

Olaratumab en el tratamiento del sarcoma de partes blandas avanzado.

Eficacia y seguridad.

García Estepa, Raúl

Olaratumab en el tratamiento del sarcoma de partes blandas. Eficacia y seguridad. Raúl García Estepa, Héctor Acosta García. – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2017.

23 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN: 978-84-946228-8-5

1. Sarcoma partes blandas / Farmacoterapia. 2. Anticuerpos Monoclonales 3. Síntesis de la evidencia I. Acosta García, Héctor II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

www.aetsa.org

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio Arena 1. Planta baja.

41020, Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-946228-8-5

Cita sugerida: García Estepa R, Acosta García H. Olaratumab en el tratamiento del sarcoma de partes blandas. Eficacia y seguridad. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2017.

Autoría

Raúl García Estepa. *Doctor en Farmacia. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Héctor Acosta García. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Contribución de los autores:

RGE ha llevado a cabo el planteamiento de la pregunta de investigación y la búsqueda bibliográfica.

RGE y HAG han realizado la selección de estudios, la valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos, la extracción de datos y la síntesis e interpretación de los resultados.

Finalmente RGE ha establecido los puntos claves del informe.

Los autores han revisado y aprobado el informe final

Conflicto de interés:

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada.....	5
2. Descripción de la enfermedad.....	6
3. Tratamiento de referencia de la patología.....	7
4. Evaluación de la eficacia y seguridad.....	9
4.1. Metodología.....	9
4.2. Resultados de eficacia y seguridad.....	10
4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia.....	16
5. Puntos clave.....	20
6. Referencias	21
7. Anexos.....	23

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Septiembre de 2016, Olaratumab (Lartruvo®) recibió la autorización de la *European Medicines Agency* (EMA)¹ en combinación con doxorubicina para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos avanzado que no son candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado².

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	Olaratumab. Lartruvo®. L01XC27.
Mecanismo de acción	Olaratumab es un anticuerpo monoclonal (IgG1) antagonista del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR-alfa) expresado en tumores o en células estromales.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	En combinación con doxorubicina en el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos avanzado que no son candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina. (EMA, 15/09/16 ¹).
Posología recomendada	La dosis recomendada de olaratumab es de 15 mg / kg administrada por infusión intravenosa los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Olaratumab se administra en combinación con doxorubicina hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de olaratumab en monoterapia en pacientes cuya enfermedad no haya progresado. La doxorubicina se administra el día 1 de cada ciclo después de la infusión de olaratumab.
Vía de administración	Vía intravenosa.
Presentación	Concentrado para solución para perfusión (10 mg / ml). Vial 50 ml contiene 500 mg olaratumab.
Titular de la autorización de comercialización	Eli Lilly Nederland B.V.

2. Descripción de la enfermedad

Los sarcomas de tejidos blandos (STB) o partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de tumores de origen mesenquimal. Existen más de 50 subtipos histológicos de SPB, que a menudo se asocian compartiendo características clínicas, pronósticas y terapéuticas, con la excepción de algunos subtipos con particularidades específicas³. Los SPB incluyen músculos, grasa, nervios, vasos sanguíneos y otros tejidos conectivos afectando fundamentalmente a extremidades, vísceras, retroperitoneo, tronco y cabeza y cuello^{3,4}.

Los SPB constituyen aproximadamente un 1 % del total de tumores malignos, y son responsables del 2 % de la mortalidad debida a cáncer⁵. Su incidencia estimada en la Unión Europea es de unos 4,7 casos nuevos al año por cada 100 000 habitantes⁶. Los SPB son ligeramente más frecuentes en hombres que en mujeres, y pueden verse en todas las edades, incluso en niños y adolescentes. Sin embargo, la edad de máxima aparición en adultos se encuentra entre los 40 y 60 años. De forma general, actualmente se consigue la curación aproximadamente del 50 % de los SPB. Entre los factores pronósticos habría que destacar el tamaño tumoral, el subtipo histológico, la localización superficial o profunda, la localización del tumor en el organismo y la diferenciación de si es un tumor primario o recidiva. No obstante, el principal factor pronóstico es el grado histológico (bajo grado o grado 1 hasta alto grado o grados 2-3 que son más agresivos), atendiendo a la rapidez de división y a la apariencia de las células⁷. Dependiendo del estadio del tumor, la supervivencia global a 5 años va del 15 % al 90 %⁸. La mediana de supervivencia en pacientes con SPB metastásico es de 11 – 15 meses.

El tratamiento del SPB avanzado es complejo, depende de la presentación e histología, y suele ser multidisciplinar implicando combinación de cirugía para extirpar el tumor (con márgenes amplios de resección libres de afectación tumoral), quimioterapia y radioterapia.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) (15 febrero 2017) publicadas en los últimos 3 años en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse* y *Guidelines International Network* (GIN). En todos los casos se utilizaron términos libres.

Además, se buscaron en las webs de las siguientes organizaciones:

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): (<http://www.seom.org/>)
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO): (<http://www.esmo.org/>)
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO): (<https://www.asco.org/>)
- *BC Cancer Agency*: (<http://www.bccancer.bc.ca/>)
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN): (<https://www.nccn.org/>)

El tratamiento del SPB avanzado es complejo, depende de la presentación clínica y de la histología. En las GPC^{3,4,8,9} localizadas recomiendan como tratamiento del sarcoma avanzado de partes blandas cirugía y radioterapia para determinados casos, y quimioterapia. En primera línea de tratamiento se recomienda antraciclinas y como segunda línea se recomiendan trabectedina, pazopanib, eribulina y gemcitabina con dacarbazina o docetaxel.

- **SEOM 2016. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma³:** Como tratamiento de la enfermedad avanzada recomienda como primera línea doxorubicina e ifosfamida. La asociación de doxorubicina e ifosfamida aumenta la tasa de respuesta aunque también, la toxicidad, sin mejorar significativamente la supervivencia (I, A)*. Recomienda la doxorubicina 75 mg / m² como primera línea. La ifosfamida 6 – 12 g / m² podría ser una alternativa en casos que la doxorubicina esté contraindicada o como segunda línea si el paciente no responde a esta. El uso de la combinación de los dos fármacos podría estar justificado cuando se obtenga una respuesta objetiva de la mejora de los síntomas o en la facilitación de metastasectomías (II, B)**. También recomienda olaratumab, recientemente aprobado por la EMA y por la FDA, combinado con doxorubicina atendiendo a los resultados de un ensayo fase II (II, B)**.

**I, A: Evidencia proveniente de al menos un ECA con gran número de pacientes de buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgo) o metanálisis de ensayos bien diseñados y conducidos sin heterogeneidad. Fuerte evidencia para la eficacia con beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendada.*

***II, B: Evidencia proveniente ensayos aleatorizados pequeños o ensayos grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o metanálisis de dichos ensayos o de ensayos con heterogeneidad demostrada. Fuerte o moderada evidencia para la eficacia pero con beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.*

- **NCCN (Version 1. 2017). Soft Tissue Sarcoma⁴:** Se recomienda quimioterapia con un solo fármaco (dacarbazina, doxorubicina, epirubicina o ifosfamida) o combinación de regímenes basados en antraciclinas (doxorubicina o epirubicina con ifosfamida y/o dacarbazina). Se han evaluado en ensayos clínicos otros fármacos, tales como: gemcitabina, docetaxel, vinorelbina, doxorubicina liposomal pegilada y temozolamida (categoría 2A)*

**Categoría 2A: consenso general de que la intervención debe ser aplicada basado en evidencia de calidad baja.*

- **ESMO 2014. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up⁸:** Recomienda la utilización de quimioterapia estándar basada en antraciclinas como primera línea de tratamiento (I, A)*. No se ha demostrado que la quimioterapia con varios fármacos sea superior a

quimioterapia con doxorubicina sola en términos de supervivencia global, aunque se puede esperar una mayor tasa de respuesta en determinados tipos histológicos. Por consiguiente, quimioterapia con dosis adecuadas de antraciclina más ifosfamida puede ser el tratamiento de elección, particularmente cuando el estado de salud del paciente sea bueno y se espere una respuesta del tumor potencialmente ventajosa.

**IA: Evidencia de al menos un ECA de buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgo) o metanálisis de ensayos bien diseñados y conducidos sin heterogeneidad. Fuerte evidencia para la eficacia con beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendada.*

- **GEIS 2016. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS)⁹.** Doxorubicina e ifosfamida son los fármacos más activos y de manera secuencial o en combinación constituyen el tratamiento estándar para los SPB avanzados (I, A). La asociación de doxorubicina e ifosfamida incrementó la tasa de respuesta y la toxicidad sin mejorar la supervivencia en ensayos clínicos. Por tanto, se recomienda como tratamiento de primera línea doxorubicina 75 mg / m².

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

4.1. Metodología

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizó una búsqueda manual en la página web de la agencia reguladora europea (EMA) para la localización del *European Public Assessment Report* (EPAR), en el caso que ya estuviera publicado.

También se realizó una búsqueda manual (3 abril de 2017) en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NIPHNO), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se exploraron los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisaron los documentos publicados en el último año.

No se localizó ningún informe para su adopción, por lo que posteriormente se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination HTA Database* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (*EuroScan International Network*) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisaron los documentos publicados en los últimos dos años. Se utilizaron términos libres: *olaratumab*, *soft tissue sarcoma*.

Igualmente, se buscó en el registro de estudios en desarrollo en la base de datos del U.S. *National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrials.gov/>).

Dos evaluadores realizaron la selección de los artículos, la lectura crítica, la extracción de datos y el análisis de los resultados.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, los comparadores óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar en la evaluación de la eficacia y seguridad.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D).

(*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	Pacientes adultos con sarcoma de partes blandas avanzado que no son candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina.
Intervención	Olaratumab en combinación con doxorubicina.
Comparador (es) más apropiado (s)	<ul style="list-style-type: none"> • Doxorubicina. • Doxorubicina e ifosfamida
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global.

	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia libre de progresión. • Tasa de respuesta. • Calidad de vida.
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos.
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA.

Justificación sobre la selección de comparadores

En las GPC^{3,4,8,9} localizadas se recomiendan la utilización de quimioterapia basada en antraciclinas como primera línea, por lo que la doxorubicina se puede considerar como el comparador adecuado. También recomiendan la asociación de doxorubicina con ifosfamida ya que aumenta la tasa de respuesta, pero también aumenta la toxicidad y no se ha podido demostrar que mejore la supervivencia global.

4.2. Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron un total de 26 artículos (16 en Medline y 10 en Cochrane). De ellos, solo un artículo respondía a nuestra pregunta de investigación.

En el informe se ha incluido el estudio pivotal de Tap *et al.*¹¹ que motivó la aprobación de la indicación autorizada por la EMA. Además, los resultados del estudio se han comprobado, completado y contrastado con la información proveniente del EPAR¹².

Se identificó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias en desarrollo:

- En la fecha de búsqueda (indicada anteriormente) NICE estaba elaborando un informe de evaluación de olaratumab en sarcoma avanzado de tejidos blandos: *Olaratumab in combination with doxorubicin for treating advanced soft tissue sarcoma [ID959]*¹³ cuya publicación se preveía para agosto de 2017. Durante la etapa de finalización de este informe (maquetación y edición) NICE ha publicado su informe cuyas principales recomendaciones son recogidas en este documento (página 13).

Para el ECA pivotal, se muestran las características del estudio (tabla 3) y a continuación se describen los resultados de eficacia (tabla 4, figura 1, figura 2 y figura 3). Finalmente, los resultados de seguridad se explicitan en las tabla 5.

ECA (Tap *et al.* 2016)¹¹

El estudio de Tap *et al.* es abierto, multicéntrico, fase Ib/II con pacientes mayores de 18 años con SPB avanzado confirmado histo o citológicamente no susceptibles de ser tratados con cirugía o radioterapia. En la fase Ib se reclutaron 15 pacientes que recibieron olaratumab más doxorubicina (igual que en la fase II) y cuyo objetivo fue evaluar la seguridad. La autorización positiva de la EMA y los resultados más importantes del estudio provienen de la fase II, que es la que se va a evaluar a continuación.

Tabla 3. Características del ECA pivotal Tap et al.¹¹

Estudio	<i>Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial.</i>
Diseño	Fase Ib abierto. Fase II, multicéntrico, abierto, aleatorizado 1:1 en el que se compara olaratumab más doxorubicina frente a doxorubicina. Los grupos se estratificaron atendiendo a ECOG (0 – 1 vs. 2), tipo histológico (leiomiomasarcoma vs. sarcoma sinovial vs. otros), expresión inmunohistoquímica PDGFR (positivo vs. negativo) y líneas de tratamientos previas (0 vs. ≥ 1).
Duración	Octubre 2010 – Enero 2013.
Hipótesis	Fase II: Superioridad. Olaratumab combinado con doxorubicina conseguirá una mejora del 50 % de la mediana de la supervivencia libre de progresión.
Grupo doxorubicina más olaratumab (n = 66)	Olaratumab (15 mg / kg) intravenoso días 1 y 8 más doxorubicina (75 mg / m ²) día 1 de cada ciclo durante 8 ciclos. Después de 8 ciclos de la combinación, en ausencia de progresión o elevada toxicidad, los pacientes pueden recibir olaratumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad. Durante los ciclos 5 – 8, se permite utilizar desrazoxano los días 1 de cada ciclo para reducir la cardiotoxicidad potencial relacionada con la doxorubicina.
Grupo doxorubicina (n = 67)	Doxorubicina (75 mg / m ²) día 1 de cada ciclo de 21 días durante 8 ciclos. Tras progresión documentada de la enfermedad o después de 8 ciclos de doxorubicina, los pacientes pueden recibir olaratumab en monoterapia hasta progresión de la enfermedad u otro criterio de interrupción de tratamiento.
VARIABLES EVALUADAS	<u>Variable principal:</u> - Supervivencia libre de progresión (SLP). <u>Variables secundarias:</u> - Supervivencia global (SG). - Tasa de respuesta objetiva. - Eventos adversos (Seguridad). - Medidas farmacocinéticas.
Descripción del análisis	Se calculó un tamaño de muestra de 130 individuos para detectar, con una potencia estadística del 80 % y un error tipo alfa bilateral de 0,20, una mejora del 50 % en la mediana de la supervivencia libre de progresión. Para la supervivencia libre de progresión (variable principal) y la supervivencia global (variable secundaria) se utilizó el test log Rank de Mantel y la estadística descriptiva de Kaplan-Meier. El análisis de la supervivencia global incluyó a todos los pacientes aleatorizados. Se realizaron análisis adicionales con modelos de Cox para estimar los Hazards Ratio (HR). Se realizó un análisis de eficacia por intención de tratar. Se realizaron 2 estudios de sensibilidad <i>post-hoc</i> para explorar el efecto del tratamiento anticáncer post tratamiento. Se incluyó pazopanib, eribulina, gemcitabina más docetaxel, doxorubicina y trabectedina. Finalmente, se realizaron 2 análisis de sensibilidad <i>post-hoc</i> adicionales de la supervivencia global en los que se censuraron los pacientes que suspendieron el tratamiento durante los 8 ciclos de tratamiento de combinación debido a eventos adversos o progresión sintomática de la enfermedad, o pacientes que no completaron los 4 ciclos de doxorubicina.
Criterios de Inclusión	Edad de 18 años o más con diagnóstico histológico confirmado de sarcoma de partes blandas localmente avanzado o metastásico no tratados previamente con antraciclinas, ECOG 0-2 y con tejido del tumor disponible para determinar la expresión PDGFRα por inmunohistoquímica.
Criterios de Exclusión	Pacientes con sarcoma de Kaposi confirmado histo o citológicamente; metástasis sin tratar en el sistema nervioso central; tratamiento previo con doxorubicina, daunorubicina, idaurubicina u otra antraciclina o antraquinona (mitoxantrona), o algún fármaco cuya diana sea PDGF o PDGFR; recibir radioterapia previa en área mediastinal o pericárdica; recibir de forma concomitante otra terapia antineoplásica incluyendo quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal, radioterapia, quimioembolización, terapia dirigida o terapia con algún agente en investigación 4 semanas antes de entrar en el estudio; alergia conocida a algún componente del tratamiento; angina inestable, angioplastia, stent cardíaco o infarto de miocardio 6 meses antes de entrar en el estudio; infección por VIH; embarazo; lactancia.

Características basales (grupo olaratumab / doxorubicina vs. doxorubicina)	<p>Edad (mediana) (años): 58,5 vs. 58. Sexo (mujeres) (%): 61 vs. 51. Raza (blancos) (%): 83 vs. 90. Origen étnico (no hispanico o latino) (%): 91 vs. 96. ECOG (0 – 1) (%): 94 vs. 94. Estado PDGFRα: Ensayo de estratificación Positivo (%): 88 vs. 88. Negativo (%): 12 vs. 12. Ensayo exploratorio (<i>post-hoc</i>) Positivo (%): 33 vs. 34. Negativo (%): 67 vs. 66. Tratamiento previo (0) (%): 41 vs. 46. Tipo histológico Leiomiomasarcoma (%): 36 vs. 40. Sarcoma pleomórfico indiferenciado (%): 15 vs. 21. Liposarcoma (%): 12 vs. 22. Angiosarcoma (%): 6 vs. 5. Sarcoma sinovial (%): 2 vs. 3. Neurofibrosarcoma (%): 2 vs. 0. Fibrosarcoma (%): 2 vs. 0. Otros (%): 26 vs. 9.</p>
Seguimiento del tratamiento	<p>De los 133 pacientes aleatorizados, 129 (97 %) recibieron al menos una dosis del tratamiento. La respuesta del tumor fue evaluada cada 6 semanas de acuerdo al <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>. La supervivencia fue evaluada cada 2 meses hasta completar el estudio. De los 64 pacientes que recibieron olaratumab más doxorubicina, 33 no completaron los primeros 8 ciclos. Mientras que en el brazo de doxorubicina, 48 pacientes no completaron los 8 ciclos. Las causas de discontinuaciones fueron variadas, siendo las más comunes la progresión radiológica de la enfermedad, los eventos adversos, progresión sintomática de la enfermedad y la retirada del consentimiento informado, entre otros.</p>

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA de Tap *et al.*¹¹

Resultado	Olaratumab más doxorubicina (n = 66)	Doxorubicina (n = 67)	HR (IC 95 %) p
Supervivencia libre de progresión (SLP), mediana (meses) (IC 95 %)	6,6 (4,1 — 8,3)	4,1 (2,8 — 5,4)	0,67 (0,44 — 1,02) p = 0,0615
Supervivencia libre de progresión (SLP), mediana (meses) (IC 95 %)*	8,2 (5,5 — 9,8)	4,4 (3,1 — 7,4)	0,67 (0,4 — 1,12) p = 0,1208
Tasa de respuesta objetiva (TRO) (%) (IC 95 %)	18,2 (9,8 — 29,6)	11,9 (5,3 — 22,2)	p = 0,3421
Tasa de respuesta objetiva (TRO) (%) (IC 95 %)*	18,2 (9,8 — 29,6)	7,5 (2,5 — 16,6)	p = 0,0740
Supervivencia global (SG), mediana (meses) (IC 95 %)	26,5 (20,9 — 31,7)	14,7 (9,2 — 17,1)	0,46 (0,30 — 0,71) p = 0,0003

*Evaluación independiente

Figura 1. Resultado de la variable SLP del ECA Tap *et al.*¹¹

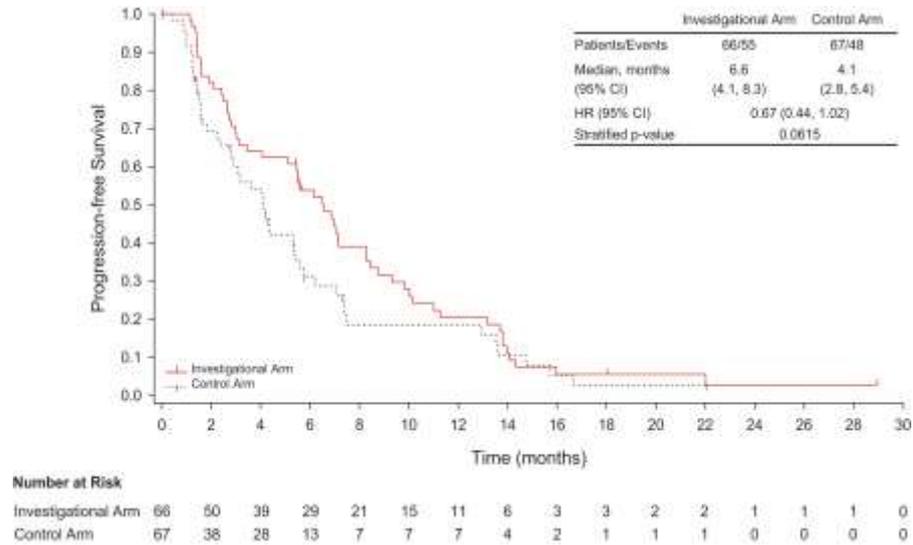
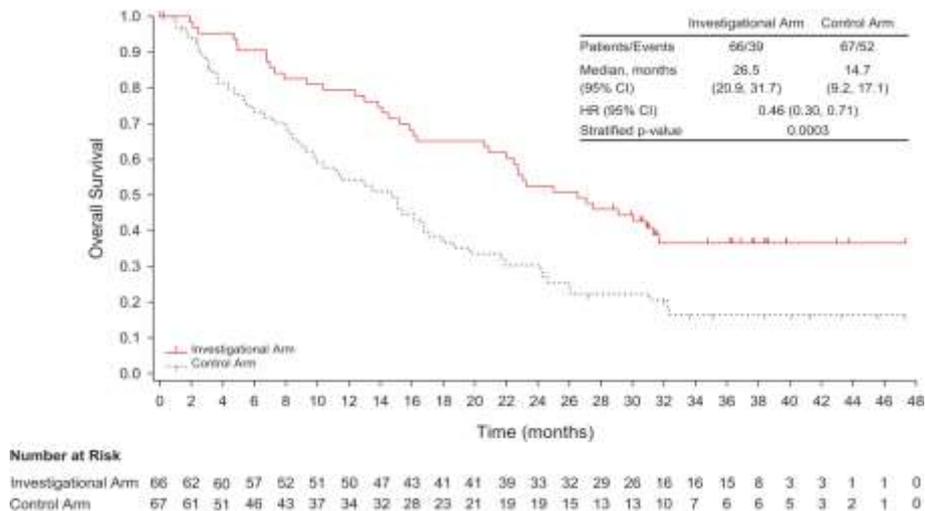


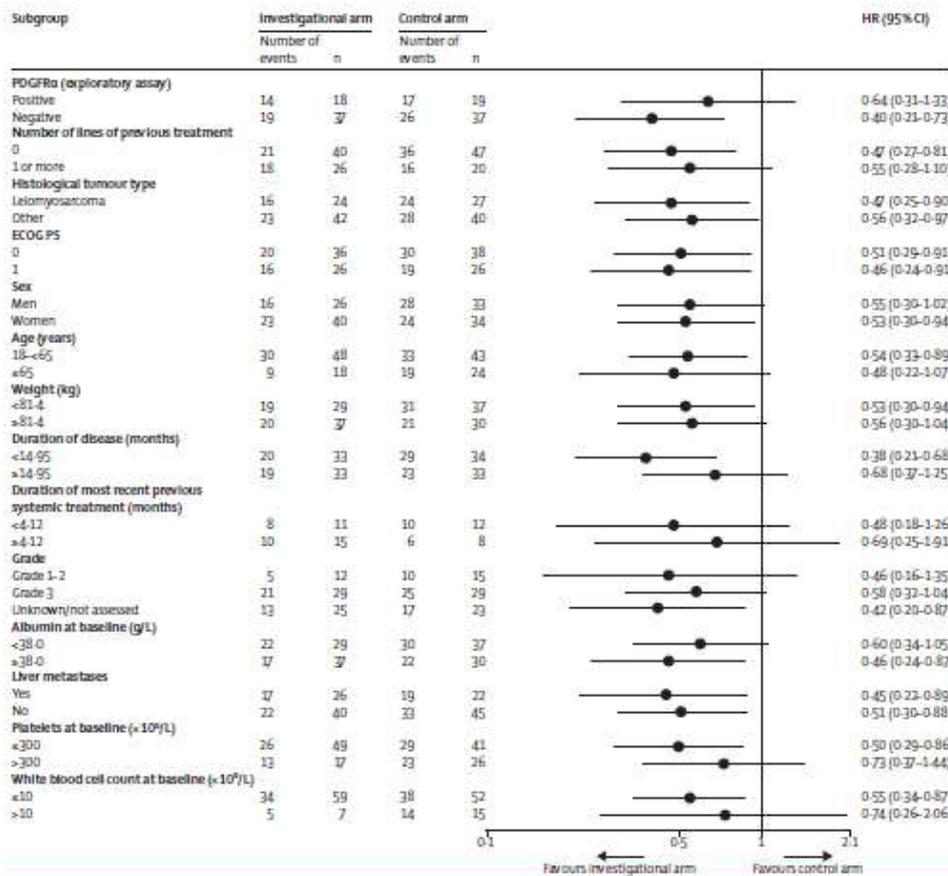
Figura 2. Resultado de la variable SG del ECA Tap *et al.*¹¹



La combinación de olaratumab y doxorubicina mejoró en 11,8 meses la supervivencia global, siendo este dato estadística y clínicamente significativo. Este dato del análisis primario fue coincidente con un análisis de sensibilidad *post-hoc*.

La superioridad del régimen combinado fue consistente en los subgrupos en los que se estratificó la aleatorización (tipo histológico, líneas de tratamiento previas (0 vs. ≥ 1) y estado PDGFR α) (Figura 3).

Figura 3. Resultados de subgrupos de la variable supervivencia global del ECA Tap *et al.*¹¹



Un 67 % y un 49 % de los pacientes pertenecientes a los brazos olaratumab + doxorubicina y doxorubicina respectivamente, recibieron tratamiento (fármacos de segunda línea) después de la progresión de la enfermedad. Este hecho fue evaluado en un análisis de sensibilidad *post-hoc*, siendo los resultados consistentes con el análisis primario de la supervivencia global.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA Tap *et al.*¹¹

Evento adverso, n (%)	Olaratumab + doxorubicina (n = 64)			Doxorubicina (n = 65)		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Pacientes con algún EA	63 (98)	24 (38)	27 (42)	64 (98)	25 (38)	20 (31)
Náuseas	47 (73)	1 (2)	0	34 (52%)	2 (3)	0
Fatiga	44 (69)	6 (9)	0	45 (69)	2 (3)	0
Neutropenia	37 (58)	12 (19)	22 (34)	23 (35)	5 (8)	16 (25)
Mucositis	34 (53)	2 (3)	0	23 (35)	3 (5)	0
Alopecia	33 (52)	0	0	26 (40)	0	0

Vómitos	29 (45)	0	0	12 (18)	0	0
Anemia	26 (41)	8 (13)	0	24 (37)	6 (9)	0
Leucopenia	26 (41)	14 (22)	9 (14)	12 (18)	5 (8)	6 (9)
Estreñimiento	22 (34)	0	0	21 (32)	1 (2)	0
Diarrea	22 (34)	2 (3)	0	15 (23)	0	0
Disminución del apetito	20 (31)	1(2)	0	13 (20)	0	0
Dolor abdominal	15 (23)	2 (3)	0	9 (14)	0	0
Pirexia	15 (23)	0	0	12 (18)	0	0
Dolor musculoesquelético	41 (64)	*	*	16 (25)	†	†
Neutropenia febril	8 (13)	7 (11)	1 (2)	9 (14)	9 (14)	0
Infecciones e infestaciones	27 (42)	5 (8)	0	27 (42)	4 (6)	3 (5)
Reacciones relacionadas con la infusión	8 (13)	0	2 (3)	0	0	0
Eventos adversos relacionados con el tratamiento	63 (98)	18 (28)	25 (39)	63 (97)	19 (29)	17 (26)
Eventos adversos que conducen a la discontinuación del tratamiento	8 (13)	1 (2)	3 (5)	12 (18)	3 (5)	5(8)
Insuficiencia cardíaca	15 (23)	1 (2)	0	11 (17)	0	0
Eventos adversos graves						
Cualquier evento adverso	27 (42)	20 (31)	7(11)	25 (38)	14 (22)	8 (12)
Evento adverso relacionado con el tratamiento	14 (22)	8 (13)	6 (9)	17 (26)	11 (17)	5 (8)
*: 5 (7,8 %) pacientes tuvieron dolor musculoesquelético de grado \geq 3.						
†: 1 (1,5 %) paciente tuvo dolor musculoesquelético de grado \geq 3.						

La aparición de cualquier EA entre los 2 tratamientos fue muy similar (63 [98 %] vs. 64 [98 %]). Sin embargo, hubo diferencias en cuanto a los EA relacionados con el tratamiento de grado 3 o mayor y los EA graves de grado 3 y mayor que fueron más frecuentes en el brazo tratado con la combinación de olaratumab y doxorubicina.

Los EA más frecuentes asociados a la combinación de olaratumab más doxorubicina frente a doxorubicina fueron: náuseas, 47 (73 %) vs. 34 (52 %); dolor musculoesquelético, 41 (64 %) vs. 16 (25 %); neutropenia, 37 (58 %) vs. 23 (35 %); mucositis, 34 (53 %) vs. 23 (35 %); vómitos, 29 (45 %) vs. 12 (18 %); diarrea, 22 (34 %) vs. 15 (23 %).

El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento a causa de EA fue menor en el grupo tratado con olaratumab con doxorubicina (8 [13 %] vs.12 [18 %]).

Evaluación de la calidad del estudio:

En base a la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰, el ECA de Tap *et al.*¹¹ presenta diferente gradación de riesgo atendiendo a las distintas clases de riesgos de sesgo evaluadas. Ver Anexo I.

INFORME NICE (2017): *Olaratumab in combination with doxorubicin for treating advanced soft tissue sarcoma [ID959]*³

La recomendación del informe NICE es:

-Se recomienda el uso de olaratumab, en combinación con doxorubicina, como una opción en pacientes adultos con sarcoma avanzado de partes blandas, solo si:

+No han recibido quimioterapia previa sistémica para el sarcoma avanzado de partes blandas.

+No son candidatos a tratamiento con cirugía y no han respondido a radioterapia.

+Seguir las condiciones de uso del **Acuerdo de Acceso Controlado (Managed Access Agreement)**. Como parte de este acuerdo, el NHS y la compañía Eli Lilly tienen un acuerdo de acceso comercial que hace que olaratumab esté disponible para el NHS a un coste reducido. Los términos financieros de este acuerdo comercial son confidenciales.

NICE elabora esta recomendación basándose en la evidencia mostrada por el ensayo pivotal en el que olaratumab más doxorubicina aumentó la supervivencia global en 11,8 meses, lo que puede suponer un cambio de paradigma en el tratamiento. Sin embargo, se esperan los resultados del ensayo confirmatorio fase III ANNOUNCE, que está en curso, para despejar la incertidumbre de los resultados a largo plazo de esta combinación.

4.3. Fortalezas y limitaciones de la evidencia

Olaratumab se ha ensayado en pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado que no son candidatos a tratamiento con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina.

La EMA otorgó la autorización positiva y condicional del olaratumab en combinación con doxorubicina basándose en los resultados de un ensayo abierto fase Ib/II, multicéntrico y aleatorizado, que mostró un aumento significativo desde el punto de vista estadístico como clínico de la supervivencia global frente a doxorubicina sola.

El comparador utilizado se considera adecuado y recomendado por las diferentes GPC localizadas. También se podría haber utilizado como comparador la asociación de doxorubicina e ifosfamida, pero esta combinación no ha demostrado que mejore la supervivencia global, aunque sí mejora la tasa de respuesta pero con un aumento de la toxicidad.

Las variables utilizadas en el estudio fueron las utilizadas normalmente en los ensayos de oncología y, aunque la supervivencia libre de progresión (variable principal del estudio) es una variable subrogada, su utilización es aceptada por la comunidad científica. Sin embargo, hubiera sido más apropiado que la variable principal del estudio hubiera sido la supervivencia global, que es una variable final. Puesto que los resultados de este estudio han sido prometedores y esperanzadores en cuanto a la supervivencia global, se está a la espera de los resultados de un estudio confirmatorio fase III con el diseño adecuado que ratifique dicho efecto y reafirme la autorización condicional del olaratumab. Por otro lado, habría que destacar que entre las variables del estudio no se incluyó la evaluación de la calidad de vida de los pacientes, aunque no es frecuente medir este tipo de resultados en los ensayos fase II, pero es una variable a considerar, sobre todo teniendo en cuenta que esta podría verse comprometida en los pacientes del brazo de la combinación de olaratumab más doxorubicina debido a que la

frecuencia de eventos adversos de dolor musculoesquelético fue mucho mayor que en el brazo control.

En el análisis de subgrupos de la variable supervivencia global se observa que los resultados fueron consistentes en la mayoría de los subgrupos especificados, fundamentalmente en los que se aleatorizaron los pacientes (líneas de tratamiento previas 0 vs. ≥ 1 , tipo histológico y estado PDGFR α). El hecho que no se observasen diferencias en cuanto al estado de expresión de los receptores PDGF podría sugerir que este marcador no tenga valor predictivo sobre la respuesta a olaratumab, lo que resulta llamativo atendiendo al mecanismo de acción del fármaco.

En relación a la validez interna, la calidad del ensayo es adecuada presentando como principales limitaciones que es un estudio fase II, el bajo número de pacientes incluidos y que es abierto, aunque los resultados más importantes de este fueron en la variable supervivencia global donde no influye el cegamiento del estudio.

En cuanto a la validez externa, de modo general, los efectos observados pueden reflejar los resultados esperados cuando la intervención se aplique a la población de interés, y es por tanto, aceptable.

A continuación, en la Tabla 6 se indica la aplicabilidad de la evidencia.

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes adultos con sarcoma de partes blandas localmente avanzado o metastásico que no son candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina. Se incluyeron pacientes con un ECOG 0-2, aunque el número de pacientes incluidos con un ECOG = 2 fue bastante bajo, y con tejido del tumor disponible para determinar la expresión PDGFR α por inmunohistoquímica. Se excluyeron pacientes con sarcoma de Kaposi confirmado.
Intervención	La dosis y régimen empleados de olaratumab (15 mg / kg infusión intravenosa días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas) coinciden con las indicaciones autorizadas en ficha técnica.
Comparadores	El comparador utilizado se consideró adecuado (Doxorubicina 75 mg / m ² días 1 de cada ciclo de 21 días durante 8 ciclos, aunque normalmente en la práctica habitual no se llega hasta los 8 ciclos).
Resultados	Los resultados medidos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más relevantes. Aunque la variable principal es una variable subrogada, los resultados obtenidos en la variable secundaria supervivencia global tienen una gran relevancia clínica. Se está pendiente de la confirmación de estos resultados mediante un ensayo fase III.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada.

En la Tabla 7 se identifican los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza). Para ello, en primer lugar se refleja la pregunta de investigación planteada, según el modelo **PICO (D)** (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Desing*), para la evaluación de la eficacia y seguridad de olaratumab en la indicación evaluada. En segundo lugar, se refleja el número y el diseño de los estudios identificados que responden a dicha pregunta, según variable de resultado (“estado actual de la evidencia disponible”). En último lugar, se describen los *gaps* de evidencia obtenidos al contrastar y analizar los resultados del informe frente a la pregunta de investigación inicialmente planteada. La ausencia de estudios o falta de evidencia de alguno de los elementos de la pregunta PICO (D) indican la existencia de lagunas de conocimiento.

Tabla 7. Perfil y *gaps* de evidencia.

Pregunta de investigación					
Justificación para el uso del fármaco.					
Olaratumab es un fármaco que se ha aprobado, en combinación con doxorubicina, para el tratamiento de sarcoma de partes blandas avanzado en pacientes adultos que no son candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina (EMA, 15/09/16) ¹ . Para esta indicación ya existe tratamiento (doxorubicina), pero olaratumab se añadiría a la terapia existente aportando una mejora en la eficacia que podría ser relevante.					
Pacientes Pacientes adultos con sarcoma de partes blandas avanzado (diferentes tipos histológicos) no candidatos a cirugía o radioterapia no tratados previamente con doxorubicina.		Intervención Olaratumab 15 mg / kg administrado por infusión intravenosa los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, asociado a doxorubicina.		Comparador/es - Doxorubicina - Doxorubicina + ifosfamida	
Diseños de los estudios Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicionales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o ensayos de intervención no aleatorizados (EINA), en su defecto.					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado - 6
Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión	Calidad de vida	Tasa de respuesta	Eventos adversos	Eventos adversos graves
Estado actual de la evidencia disponible					
Variable Resultado - 1	Variable Resultado - 2	Variable Resultado - 3	Variable Resultado - 4	Variable Resultado - 5	Variable Resultado - 6
1 ECA	1 ECA	-	1 ECA	1 ECA	1 ECA
Gaps de evidencia					
Población	Intervención	Comparador	Resultados	Diseño	
Pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado con ECOG \geq 2 (evidencia muy limitada en pacientes con ECOG = 2). Pacientes con histologías raras que se	-----	-----	Datos maduros y confirmatorios de supervivencia global. Datos de calidad de vida.	ECA fase III con variable principal la supervivencia global.	

consideran insensibles a antraciclinas. Pacientes tratados con un número escaso de ciclos de antraciclinas de forma adyuvante o neoadyuvante y que ha transcurrido un tiempo largo entre la administración y la progresión.				
--	--	--	--	--

Por otro lado, sería interesante comprender exactamente el mecanismo de acción de olaratumab y así conocer el valor predictivo de la expresión de PDGFR α en la respuesta al fármaco.

Se ha consultado la página web <https://clinicaltrials.gov/>, y actualmente, los ensayos que se están llevando a cabo con olaratumab en sarcoma avanzado de partes blandas, y que resultan de mayor interés son:

- NCT02451943: *A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma* (ANNOUNCE)¹⁴: Ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego para evaluar la eficacia de la combinación de olaratumab y doxorubicina en pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado o metastásico frente a doxorubicina. La variable principal del estudio es la supervivencia global, aunque también estudiará la calidad de vida. Resultados esperados para marzo de 2019.
- NCT02783599: *A Study of Olaratumab (LY3012207) in Participants With Soft Tissue Sarcoma*¹⁵. Ensayo clínico fase I cuyo objetivo es evaluar el mecanismo de acción y potenciales biomarcadores de olaratumab. Resultados esperados para diciembre de 2017.

Además, existen otros estudios en marcha que aportarán más evidencia sobre eficacia y seguridad de olaratumab en pacientes con sarcomas de partes blandas y que enumeramos a continuación:

- NCT03126591: Ensayo fase I en el que se asocia olaratumab a pembrolizumab y cuyo objetivo es evaluar la seguridad.
- NCT02377752: Ensayo fase I en población japonesa y su finalidad es evaluar la seguridad.
- NCT02584309: Ensayo fase II en el que evalúa la eficacia de la asociación de desrazoxano, olaratumab y doxorubicina.
- NCT02659020: Ensayo fase I y II en el que se evalúa de eficacia y seguridad de olaratumab asociado a gemcitabina y docetaxel.
- NCT02326025: Ensayo fase I cuyo objetivo es evaluar la farmacocinética de la asociación olaratumab y doxorubicina.

5. Puntos clave

En pacientes adultos con sarcoma de partes blandas avanzado o metastásico no candidatos a cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina, la combinación de olaratumab y doxorubicina seguida de mantenimiento con olaratumab aumentó la supervivencia global, variable relevante desde el punto de vista clínico, en 11,8 meses frente a uno de los tratamientos estándar que es la doxorubicina en monoterapia. En cuanto a la supervivencia libre de progresión, variable principal del estudio, olaratumab y doxorubicina mejoró los resultados frente a doxorubicina. Estos resultados, aunque preliminares, tienen una gran relevancia clínica. No obstante, provienen de un estudio fase II y están a la espera de los resultados de un estudio fase III confirmatorio.

La combinación olaratumab y doxorubicina mantuvo su superioridad frente a doxorubicina en monoterapia, en la variable supervivencia global en el análisis de subgrupos pre-especificado (tipo histológico, líneas de tratamientos previas (0 vs. \geq 1) y estado PDGFR α).

En cuanto a la seguridad, se observa un mayor porcentaje de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior en los pacientes tratados con la combinación olaratumab más doxorubicina. Los eventos adversos más frecuentes de esta combinación fueron náuseas, dolor musculoesquelético, neutropenia, mucositis, vómitos y diarrea.

6. Referencias

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion. Lartruvo® (olaratumab) [Internet]. Londres: EMA; Sep 2016. Procedure number: EMA/CHMP/589981/2016. [consultado 25.1.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_Initial_authorisation/human/004216/WC500212882.pdf
2. European Medicines Agency (EMA). Lartruvo®. Annex I. Summary of product characteristics [Internet]. Londres: EMA; 2016. [consultado 25.1.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004216/WC500216869.pdf
3. López-Pousa A, Martín Broto J, Martínez Trufero J, Sevilla I, Valverde C, Álvarez R et al. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016). Clin Transl Oncol. 2016;18(12):1213-20.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Soft Tissue Sarcoma. Version 1. 2017. [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2017 [consultado 15.02.2017] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
5. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman D. The epidemiology of sarcoma. Clin Sarcoma Res. 2012;2(1):14.
6. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARE CARE project. Eur J Cancer. 2013;49(3):684–95.
7. Sociedad Española de Oncología Médica. Sarcomas-Partes blandas. [Internet]. Madrid. SEOM; 2017 [consultado 15.02.2017]. URL: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/sarcomas-partes-blandas?start=1>
8. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(3):iii102-12.
9. Garcia del Muro X, de Alava E, Artigas V, Baque S, Braña A, Cubedo R 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(1):133-46.
10. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: www.cochrane-handbook.org
11. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, Chmielowski B, Elias AD, Aquinik M, 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.

12. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Lartruvo® [Internet]. Procedure number: EMEA/H/C/004216/0000. Londres: EMA; Sep 2016. [consultado 25.04.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004216/WC500216871.pdf
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Olaratumab in combination with doxorubicin for treating advanced soft tissue sarcoma. [Internet]. Londres: NICE; 2017. [consultado 4.04.2017]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10103>
14. Eli Lilly and Company. A Study of Doxorubicin Plus Olaratumab (LY3012207) in Participants With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (ANNOUNCE). En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 7.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451943>. NLM Identifier: NCT02451943
15. Eli Lilly and Company. A Study of Olaratumab (LY3012207) in Participants With Soft Tissue Sarcoma. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 7.04.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783599>. NLM Identifier: NCT02783599

7. Anexos

Anexo I. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁰.

Dominios	Referencia: Tap <i>et al.</i> ¹¹
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización	Riesgo bajo*
Ocultamiento adecuado de la asignación	Riesgo bajo [†]
Cegamiento de los pacientes y del personal	Riesgo alto [‡]
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Riesgo bajo [§]
Datos de resultado incompletos	Riesgo bajo
Notificación selectiva de los resultados	Riesgo bajo
Otras fuentes de sesgo	Riesgo poco claro [#]

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁰.

*: Los pacientes se aleatorizaron de forma adecuada para recibir la intervención o el control utilizando un algoritmo de estratificación en función del estado ECOG, tipo histológico, expresión PDGFR y líneas de tratamiento previas.

†: Se utilizó un sistema interactivo (IXRS por voz o internet)

‡: El estudio fue abierto, no hubo cegamiento ni de los pacientes ni de los investigadores.

§: Hubo revisores independientes cegados cuyos resultados coincidieron con los de los investigadores y evaluadores del estudio. Por otro lado, para la medición de la variable secundaria y final supervivencia global, no tiene relevancia que no haya cegamiento.

#: El riesgo de sesgo poco claro es debido a que el estudio fue financiado por el laboratorio fabricante del fármaco, y a que 5 de los autores de la publicación donde se muestran los resultados, mantienen una relación laboral con el laboratorio titular del fármaco.