

RESPUESTA ULTRARRÁPIDA DE TECNOLOGÍA SANITARIA OLARATUMAB

TECNOLOGÍA

IFA: OLARATUMAB

NOMBRE COMERCIAL: Lartruvo® (Eli Lilly and Company)

Código ATC: L01XC27

FORMA FARMACÉUTICA: 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

INDICACIÓN: Lartruvo® está indicado, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos, en estadio avanzado, que no son susceptibles de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina¹.

OBJETIVO:

Evaluar la eficacia y seguridad del Olaratumab en el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos en estadio avanzado, para su registro bajo condiciones especiales.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas constituyen un grupo heterogéneo de tumores sólidos raros de origen de células mesenquimales, con características clínicas y patológicas distintas, y generalmente se dividen en 2 grandes categorías: sarcomas de tejidos blandos (incluyendo grasa, músculo, nervio y envoltura nerviosa, vasos sanguíneos y otros tejidos conectivos) y sarcomas de hueso².

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son los sarcomas más frecuentes². Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que engloban a más de 70 subtipos histológicos diferentes, y derivan tanto de estructuras somáticas de soporte como viscerales².

Algunos de ellos se consideran de forma conjunta, atendiendo a sus características clínicas, pronósticas o terapéuticas, mientras que otros se consideran como entidades individuales.

Pueden afectar a músculos, grasa, nervios, vasos sanguíneos y otros tejidos conectivos en cualquier parte del cuerpo. Aunque aparecen con mayor frecuencia en las extremidades, también son comunes en las vísceras, el retroperitoneo, la pared torácica o abdominal y la región de cabeza-cuello³.

Los STBs se presentan en un 90% localizados, aunque entre un 30-40% tendrán recidiva metastática en los siguientes 5 años desde el tratamiento inicial⁴.

EPIDEMIOLOGÍA

Los STBs constituyen menos del 1% de los tumores malignos en adultos, con una incidencia estimada en Europa de 4 a 5 por 100.000 habitantes. Su tasa de mortalidad está entre el 15 y el 90% según el estadio y el tipo; representa aproximadamente el 2% de la mortalidad total relacionada con el cáncer. Afectan a pacientes más jóvenes que la mayoría de los carcinomas³.

Entre el 40 y el 60% de todos los casos de STBs estarán en fase avanzada en algún momento de su evolución clínica, la mayoría con metástasis pulmonares. Sus tasas de supervivencia a 5 años no superan el 50%, similar a lo que era de esperar hace 40 años³.

La mediana del tiempo de supervivencia en pacientes con STB metastásico es de 11 a 15 meses, y un pequeño subgrupo de estos pacientes logra una supervivencia a largo plazo. La supervivencia depende más de la biología de la enfermedad que de la consideración asociada al tratamiento⁵.

TECNOLOGÍA

Olaratumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano, producido en células murinas (NS0) por tecnología de ADN recombinante³, creado para reconocer y unirse a una proteína denominada receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α) que puede afectar el crecimiento de las células tumorales.

Esta proteína suele estar presente en la superficie de las células, donde desempeña un papel en la regulación de la multiplicación celular. En algunos cánceres, como el STB, esta proteína se encuentra presente en concentraciones altas o es hiperactiva, lo que provoca que las células se conviertan en células cancerosas. Al unirse al PDGFR α en las células del sarcoma, se espera que olaratumab bloquee su actividad y retrase así el crecimiento del cáncer⁴.

La dosis recomendada de olaratumab es 15 mg/kg, administrados como una infusión IV durante 60 minutos, los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días, hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Durante los primeros ocho ciclos, el olaratumab se administra con doxorubicina⁴.

En noviembre de 2016, la European Medicines Agency (EMA) le otorgó a Lartruvo[®] la designación de medicamento huérfano⁵.

El 19 de octubre de 2016, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó de manera acelerada el olaratumab, basándose en los resultados de estudios clínicos que demostraron prolongar la supervivencia. Sin embargo, la agencia aclara que se necesitan más estudios para determinar si este fármaco es efectivo en un número mayor de pacientes con STB⁶.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en Medline, Clinical trials.gov, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) y en agencias reguladoras de países de alta vigilancia.

Asimismo, se tuvo en consideración la información aportada por el solicitante.

La estrategia de búsqueda fue: Olaratumab AND Soft Tissue Sarcoma.

Límites: seres humanos, sin restricción de lenguaje.

Se obtuvo un ensayo clínico fase Ib/II (JGDG) que constituye el estudio aportado para su registro y el estudio JGDJ, de fase III confirmatorio, que se encuentra en curso, del cual no se dispone de resultados.

RESULTADOS

El estudio de Tap et al (2016)⁷, fase Ib/II, aleatorizado y abierto, comparó olaratumab en combinación con doxorubicina, frente a doxorubicina sola, en pacientes con STB no resecable y no susceptibles de abordaje curativo con cirugía o radioterapia y no tratados previamente con antraciclinas.

En la fase 1b del estudio, se incluyeron 15 pacientes que recibieron olaratumab (15 mg/kg) por VI (vía intravenosa) el día 1 y día 8, más doxorubicina (75 mg/m²) el día 1 de cada ciclo de 21 días, durante 8 ciclos. Después de 8 ciclos de la combinación, en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, a los pacientes se les permitió recibir monoterapia con olaratumab hasta la progresión de la enfermedad.

Tras la confirmación del perfil de seguridad en la fase Ib del estudio, 133 pacientes que no habían sido tratados con doxorubicina previamente fueron aleatorizados 1:1 en la fase II del estudio. Un total de 64 pacientes fueron tratados en el grupo estudio olaratumab-doxorubicina y 65 en el grupo control, 30 de los cuales recibieron por lo menos una dosis de olaratumab como monoterapia, tras la suspensión de doxorubicina como único fármaco.

Se administró olaratumab en infusión IV 15 mg/kg, durante 60 minutos los días 1 y 8 de cada ciclo de 21 días, hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable frente a doxorubicina. La dosis estándar fue de 75 mg/m² en STB 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.

En este ensayo estaban representados más de 25 subtipos de diferentes sarcomas de tejidos blandos, siendo los más frecuentes leiomioma (38,4%), sarcoma pleomórfico no diferenciado (18,1%) y liposarcoma (17,3 %). Otros subtipos tuvieron escasa representación.

Los pacientes habían recibido de 0-4 líneas de tratamiento previas para el estadio avanzado de la enfermedad, pero no habían recibido tratamiento previo con

antraciclinas. El número de pacientes que recibió tratamiento sistémico tras el estudio fue similar en ambos grupos.

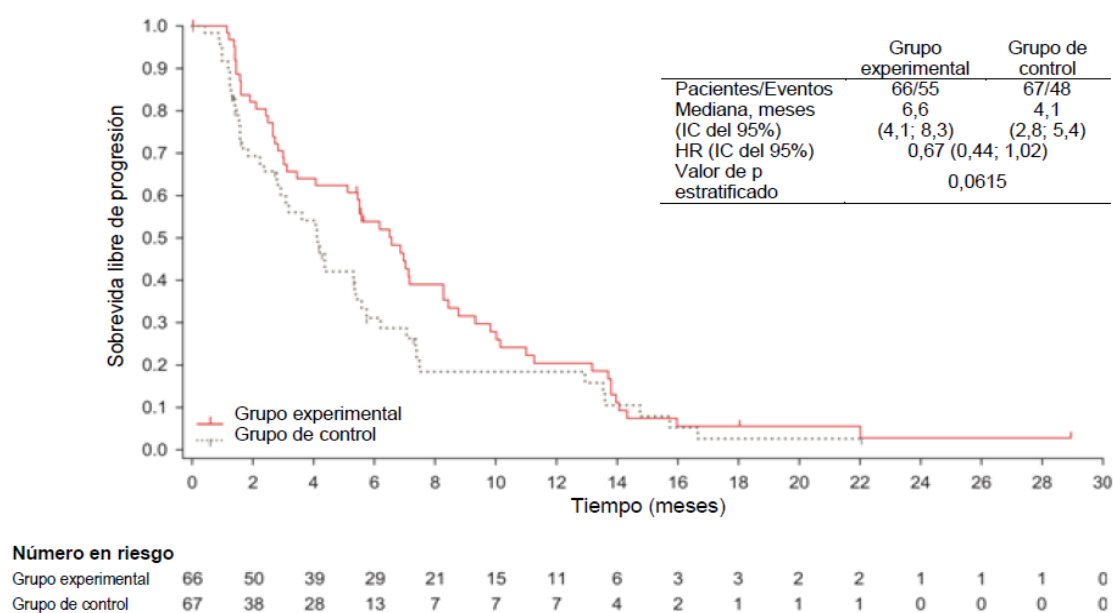
Se utilizó análisis por intención de tratar (ITT). Además, se realizó una revisión ciega independiente de las evaluaciones radiológicas.

El objetivo primario del estudio fue la Sobrevida Libre de Progresión (SLP). Los objetivos secundarios incluyeron la Supervivencia Global (SG) y la Tasa de Respuesta Objetiva (TRO).

EFICACIA

La mediana de SLP en el grupo olaratumab fue de 6,6 meses (IC95% 4,1 a 8,3) vs 4,1 meses (IC95% 2,8 a 5,4) en el grupo control. La combinación de olaratumab y doxorubicina proporcionó una mejoría en la mediana de la SLP de 2,5 meses respecto a la doxorubicina sola, Hazard Ratio (HR)=0,67 (IC95% 0,44 a 1,02; p=0,061), lo que corresponde a una reducción del 32,8% en el riesgo de progresión o muerte.

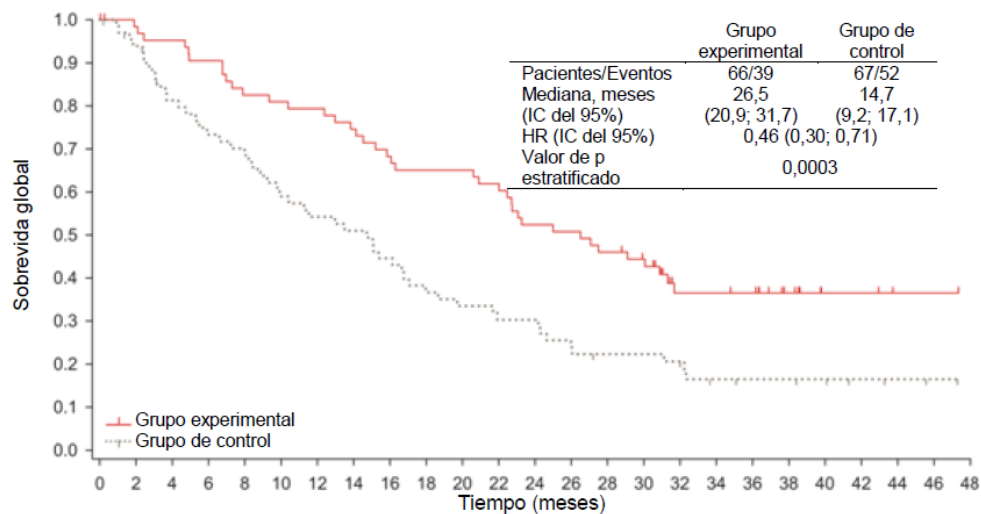
La revisión retrospectiva independiente y cegada mostró resultados similares, mediana meses 8,2 (IC95% 5,5 a 9,8) vs 4,4 (IC95% 3,1 a 7,4); HR=0,67 (IC95% 0,40 a 1,12; p=0,1208) (Ver figura 1).



Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; SLP = sobrevida libre de progresión.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la SLP (evaluación de los investigadores) del grupo tratamiento vs grupo control en la fase II del estudio JGDG.

El estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la SG. La combinación de olaratumab con doxorubicina redujo el riesgo de muerte en un 53,7% (HR=0,46 IC95% 0,30 a 0,71; p=0,0003) lo que representa una mediana de supervivencia del 80% (11,8 meses) más prolongada en el grupo de tratamiento (26,5 meses IC95% 20,9 a 31,7) frente al de control (14,7 meses IC95% 9,2 a 17,1) (Ver figura 2).



Número en riesgo

Grupo experimental	66	62	60	57	52	51	50	47	43	41	41	39	33	32	29	26	16	16	15	8	3	3	1	1	0
Grupo de control	67	61	51	46	43	37	34	32	28	23	21	19	19	15	13	13	10	7	6	6	5	3	2	1	0

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; HR = hazard ratio; ITT = intención de tratar; SG = supervivencia global.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la SG del grupo tratamiento vs grupo control en la fase II del estudio JGDG.

La TRO fue de 18,2% (IC95% 9,8 a 29,6) en el grupo de olaratumab más doxorubicina frente a 11,9% (IC 95% 5,3 a 22,2) en el grupo de doxorubicina. Estos resultados fueron contrastados con la evaluación independiente y cegada (18,2% IC95% 9,8 a 29,6 vs. 7,5% IC95% 2,5 a 16,6; p = 0,0740 respectivamente).

El cambio máximo medio en el tamaño del tumor fue del 10,3% en el grupo olaratumab y del 8,2% en el grupo control. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

SEGURIDAD

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) más frecuentes en el grupo olaratumab + doxorubicina fueron náuseas (47 [73,4%]), fatiga (44 [68,8%]), dolor musculoesquelético (incluye artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, dolor en el

flanco, dolor inguinal, espasmos musculares, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, cervicalgia, y dolor en extremidad, 41 [64,1%]), neutropenia (38 [59,4%]), mucositis (incluye estomatitis, inflamación de la mucosa, y dolor orofaríngeo, 34 [53,1%]) y alopecia (33 [51,6%]).

En el grupo de control, los EAET más frecuentes fueron fatiga (45 [69,2%]), náuseas (34 [52,3%]), alopecia (26 [40,0%]), neutropenia (25 [38,5%]), anemia (24 [36,9%]), mucositis (23 [35,4%]) y constipación (21 [32,3%]).

Los EAET informados con más frecuencia y observados con una mayor incidencia (diferencia de por lo menos 20%) en el grupo tratamiento que en el grupo control, respectivamente, fueron dolor musculoesquelético (64,1% vs. 24,6%), náuseas (73,4% vs. 52,3%), neutropenia (59,4% vs. 38,5%) y vómitos (45,3% vs. 18,5%).

De los 129 pacientes tratados en la fase 2 del estudio, 39 (61%) en el grupo de olaratumab + doxorubicina y 51 (79%) en el grupo de doxorubicina habían muerto al final del seguimiento. En el grupo tratamiento, la muerte se atribuyó a la progresión de la enfermedad en 38 pacientes, mientras que en un paciente no se pudo determinar la causa. En el grupo control, la muerte se atribuyó a la progresión de la enfermedad en 44 pacientes, 6 a los eventos adversos (neumonía aspirativa, insuficiencia respiratoria, sepsis, shock séptico y obstrucción del intestino delgado) y en un paciente no se pudo determinar la causa.

El estudio JGDJ registrado en clinical trials.gov como NCT02451943 (*ANNOUNCE*) es un estudio de fase III confirmatorio, doble ciego, controlado, que comparó doxorubicina + olaratumab vs doxorubicina + placebo en pacientes con STB avanzado o metastásico. Se encuentra en curso y se estima que se completará en marzo de 2020.

CONCLUSIÓN

En cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP), variable principal del estudio, la combinación de olaratumab y doxorubicina mostró resultados superiores, con una mejoría en la mediana de 2,5 meses con respecto a la doxorubicina en monoterapia.

Los pacientes con sarcoma avanzado de tejido blando tratados con monoterapia de doxorubicina tienen una sobrevida de 12 a 16 meses después de comenzar el tratamiento.

Con respecto a la supervivencia global, la combinación olaratumab y doxorubicina también demostró superioridad, mejorando la mediana de la supervivencia en 11,8 meses frente a la doxorubicina en monoterapia.

Es inesperado que la magnitud del beneficio alcanzado en la supervivencia global no vaya acompañado de un impacto aún mayor en la supervivencia libre de progresión, lo cual puede generar alguna controversia sobre la eficacia del olaratumab. Se debe tener presente que diversos factores pueden jugar a favor de estas divergencias,

como ser: el azar, el pequeño tamaño muestral y la inclusión de pacientes con enfermedades heterogéneas y carentes de biomarcadores de selección molecular⁸. Esta mejoría en la supervivencia de los pacientes con sarcoma avanzado no tiene precedentes, y potencialmente representa un cambio radical en su tratamiento. Se espera que el estudio fase III *ANNOUNCE*, aún en curso, confirme estos resultados⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEMPS. *CIMA*.
2. Demetri GD, Scott A, Antonia, Robert SB, Bui M, et al. Soft Tissue Sarcoma Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2010; 8: 630-74.
3. AEMPS. [Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaratumab \(Lartruvo®\) para el tratamiento de primera línea de sarcomas de partes blandas avanzados](#).
4. SEOM. [Informe de Evaluación SEOM de Olaratumab \(Lartruvo®\) en combinación con doxorubicina en sarcomas de partes blandas avanzados del adulto](#).
5. EMA. [Resumen del EPAR para el público general: Lartruvo](#).
6. FDA. [Drugs: Olaratumab \(Larturvo\)](#).
7. Tap W, Jones R, Van Tine B, Chmielowski B, Elias A, Adkins D et al. [Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone in soft tissue sarcoma](#). Lancet. 2016; 388: 488–97.
8. Demetri G. Providing Olaratumab to Patients With Soft Tissue Sarcoma: A Practice Dilemma. 2017.