

MONOGRAFIA

Sintesi

LARTRUVO®(olaratumab)

Trattamento del sarcoma dei tessuti molli

SINTESI DELLA VALUTAZIONE

DETERMINA AIFA 7 luglio 2017 (GU n.169 del 21-7-2017): Lartruvo è indicato in associazione a doxorubicina per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata che non sono candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina.

EMA (Settembre 2016) ha effettuato una approvazione di marketing condizionata, il farmaco verrà rivalutato quando disponibili i risultati dello studio di fase III in corso.

Anche FDA rivaluterà il farmaco quando disponibili i risultati del trial di fase III. Il farmaco viene approvato, in associazione a doxorubicina, per pazienti adulti con STS con sottotipi istologici per i quali un regime a base di antracicline è appropriato, e che non possono essere trattati in maniera curativa con chirurgia o radioterapia.

SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Sono disponibili i risultati di uno studio di fase 1b/2, open-label, multicentrico e randomizzato condotto in 16 centri negli Stati Uniti. Lo studio includeva nella fase 2 133 pazienti adulti (età \geq 18 anni) con diagnosi di STM istologicamente o citologicamente documentato (38% leiomioidi sarcomi, 17% undifferentiated pleomorphic sarcoma, 18% liposarcoma), localmente avanzato o metastatico, non candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico, non precedentemente trattati con antracicline, ECOG performance status compreso tra 0-2 (94% dei pazienti aveva ECOG 0-1) e determinazione mediante immunohistochimica dell'espressione di PDGFR α . Erano esclusi: - sarcoma di Kaposi, -metastasi del SNC non trattate, -precedenti trattamenti con doxorubicina, daunorubicina, idarubicina o altre antracicline e antracenedione (mitoxantrone) o target therapy verso PDGF o PDGFR, - che avevano ricevuto precedente radioterapia nell'area mediastinica o pericardica, - in trattamento con altre terapie oncologiche inclusa chemioterapia, immunoterapia, terapia ormonale, radioterapia; - angina pectoris instabile, angioplastica, stent cardiaco, o infarto del miocardio nei 6 mesi precedenti l'arruolamento; - infezione HIV, -donne in gravidanza o in allattamento.

Nella fase 2 dello studio i pazienti sono stati randomizzati 1:1 al trattamento con olaratumab + doxorubicina o doxorubicina in monoterapia. In seguito al completamento di 8 cicli di doxorubicina, i pazienti nel braccio in associazione hanno ricevuto olaratumab in monoterapia fino a progressione di malattia; i pazienti nel braccio in trattamento con doxorubicina in monoterapia hanno potuto ricevere olaratumab in monoterapia dopo progressione documentata.

La dimensione campionaria pianificata per la fase 2 era di 130 pazienti, assumendo un miglioramento relativo della PFS (endpoint primario) del 50% (HR 0.67) per olaratumab+doxorubicina, una potenza dell'80% e un livello di significatività a due code di 0.20. L'analisi finale per la OS è stata pianificata a 2 anni dopo l'inizio della terapia dell'ultimo paziente arruolato, o al verificarsi di circa 91 decessi nella popolazione randomizzata e trattata. Il database finale per la OS è stato chiuso con 91 eventi nella popolazione ITT il 18 Maggio 2015 (cutoff date).

129 (97%) dei 133 arruolati per la fase 2 hanno ricevuto almeno una dose dei trattamenti in studio (64 del gruppo olaratumab e doxorubicina e 65 del gruppo in monoterapia con doxorubicina). La PFS (valutata

dopo 103 eventi) mediana è stata di 6.6 mesi (95% CI 4.1-8.3, IQR 2.7-10.2) nel braccio olaratumab + doxorubicina e di 4.1 mesi (95% CI 2.8-5.4, IQR 1.6-7.4) nel braccio con doxorubicina. Questo aumento in favore del braccio in associazione ha raggiunto la significatività definita dal protocollo dello studio di 0.1999 per la PFS finale (HR 0.672, 95% CI 0.422-1.021 p=0.0615).

La OS è stata valutata in seguito a 91 decessi. L'OS mediana è stata di 26.5 mesi (95% CI, 20.9-31.7; IQR, 13.8-non valutabile) nel braccio olaratumab + doxorubicina e 14.7 mesi (95% CI, 9.2-17.1; IQR, 5.5-26.0) con doxorubicina in monoterapia. Il trattamento in combinazione ha mostrato una differenza di 11.8 mesi (HR 0.46; 95% CI, 0.30-0.71; p=0.0003).

Gli eventi avversi che sono stati più frequenti nel trattamento in associazione rispetto alla monoterapia sono stati: nausea, affaticamento, neutropenia e mucosite, vomito e diarrea. Gli eventi avversi noti associati al trattamento con doxorubicina sono risultati più frequenti nel braccio in combinazione rispetto alla monoterapia, inclusa neutropenia (37 [58%] vs 23 [35%]), mucosite 34 [53%] vs 23 [35%]), nausea (47 [73%] vs 34 [52%]), vomito 29 [45%] vs 12 [18%]) e diarrea 22 [34%] vs 15 [23%]). Le reazioni correlate all'infusione sono state 8 (13%) nel braccio olaratumab + doxorubicina mentre non si sono verificate nel braccio in monoterapia. Gli eventi avversi di grado 3 o superiore sono stati più frequenti nei pazienti trattati con olaratumab e doxorubicina rispetto al braccio in monoterapia.

Lo studio confermativo randomizzato, in doppio cieco, di fase III (ANNOUNCE), che confronta doxorubicina + olaratumab vs doxorubicina + placebo in 460 pazienti con STS, con OS come endpoint primario, ha concluso l'arruolamento e si prevede la pubblicazione dei primi risultati nel 2019-2020.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA e valutazioni economiche

Sono disponibili due HTA, altri (es. Canada) sono in corso.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK) (9 agosto 2017). Olaratumab, in associazione a doxorubicina, è raccomandato per l'uso entro il Cancer Drugs Fund come una opzione per il STS avanzato in adulti solo se:

- i pazienti non hanno ricevuto alcun precedente trattamento sistemico di chemioterapia per il STS avanzato
- non possono ricevere un trattamento curativo chirurgico o la loro malattia non risponde alla radioterapia
- sono seguite le condizioni previste nel Patient Access Agreement per olaratumab.

Scottish Medicines Consortium (SMC, Scozia) (6 Ottobre 2017). A seguito di una full submission nell'ambito dei farmaci di fine vita e ultra-orfani Olaratumab (Lartruvo®) è accettato con restrizioni (uso in combinazione con doxorubicina in prima linea di trattamento di STS avanzato per i quali non è possibile un trattamento curativo chirurgico o radioterapico) nel NHS Scotland, se sono mantenute le condizioni del Patient Access Scheme (PAS) che ne migliorano la costo-efficacia.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Sulla base dei dati del Registro Tumori Piemonte si stimano in Regione circa 150 nuovi casi di sarcomi dei tessuti molli; assumendo che circa il 10% dei nuovi casi sia metastatico alla diagnosi, non trattabile chirurgicamente, e con caratteristiche simili a quelle dei pazienti inclusi nel trial, si possono stimare circa 15-20 casi di STM potenzialmente trattabili con la combinazione olaratumab+doxorubicina.

Il costo del trattamento dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli con olaratumab + doxorubicina è di circa €49.600. Pertanto l'impatto sul budget regionale considerando una stima di 20 pazienti l'anno è di circa € 972.400 rispetto alla monoterapia con doxorubicina e di circa €886.400 rispetto a doxorubicina + ifosfamide considerando 6 mesi di terapia.

I dati dei costi sono relativi a febbraio 2018 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze di efficacia e sicurezza della combinazione olaratumab+doxorubicina oggi disponibili (studio di fase 2), e tenendo in considerazione LG europee ed internazionali, unitamente a report di HTA e al parere degli esperti, la Commissione valuta come proponibile l'utilizzo di olaratumab associato a doxorubicina come un'opzione di trattamento dei pazienti con sarcomi dei tessuti molli in fase avanzata con sottotipi istologici per i quali un regime a base di antracicline è appropriato, che non sono candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina.

Si prevede che la precrizione della combinazione debba essere verificata dal GIC unico per i sarcomi dei tessuti molli che ha sede presso la AOU Città della Salute e della Scienza.

Una nota di particolare cautela deve essere sottolineata rispetto alla potenziale tossicità cardiaca legata ad un uso della doxorubicina a dosi cumulative superiori ai 500 mg/mq.