



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaratumab (Lartruvo[®]) para el tratamiento de primera línea de sarcomas de partes blandas avanzados

IPT, 13/2019. V2

Fecha de publicación: 1 de abril de 2019¹

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen un grupo heterogéneo de tumores de origen mesenquima. La última clasificación de la OMS diferencia casi un centenar de subtipos histológicos (1). 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 del tronco o del abdomen y la región de cabeza-cuello.

Los SPB constituyen menos del 1% de los tumores malignos en adultos, con una incidencia estimada en Europa de 4 – 5 por 100000 habitantes. Su tasa de mortalidad es alta (entre el 15% y el 90% según estadio y tipo) y representa aproximadamente el 2% de la mortalidad total relacionada con el cáncer. Afectan a pacientes más jóvenes que la mayoría de los carcinomas (2).

De acuerdo con RARECARE (3), un proyecto de vigilancia a escala europea para los cánceres raros, entre el 40 y el 60% de todos los casos de SPB 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 años.

El tratamiento estándar de los SPB se basa en la cirugía en bloque con márgenes amplios, en muchas ocasiones combinada con quimioterapia o radioterapia neo adyuvantes o adyuvantes. Así se consigue el control local entre el 80% y el 90% de los pacientes. Sin embargo, aproximadamente la mitad de aquellos con características de mal pronóstico desarrollarán metástasis y probablemente morirán a causa de la enfermedad.

El tratamiento del SPB avanzado es complejo, depende de la presentación clínica y de la histología. Aunque, es cada vez más común que se incluyan entre las opciones de primera línea varias posibilidades para algunas subvariedades raras de sarcomas, las principales guías de práctica clínica localizadas (ESMO (4), SEOM (5), NCCN (6)) recomiendan la utilización de quimioterapia basada en antraciclinas (fundamentalmente la doxorubicina, un fármaco que data de finales de los años 60) como primera línea de tratamiento. En algunos casos, se acepta la combinación de doxorubicina e ifosfamida, que aumenta la tasa de respuesta, pero también la toxicidad, sin ventajas respecto a la supervivencia global. La doxorubicina se considera el comparador más adecuado para el diseño de ensayos clínicos en primera línea.

OLARATUMAB (LARTRUVO[®])

Olaratumab está indicado en combinación con doxorubicina para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de partes blandas en estadio avanzado que no son candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia, y que no han sido tratados previamente con doxorubicina.

Olaratumab se presenta como un concentrado de 10 mg/ml para solución para perfusión.

La dosis recomendada es de 15 mg/kg administrada por perfusión intravenosa los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Olaratumab se administra tras premedicación con dexametasona y un antihistamínico y en combinación con doxorubicina (el día 1 de cada ciclo tras la perfusión de olaratumab). La doxorubicina se administra hasta 8 ciclos de tratamiento, manteniendo el tratamiento con olaratumab en monoterapia en aquellos pacientes en los que la enfermedad no haya progresado.

Olaratumab ha sido autorizado de manera condicional y acelerada.

Farmacología

Olaratumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano producido en células murinas (NS0) por tecnología de ADN recombinante.

Olaratumab se une específicamente y con alta afinidad al receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas- α (PDGFR- α) humano, inhibiendo la activación del receptor inducido por sus ligandos. La relevancia de las vías de señalización que implican PDGFR α ha sido identificada en diferentes tipos de células cancerosas y en particular en sarcomas de tejidos blandos.

Eficacia

La aprobación condicional por la EMA de olaratumab para el tratamiento en primera línea de los SPB se basó en un ensayo fase Ib/II abierto y aleatorizado, llevado a cabo en 16 centros norteamericanos, que reclutaron sujetos con SPB avanzados no pretratados con una antraciclina, que no eran susceptibles de tratamiento con cirugía o radioterapia (7). La fase Ib incluyó a 15 pacientes que recibieron olaratumab y doxorubicina, fue un estudio de un solo brazo y su objetivo fue evaluar el perfil de seguridad. A continuación, nos vamos a centrar en la fase II del estudio JGDG. La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), incluyendo la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta objetiva (TRO) como variables secundarias, además de la seguridad. 133 sujetos fueron asignados al azar para recibir olaratumab (15 mg/kg días 1,8) más doxorubicina (75 mg/m² día 1) durante 8 ciclos con olaratumab como tratamiento de mantenimiento hasta progresión después de la combinación o hasta ocho ciclos de doxorubicina (75 mg/m² día 1) con cruzamiento a olaratumab tras la progresión o finalización con doxorubicina, asumiendo un beneficio potencial del 50% en términos de SLP. En la actualidad, se está realizando un ensayo fase III confirmatorio (del que aun no se dispone de resultados (8)).

Los pacientes elegibles debían ser adultos y disponer de un diagnóstico histológicamente confirmado de SPB localmente avanzado o metastásico no tratado previamente con antraciclinas, un estado ECOG de 0 a 2, aunque la mayoría de los pacientes tuvieron un ECOG de 0-1 (94% en cada brazo), y el tejido tumoral debía estar disponible para determinar la expresión de PDGFR α mediante inmunohistoquímica (IHQ). Se permitió la inclusión de casi todos los subtipos histológicos con pocas excepciones como el sarcoma de Kaposi, por lo que la variedad histológica de los pacientes incluidos fue amplia. La randomización 1:1 se estratificó por IHQ PDGFR α positiva vs. negativa; número de líneas de tratamiento sistémico

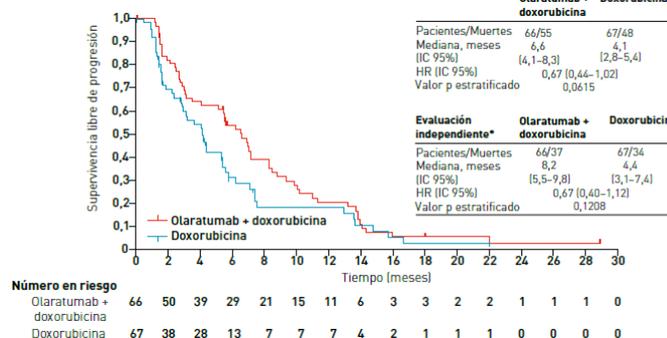
¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 6 de junio de 2017

previas (0 frente a ≥ 1); histología (leiomiomas [LMS] vs. sarcoma sinovial vs. otros subtipos); y ECOG PS (0-1 frente a 2). Las características basales de ambos brazos estuvieron balanceadas, salvo el sexo de los pacientes, ya que en el brazo experimental hubo más mujeres que en el brazo control, además del apartado de otros subtipos histológicos (26% brazo tratamiento vs. 9% brazo control).

En la fase II del ensayo se analizaron 66 pacientes asignados a la rama experimental (combinación olaratumab y doxorubicina) y 67 pacientes a la rama control (doxorubicina). Dos pacientes de cada brazo que fueron aleatorizados no recibieron el tratamiento que les correspondía. En el brazo intervención 34 pacientes recibieron olaratumab en monoterapia en la fase de mantenimiento, mientras que en el brazo control, 30 sujetos fueron cruzados a monoterapia con olaratumab, la mayoría tras progresión. Se utilizó análisis por intención de tratar (ITT). Además, se realizó una revisión ciega independiente de las evaluaciones radiológicas.

En el análisis de eficacia, el estudio alcanzó el nivel de significación final predefinido para SLP. La combinación de olaratumab y doxorubicina proporcionó una mejoría en la mediana de la SLP de 2,5 meses respecto a la doxorubicina sola (mediana meses [IC 95%]: 6,6 [4,1 – 8,3] vs. 4,1 [2,8 – 5,4]; HR = 0,672 [0,442 – 1,021]; p = 0,0615) (ver gráfica 1), lo que corresponde a una reducción del 32,8% en el riesgo de progresión o muerte. La revisión retrospectiva independiente y cegada mostraron resultados similares (mediana meses [IC 95%]: 8,2 [5,5 – 9,8] vs. 4,4 [3,1 – 7,4]; HR = 0,67 [0,40 – 1,12], p = 0,1208). Los resultados fueron estadísticamente significativos en base al valor predefinido de 0,2 de significación estadística establecido para este estudio fase II.

Gráfica 1: SLP estudio fase Ib/II



La TRO fue de 18,2% (IC 95%: 9,8 – 29,6) en el brazo de olaratumab más doxorubicina frente a 11,9% (IC 95%: 5,3 – 22,2) en el brazo de doxorubicina con un valor de p = 0,3421. Estos resultados fueron contrastados con la evaluación independiente y cegada (18,2% [9,8 – 29,6] vs. 7,5% [2,5 – 16,6]; p = 0,0740).

Sin embargo, el estudio demostró una mejora estadística y clínicamente significativa en la SG. Olaratumab en combinación con doxorubicina redujo el riesgo de muerte en un 53,7% (HR = 0,463 [0,30 – 0,71]; p = 0,0003) (ver gráfica 2), lo que supone una mediana de supervivencia del 80% mayor en el brazo de tratamiento (26,5 meses [IC 95%: 20,9 – 31,7]) frente al de control (14,7 meses [IC 95%: 9,2 – 17,1]).

Olaratumab mantuvo su efecto en todos los subgrupos estratificados durante la fase de aleatorización (ver tabla 1). Además, los resultados de supervivencia global fueron consistentes con diferentes análisis de sensibilidad *post-hoc* adicionales.

Gráfica 2: SG estudio fase Ib/II

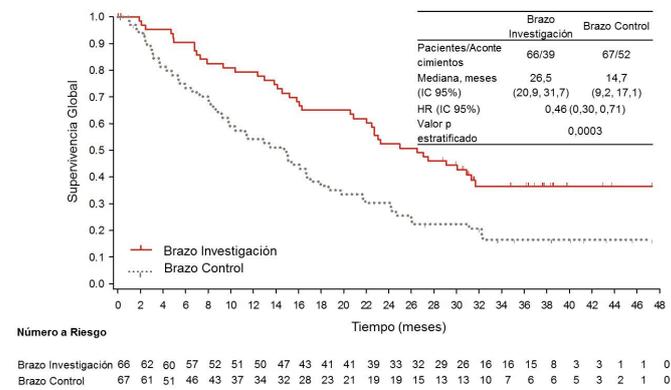
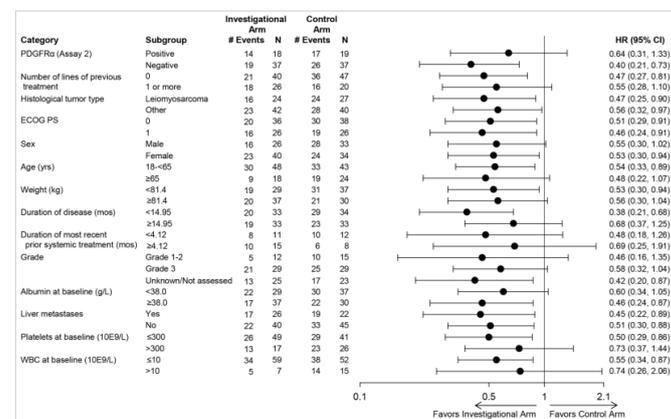


Tabla 1: Subgrupos estudio fase Ib/II



El número de pacientes que recibieron tratamiento después del estudio fue similar en ambos brazos de tratamiento (66,7% vs. 68,7%). Los pacientes en el brazo de investigación recibieron gemcitabina / docetaxel con mayor frecuencia (21,2% vs. 11,9%), mientras que en los del brazo control se recurrió más veces a la doxorubicina (9,0% vs. 1,5%).

No hubo resultados estadísticamente significativos en otras variables como en el cambio del tamaño del tumor. Además, se mostró que el efecto de interacción entre la expresión de PDGFRα (positivo o negativo) y el tratamiento no fue significativo ni para la SG (p = 0,3209) ni para la SLP (p = 0,5924).

Seguridad

El perfil de seguridad de olaratumab más doxorubicina en pacientes con SPB avanzado proviene del estudio JGDG. Hay que tener en cuenta que 30 de los 65 pacientes del brazo control recibieron olaratumab en monoterapia tras la interrupción del tratamiento con doxorubicina.

En el brazo experimental 31 de los 64 pacientes completaron los 8 ciclos de olaratumab más doxorubicina frente a los 17 de 64 del brazo de doxorubicina. En ambos brazos, el motivo más frecuente de discontinuación fue la progresión de la enfermedad. Para reducir la cardiotoxicidad potencial de doxorubicina se administró dexrazoxano a criterio del investigador el día 1 de cada ciclo durante los ciclos 5 a 8 en ambos brazos (dosificado en un ratio 10:1 a la dosis administrada de doxorubicina). Todos los pacientes que recibieron más de 4 ciclos de doxorubicina, recibieron dexrazoxano.

En general, la incidencia de eventos adversos (EA) fue similar entre los 2 brazos, ya sea de cualquier grado (98,4% vs. 98,5%), EA

graves (42% vs. 38%), o EA que conducen a la interrupción del tratamiento (12,5% vs. 18,5%). Sin embargo, la incidencia de EA \geq de grado 3 fue mayor en el brazo de tratamiento (79,7% vs. 69,2%). Todas las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en el brazo de control (7,7%).

La adición del olaratumab a la antraciclina causó un aumento en las reducciones de dosis de doxorubicina (25% vs. 15,4%).

Los EAs observados con mayor incidencia (20% o mayor) en la rama experimental respecto a la de control fueron dolor musculoesquelético (64,1% vs. 24,6%), náuseas (73,4% vs. 52,3%), neutropenia (59,4% vs. 38,5%), vómitos (45,3% vs. 18,5%) y mucositis (53,1% vs. 35,4%).

Los EA de grado \geq 3 más frecuentes ($>10\%$) en la rama con olaratumab fueron neutropenia (54,7%), anemia (12,5%), neutropenia febril (12,5%) y trombocitopenia (10,9%). En el brazo control fueron neutropenia (33,8%) y neutropenia febril (13,8%). Aunque la incidencia de neutropenia fue mayor en el brazo de tratamiento combinado, la adición de olaratumab a la doxorubicina no resultó en un aumento de la incidencia general de neutropenia febril o infecciones.

El evento de grado \geq 4 más común en ambos brazos de estudio fue la neutropenia (35,9% en el brazo experimental frente a 26,2%). Se identificaron 3 EA de especial interés para olaratumab y/o doxorubicina: reacciones relacionadas con la infusión (9,4% tratamiento vs. 0% control); arritmias cardíacas (15,6% tratamiento vs. 15,4% control); disfunción cardíaca (23,4% tratamiento vs. 16,9% control). El porcentaje de pacientes hospitalizados fue similar entre los 2 brazos de tratamiento (39,1% en el brazo de investigación frente a 36,9% en el brazo de control), así como la mediana de la estancia hospitalaria en la investigación.

DISCUSIÓN

La autorización condicional para la comercialización de olaratumab se basa en un único ensayo de fase Ib/II abierto y aleatorizado (estudio JGDG). Se incluyeron sujetos con SPB avanzados que no eran susceptibles de tratamiento con cirugía o radioterapia y que no habían sido tratados con doxorubicina y otras antraciclinas y antraquinonas, aunque hubieran recibido fármacos de otras familias. Dado que las guías de práctica clínica recomiendan la monoterapia con doxorubicina como la primera línea de tratamiento, aunque también asociada a ifosfamida, para la mayor parte de los sarcomas, se considera adecuado el comparador utilizado en este estudio. La adición de ifosfamida a doxorubicina aumentó la SLP, pero incrementando la toxicidad y sin mejorar la SG.

El estudio JGDG reflejaba adecuadamente el panorama real de los SPB avanzados que se enfrentan al tratamiento paliativo, incluyendo una amplia gama de variedades histológicas y enfermos con un estado funcional hasta 2 en la escala ECOG. La SLP se considera un objetivo apropiado para un ensayo en esta fase exploratoria, pero de relevancia menor para el posicionamiento; esto último se corrige gracias a la determinación de la SG como variable secundaria. La estratificación tuvo en cuenta los datos relevantes para la población incluida en el ensayo, fundamentalmente el tipo histológico y número de terapias previas.

El ensayo mostró una mejora tanto de la variable principal (SLP) de 2,5 meses como de la secundaria (SG) de 11,8 meses. El dato más relevante fue la mejoría de la SG, que llevó a la compañía a diseñar un ensayo confirmatorio fase III con el consejo científico de la EMA y a solicitar, mientras tanto, la aprobación condicional para la comercialización. Por lo tanto, se conocerá mejor el efecto e impacto de olaratumab una vez que se tengan los resultados del estudio fase III ANNOUNCE (NCT02451943) aleatorizado, doble

ciego cuya variable principal es la SG y con una población estimada de 460 pacientes. Este estudio está previsto que finalice en 2020.

En este sentido, los pacientes tratados inicialmente con doxorubicina y olaratumab y sujetos después a tratamiento de mantenimiento con olaratumab duplicaron su expectativa de supervivencia, que se alargaba casi un año respecto a los pacientes tratados de forma convencional, sólo con doxorubicina, superando los dos años de mediana. Esos resultados fueron inesperados y clínicamente relevantes. Además, las curvas de Kaplan-Meier también mostraron una inusual separación temprana y una persistencia igualmente convincente del beneficio de SG con el tiempo, que se mantuvo en el punto de seguimiento de dos años.

Debe recordarse, sin embargo, que JGDG fue un ensayo con un número de pacientes incluidos relativamente pequeño. Diseñado como una fase Ib-II, sólo albergaba inicialmente la intención de explorar la dosis óptima, seguridad y de obtener información sobre la actividad del tratamiento. Sigue siendo posible que estos resultados sobrestimen el efecto real del tratamiento. De hecho, algunos datos plantean ese problema, como el mayor efecto de SG que SLP o el período de supervivencia post-progresión inusualmente largo. La confirmación de estos datos podría suponer un cambio importante en el tratamiento de SPB avanzados.

El efecto de olaratumab fue consistente en todos los subgrupos de pacientes preespecificados, lo que conlleva una mayor población diana para el tratamiento de SPB avanzado con olaratumab y doxorubicina sin distinción de tipo histológico. Los análisis de sensibilidad ad-hoc mostraron que los tratamientos pre y post no afectaron a los resultados obtenidos.

Por el contrario, la expresión de PDGFR α no parece tener valor predictivo sobre la respuesta. Dado su papel central en el mecanismo de acción del olaratumab, no es fácil explicar este fenómeno, por lo que será particularmente relevante aclarar esta cuestión en el ensayo fase III confirmatorio. Ha de conocerse si PDGFR α es capaz de predecir la respuesta al olaratumab, cuál es la prueba diagnóstica óptima y cuál es su exactitud. La compleja relación entre la expresión de PDGFR α , los subtipos de SPB y la respuesta a olaratumab debe ser estudiada a fondo, ya que podría tener impacto en el uso clínico del fármaco.

JGDG fue un ensayo exploratorio de fase temprana y la exposición al tratamiento en investigación fue relativamente baja. Sólo 64 pacientes recibieron la combinación de doxorubicina y olaratumab, la mitad de ellos continuando con el mantenimiento de olaratumab en monoterapia. Estos pacientes, aunque pocos, fueron expuestos a un número significativo de ciclos (mediana 16,5 infusiones como combinación y 9 como monoterapia). Sin embargo, la exposición sigue siendo demasiado baja en términos absolutos como para obtener información de seguridad satisfactoria sobre cualquier otra cosa que los eventos adversos más frecuentes. Los datos de seguridad obtenidos a partir del ensayo confirmatorio fase III deberán ser cuidadosamente examinados.

La combinación de olaratumab y doxorubicina no está exenta de toxicidad, aumentando los EA de grado 3-4 y aunque estos fueron manejables el aumento de algunos EA fueron importantes como: las náuseas se multiplicaron por 3, la neutropenia fue un 20% superior y la anemia y la trombocitopenia aumentaron por encima del 10%. Por otro lado, se observó una alta incidencia de eventos dolorosos (alrededor del 60% vs. 20%). Aunque en su mayoría fueron de grado 1 o 2, aparecieron durante los primeros 4 ciclos y respondieron al tratamiento con analgésicos según la práctica clínica, hay que tener en cuenta que el dolor erosiona la calidad de vida más que muchos otros EA. Esto es particularmente relevante en el caso de un tratamiento destinado a mantenerse en una población de pacientes incurables y con una esperanza de vida corta, un escenario donde la preservación

de la calidad de vida es primordial. Se espera que el ensayo confirmatorio de fase III perfeccione los datos relativos a los fenómenos dolorosos, su incidencia, evolución clínica y manejo óptimo. El uso de dexrazoxano para reducir la potencial toxicidad de doxorubicina se podrá considerar según los protocolos locales para el uso de las antraciclinas.

En cuanto al uso de la combinación de doxorubicina y olaratumab en algunas histologías raras que se consideran insensibles a las antraciclinas según la experiencia clínica, el escaso número de estos pacientes en el ensayo de registro no permite llegar a una conclusión al respecto. Un aspecto de difícil consideración es la de los pacientes que progresan tras haber recibido antraciclinas como tratamiento adyuvante o neoadyuvante. Por un lado, han sido ya tratados con doxorubicina y similares, por lo que quedan fuera del ámbito estricto de la investigación planteada en el ensayo clínico y de la autorización de ficha técnica. Por otro, estos sujetos no han progresado a la doxorubicina del mismo modo que un paciente con enfermedad avanzada en el que se documenta el crecimiento de las metástasis conocidas o la aparición de otras nuevas. Algunos de estos pacientes podrían obtener beneficio paliativo de la combinación de doxorubicina con olaratumab y del tratamiento de mantenimiento con el segundo, particularmente si el periodo transcurrido entre la última administración de quimioterapia y la progresión ha sido largo y el número de ciclos administrado escaso, de manera que la reserva de cardiotoxicidad acumulativa aún permita la infusión de varios ciclos adicionales de tratamiento (debe recordarse que el ensayo clínico permitió el uso de dexrazoxano para reducir la potencial toxicidad de doxorubicina). Sin embargo, la carencia de datos en estos pacientes, su no inclusión en la indicación aprobada de olaratumab y la posible toxicidad añadida por la acumulación de dosis de antraciclinas hacen que esto sólo pueda considerarse de forma excepcional, tras una cuidadosa valoración individual y sopesando los beneficios y riesgos con el paciente.

La ventaja de supervivencia observada con olaratumab no está asociada con el retraso en la progresión tumoral de igual magnitud, lo cual hasta ahora no ha sido suficientemente justificado. Como se ha comentado anteriormente, estos resultados necesitan ser confirmados en el estudio fase III programado.

CONCLUSIÓN

En un ensayo clínico comparativo en fase II, la combinación de olaratumab con doxorubicina incrementó de forma significativa la SG en 11,8 meses (26,5 meses brazo olaratumab + doxorubicina frente a 14,7 meses en el brazo doxorubicina; HR; 0,46), frente a uno de los tratamientos estándar que es la doxorubicina en monoterapia en pacientes con SPB avanzados. Se encontró también beneficio estadísticamente significativo en SLP, la variable principal del estudio, en base al criterio de significación establecido de 0,2. Si bien se trata aún de datos preliminares, los resultados presentan una clara relevancia clínica.

El beneficio se extiende por igual a las variedades histológicas más comunes y no parece depender de la expresión inmunohistoquímica de PDGFR α con los métodos empleados en el estudio, diana terapéutica del fármaco, lo que impide una selección predictiva de los pacientes con mayor potencial de beneficio, a pesar de tratarse de un fármaco dirigido. Existen dudas acerca de la indicación del tratamiento en pacientes con subtipos histológicos considerados insensibles a las antraciclinas según la experiencia clínica, ya que el escaso número de estos pacientes en el ensayo de registro no permite confirmar el beneficio de la combinación. Tampoco hay datos en pacientes que han recibido previamente antraciclinas en neoadyuvancia o en adyuvancia.

El perfil de toxicidad de la combinación de fármacos ha de ser tenido en cuenta, aumentando los EA de grado ≥ 3 en relación a la doxorubicina en monoterapia, aunque estos solían ser manejables. Además, se incrementaron de forma notable algunos EAs de la quimioterapia, como las pancitopenias y las náuseas; por otro lado, aparecieron efectos indeseables no esperados, en particular una serie de síndromes dolorosos que podrían afectar de forma importante a la calidad de vida de los pacientes teniendo en cuenta, sobre todo, la existencia de una fase de mantenimiento hasta la progresión. El ensayo fase I/II carecía de la potencia y del diseño necesarios para evaluar el impacto real de la toxicidad del fármaco en la calidad de vida de los pacientes, sobre todo durante esta fase de mantenimiento. Debido a la limitación de los datos disponibles y al perfil de seguridad del medicamento, se deberá tener especial precaución con la toxicidad de olaratumab en la fase de mantenimiento.

Por lo tanto, la combinación de olaratumab con doxorubicina seguida de mantenimiento de olaratumab se posiciona como opción preferente frente a doxorubicina sola en pacientes con SPB avanzado que no sean candidatos para tratamiento con cirugía o radioterapia y que no hayan sido tratados previamente con antraciclinas, en primera y sucesivas líneas, según los resultados preliminares del estudio JGDG.

Por último, debe de tenerse en cuenta que este medicamento ha sido autorizado en base a la alta relevancia clínica de los resultados, si bien se trata de una aprobación condicional y habrá que esperar a la confirmación de los resultados definitivos del ensayo fase III.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

En base a los datos iniciales de olaratumab, prometedores pero limitados debido al pequeño número de pacientes incluido en el estudio Ib/II, olaratumab fue financiado en junio de 2017.

Como obligatoriedad ligada a la autorización de comercialización condicional, se esperaban los datos confirmatorios del estudio fase III ANNOUNCE en enero de 2019. Sin embargo, los resultados preliminares del mencionado estudio no han confirmado el beneficio clínico de olaratumab en combinación con doxorubicina en comparación con doxorubicina en monoterapia en la indicación autorizada.

En concreto, el estudio no ha alcanzado los objetivos primarios de aumento de supervivencia global ni en la población general (HR: 1,05; Mediana 20,4 frente a 19,7 meses para olaratumab más doxorubicina y solo doxorubicina, respectivamente) ni en la subpoblación de leiomiomasarcoma (LMS) (HR: 0,95; Mediana 21,6 frente a 21,9 meses para olaratumab más doxorubicina y solo doxorubicina, respectivamente). Tampoco se ha observado beneficio clínico en los principales objetivos secundarios de eficacia (supervivencia libre de progresión en la población general: HR 1,231; mediana 5,42 meses frente a 6,77 meses para olaratumab más doxorubicina y solo doxorubicina, respectivamente).

Considerando los resultados publicados del estudio ANNOUNCE, que cuestionan la eficacia del medicamento, la DGCBSSNSF acuerda en febrero de 2019 la exclusión de olaratumab de la financiación.



REFERENCIAS

1. WHO Classification of Tumours, Volume 5. IARC WHO Classification of Tumours, No 5. Fletcher, C. D.M., Bridge, J.A., Hogendoorn, P., Mertens, F. WHO Press, 2013.
2. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirilaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARE CARE project. *Eur J Cancer* 2013; 49 (3): 684–695.
3. Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. RARECARE working group. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(17):2493-511.
4. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): iii102–iii112, 2014.
5. Xavier Garcia del Muro, Enrique de Alava, Vicenç Artigas, 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 Jan;77(1):133-46.
6. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf.
7. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016 Jul 30;388(10043):488-97.
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02451943>.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Comunidad Autónoma de Andalucía.

Ricardo Cubedo

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.