



SCHEMA FARMACO

(a cura del Coordinamento HTA)

Principio attivo, nome commerciale e ditta	Olaratumab LARTRUVO® Ditta: Eli Lilly Italia SPA
Forma farmaceutica	Concentrato per soluzione per infusione Un ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di olaratumab
Composizione qualitativa e quantitativa	1 flaconcino da 50 ml contiene 500 mg di principio attivo.
Indicazioni terapeutiche	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.
Posologia	La dose raccomandata di olaratumab è 15 mg/kg somministrato per infusione endovenosa nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 3 settimane fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. Lartruvo è somministrato in associazione a doxorubicina fino a un massimo di 8 cicli di trattamento, seguito da Lartruvo in monoterapia nei pazienti nei quali la malattia non è progredita. La doxorubicina è somministrata nel giorno 1 di ogni ciclo successivamente all'infusione di Lartruvo.
Prezzo unitario al pubblico (euro)	2.269,30 (26/06/2017) Fonte: Farmadati
Prezzo unitario ex-factory (euro)	Non ancora disponibile
Regime di rimborsabilità	Classe C (nn): farmaco non ancora valutato ai fini della rimborsabilità.
Test diagnostici	-
Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)	Se consideriamo una mediana di 16,5 infusioni di olaratumab (come da studio registrativo) corrispondenti, per un paziente di 70 kg, al consumo di 33 confezioni, la spesa totale per paziente trattato è di circa 75.500 euro di cui 74.887 euro per olaratumab e 607 euro per doxorubicina.

Uso potenziale in regione Toscana	Sulla base dei dati di incidenza del sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato o metastatico (AIOM – AIRTUM 2016, Fletcher et al. 2013), si stimano 13 pazienti per anno candidati al trattamento con olaratumab in regione Toscana*.
Comparator	Doxorubicina
Sintesi dei dati di efficacia clinica (vedi tabella se applicabile)	<p>Lartruvo è stato studiato nello studio multicentrico in aperto JGDG di fase 1b/2 (Tap et al. 2016) condotto negli Stati Uniti in pazienti con sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato (inoperabile) o metastatico non trattabili con la chirurgia o la radioterapia e che non hanno ricevuto in precedenza un trattamento con una antraciclina.</p> <p>Nella fase 1b dello studio sono stati arruolati 15 pazienti per valutare il profilo di sicurezza dell'associazione olaratumab più doxorubicina.</p> <p>Lo studio di fase 2 è stato condotto con un disegno randomizzato che ha arruolato 133 pazienti nel rapporto di 1:1 a ricevere olaratumab + doxorubicina oppure doxorubicina da sola. L'end-point primario dello studio è la sopravvivenza libera da progressione, mentre la sopravvivenza globale, la risposta oggettiva e la sicurezza sono end-point secondari.</p>

*considerando che in Italia si stimano 2100 nuovi casi, dei quali circa il 10% presenta una metastasi alla diagnosi, in regione Toscana sono attesi circa 13 pazienti per anno.

Analisi degli studi clinici

Indicazione (popolazione target)	Schema di trattamento	Comparator	End-point	Outcomes	Autore (anno)
Pazienti di età superiore a 18 anni con sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato o metastatico non trattato precedentemente con un'antraciclina, con ECOG 0-2 e con espressione del PDGFR α determinata con tecnica immunohistochimica	olaratumab + doxorubicina (N = 66)	doxorubicina (N = 67)	sopravvivenza libera da progressione (progression free survival, PFS)	6,6 vs 4,1 mesi HR= 0,67 (95%CI: 0,44-1,02); p=0,0615	Tap JGDG trial (2016)
			sopravvivenza globale (overall survival, OS)	26,5 vs 14,7 mesi HR= 0,46 (95%CI: 0,30-0,71); p= 0,0003	

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza nello studio fase1b/fase2 gli eventi avversi correlati al trattamento di grado 3 o superiore e gli eventi avversi seri di grado 3 o superiore sono stati più frequenti nei pazienti trattati con l'associazione olaratumab + doxorubicina che in quelli trattati con doxorubicina. In particolare, fatica e neutropenia sono stati più frequenti con l'associazione olaratumab + doxorubicina (9% e 53%) che con doxorubicina (3% e 32%), rispettivamente. Comunque, l'incidenza di neutropenia febbrile è stata simile in entrambi i gruppi: 13% per olaratumab + doxorubicina vs 14% per doxorubicina.

La percentuale di pazienti che ha discontinuato il trattamento a causa di eventi avversi è stata più bassa nel braccio di trattamento (13%) rispetto al braccio di controllo (18%).

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, STIMA SPESA ANNUA E COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (se applicabile)

NOME PRODOTTO (ditta)	PRINCIPIO ATTIVO	PEZZI PER CONFEZIONE	PREZZO AL PUBBLICO PER CONFEZIONE (euro)	PREZZO EX-FACTORY PER CONFEZIONE (euro)	STIMA DI CONSUMO ANNUALE (pazienti)	COSTO TERAPIA PER PAZIENTE (euro)	STIMA DI SPESA ANNUALE (euro)	SITUAZIONE CONTRATTUALE
Ibrance (Eli Lilly srl)	olaratumab	1	2.269,30*	non disponibile	13	74.887**	973.531	Prodotto nuovo
Doxorubicina 100mg/50ml	doxorubicina	1	111,27*	67,42*	13	607***	7.891	Prodotto a gara

NOTA: i prezzi sono IVA inclusa.

*prezzo Farmadati.

**sulla base di una mediana di 16,5 infusioni di olaratumab (Tap et al. 2016), per un totale di 33 confezioni di Lartruvo.

***sulla base di una mediana di 7 infusioni di doxorubicina (Tap et al. 2016), per un totale di 9 confezioni di doxorubicina.

Rapporto costo-efficacia	La ricerca di letteratura condotta attraverso l'uso della banca dati Pubmed (sito: www.pubmed.org , accesso 13 luglio 2017) per mezzo delle parole chiave "olaratumab (AND cost[titl] OR economic[titl])" non ha selezionato alcuno studio. Dal Technology Appraisal del NICE (NICE Guidance 2017), emerge che l'ICER (incremental cost-effectiveness ratios) di olaratumab + doxorubicina vs doxorubicina si posiziona in un range compreso tra £46,000 e £60,000 per QALY guadagnato. Considerato che il valore soglia dell'ICER accettato dal NICE è compreso tra £20,000 - £30,000, il NICE considera questo trattamento non costo-efficace.
Sperimentazioni in corso in regione Toscana	-
Data di redazione della scheda	13 Luglio 2017
Commenti dell'estensore della scheda	Nel trial clinico randomizzato di Fase 2, Lartruvo ha dimostrato di incrementare di 2,5 mesi la PFS mediana e di 11,8 mesi la OS mediana rispetto allo standard of care attuale (doxorubicina). Tuttavia, a causa della immaturità dei dati di sopravvivenza, non è chiara la relazione tra il risultato della PFS e quello della OS. Inoltre, sebbene olaratumab abbia dimostrato un miglioramento della OS, bisogna attendere i dati dello studio ANNOUNCE di fase 3,

	<p>attualmente in corso, per avere la conferma circa l'entità del guadagno di sopravvivenza.</p> <p>In termini di eventi avversi, questi sono più frequenti nel gruppo olaratumab + doxorubicina che nel gruppo doxorubicina, tuttavia la neutropenia febbrile di grado 3 o superiore è stata simile in entrambi i gruppi.</p> <p>Da un punto di vista economico, olaratumab determina un costo di terapia per paziente molto elevato (circa 75.000 euro) e presenta un profilo di costo-efficacia sfavorevole.</p>
Commento della ditta	-
Richiesta portale numero	Non pertinente

BIBLIOGRAFIA

- AIOM - AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2016. Ultimo accesso 12 luglio 2017. Indirizzo web: http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf (pag 184-191)
- Fletcher, C.D.M., Bridge, J.A., Hogendoorn, P.C.W. & Mertens, F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th edition edn. International Agency for Research of Cancer: Lyon.
- NICE/ Guidance. Olaratumab in combination with doxorubicin for treating advanced soft tissue sarcoma. Indirizzo web: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10103/documents/final-appraisal-determination-document>. Ultimo accesso: 13 luglio 2017.
- Tap WD, Jones RJ, Van Tine BA et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b. Lancet. 2016 Jul 30;388(10043):488-97. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30587-6. Epub 2016 Jun 9