados.

Como consideraciones prácticas, en nuestro medio será difícil de llegar a 8 ciclos de doxorubicina y olaratumab sin el soporte de dexrazoxano. En su defecto, 6 ciclos sería el tope recomendado. En casos de recidiva metastática, con intervalo libre prolongado, en pacientes que hubieran recibido 3 ciclos de epirubicina e ifosfamida como quimioterapia perioperatoria se plantea en ocasiones la administración de doxorubicina. En este contexto 4 ciclos serían el tope a administrar sin la protección de dexrazoxano.

9. ALEGACIONES

Los autores W van der Graaf e Ian Judson comentan que hay ciertos sesgos que podrían tener influencia en el resultado.¹³ Sobre todo se refieren a 2 tipos de desbalances entre las 2 ramas de tratamiento:

1.-Subtipos histológicos: Aún siendo un factor de estratificación (leiomiomas vs otros), señalan por un lado que, , hay más sarcomas pleomórficos indiferenciados (UPS) en la rama control 14 (21%) vs 10 (15%) y alegan que esto implicaría un peor pronóstico. Sin embargo tal desbalance no llega a ser significativo y es más acusado el desbalance en liposarcoma, subtipo que claramente tiene una mejor supervivencia y favorecería al grupo control 15 (22%) vs 8 (12%). Cabe mencionar, que el argumento del impacto del peor pronóstico del UPS, no ha sido valorado en estudios fase III previos. ⁷ Adicionalmente Judson y Van der Graaf comentan que el haber más mujeres que varones en el grupo experimental podría ser debido a que hubiera más leiomiomas uterinos, pero este argumento es muy especulativo. Finalmente comentan que el grupo “otros” que se distribuyó como 17 (26%) en rama experimental vs 6 (9%) en rama control, habría favorecido también al grupo experimental ya que esta “miscelánea” englobaría subtipos más paucisintomáticos. Sin embargo, también es especulativo y en los estudios de EORTC se advierte que el conjunto de “otros” obtiene una mediana de supervivencia en el mismo rango de UPS, claramente peor que liposarcoma o sarcoma sinovial.¹⁴

2- Los autores Judson y Van der Graaf también alegan que el hecho del cross-over permitido en los pacientes en el brazo de monoterapia, les ha perjudicado porque es un tratamiento menos eficaz que otros reconocidos tratamientos de segunda línea. Pero si no se hubiera permitido cross-over posiblemente se hubiera criticado este hecho.

En definitiva, las alegaciones comentadas están poco fundamentadas y, aunque estamos de acuerdo en que el estudio fase III aportará mayor nivel de evidencia y aproximación más clara de la magnitud del beneficio esperado, nos parece que la ventaja que aporta olaratumab en este estudio no es atribuible a ningún sesgo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013; **49**(3): 684-95.
2. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 2008; **44**(13): 1841-5.
3. Blackledge G, van Oosterom A, Mouridsen H, Steward WP, Buesa J, Thomas D, et al. Doxorubicin in relapsed soft tissue sarcoma: justification of phase II evaluation of new drugs in this disease. An EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *Eur J Cancer*. 1990; **26**(2): 139-41.
4. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995; **13**(7): 1537-45.
5. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993; **11**(7): 1269-75.
6. Maurel J, Lopez-Pousa A, de Las Penas R, Fra J, Martin J, Cruz J, et al. Efficacy of sequential high-dose doxorubicin and ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcoma: an open-label randomized phase II study of the Spanish group for research on sarcomas. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; **27**(11): 1893-8.
7. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schoffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014; **15**(4): 415-23.
8. Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, Blay JY, Schuetze SM, Van Tine BA, et al. PICASSO III: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Doxorubicin With or Without Palifosfamide in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016.
9. W Tap ZP, B van Tine et al. . Randomized phase 3, multicenter, open-label study comparing evofosfamide (Evo) in combination with doxorubicin (D) vs. D alone in patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (STS): Study TH-CR-406/SARC021. *Ann Oncol* (2016) **27** (suppl 6): doi: 10.1093/annonc/mdw388.01.
10. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Adkins D, 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**(10043): 488-97.
11. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014; **25 Suppl 3**: iii102-12.
12. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004216/WC500216869.pdf. 2016.
13. Judson I, van der Graaf WT. Sarcoma: Olaratumab - really a breakthrough for soft-tissue sarcomas? *Nature reviews Clinical oncology*. 2016; **13**(9): 534-6.
14. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens--a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999; **17**(1): 150-7.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

- Participación en *advisory board* organizadas por:
Novartis, Amgem, Bayer, Pharmamar, Pfizer, Lilly
- Participación en conferencias organizadas por:
Novartis, Pharmamar