

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

LARTRUVO (olaratumab), anticorps monoclonal



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le traitement des adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé, non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non prétraités par doxorubicine

L'essentiel

- ▶ LARTRUVO a l'AMM en association à la doxorubicine, dans le traitement des adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine.
- ▶ En l'état actuel des données issues d'une seule étude de preuve de concept et dans l'attente des résultats d'une étude en cours, l'ajout de LARTRUVO à la doxorubicine jusqu'à 8 cycles, puis poursuivi en monothérapie, n'a pas de place dans le traitement des sarcomes des tissus mous avancés chez les adultes inéligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non prétraités par doxorubicine.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette ligne de traitement, en particulier la doxorubicine seule ou en association.

Stratégie thérapeutique

- En France, la prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un patient présentant un sarcome des tissus mous est discutée au sein d'un comité pluridisciplinaire d'un centre de référence régional du réseau sarcome, NETSARC.
- Chez les patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé, non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie, le traitement repose sur la chimiothérapie systémique. Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs peu chimiosensibles pour lesquelles un nombre limité de molécules efficaces sont disponibles. Malgré l'hétérogénéité en termes de pathogenèse, d'évolution clinique et de sensibilité aux traitements systémiques presque tous les sous-types de sarcome des tissus mous sont traités en première intention par des schémas à base de doxorubicine.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
Compte tenu du niveau de preuve insuffisant de l'étude préliminaire de phase II, la place de LARTRUVO, en association à la doxorubicine jusqu'à 8 cycles, puis poursuivi en monothérapie, ne peut être évaluée. Les résultats de cette seule étude de preuve de concept ne sont pas susceptibles de modifier les stratégies thérapeutiques actuelles.
L'ajout de LARTRUVO à la doxorubicine, puis poursuivi en monothérapie, n'a pas de place dans le traitement des sarcomes des tissus mous avancés chez les adultes inéligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non prétraités par doxorubicine.

Données cliniques

- Les données d'efficacité et de tolérance de l'olaratumab sont issues d'une étude de preuve de concept, de phase II, ouverte, randomisée ayant comparé olaratumab, en association à la doxorubicine, puis poursuivi en monothérapie à la doxorubicine seule.
Cette étude a porté sur un faible effectif (n=133) de patients atteint d'un sarcome des tissus mous avancé, non éligibles à une radiothérapie ou une chirurgie. Parmi les nombreux sous-types histologiques de sarcome des tissus mous inclus, les plus fréquents ont été : le léiomyosarcome (38,4%), le sarcome pléiomorphe non

différencié (18,1%) et le liposarcome (17,3%). Un déséquilibre dans la répartition des sous-types histologiques à l'inclusion est noté en faveur du groupe doxorubicine + olaratumab avec un nombre plus élevé de patients avec des sous-types de sarcomes généralement plus indolents. Environ la moitié des patients (56%) avaient reçu une chimiothérapie antérieure adjuvante ou métastatique.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 6,6 mois dans le groupe doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie jusqu'à progression versus 4,1 mois dans le groupe doxorubicine seule, $HR=0,67$ $IC_{95\%}$ [0,44 ; 1,02], $p=0,06$. Le schéma de cette étude présente des limites méthodologiques : risque d'erreur consenti à 20% (au lieu du seuil communément admis à 5%), critère de jugement principal évalué par les investigateurs associé au caractère ouvert de l'étude. Le niveau de démonstration est insuffisant pour valider l'intérêt thérapeutique de l'ajout de ce traitement à la doxorubicine. Le rationnel de cette étude de preuve de concept était uniquement de mieux préparer de futures études de phase III confirmatoires, dont l'une est en cours. Dans ce contexte, les résultats sur les critères de jugement secondaires ne peuvent être considérés comme démonstratifs.

Les données de tolérance portent sur un faible effectif. L'ajout de l'olaratumab s'est traduit par une augmentation des événements indésirables : plus de patients ont présenté un événement indésirable grave (42,2% versus 38,5%) ou de grades ≥ 3 (79,7% versus 69,2%) que dans le groupe doxorubicine seule. Les événements indésirables de grades ≥ 3 liés à l'olaratumab ont été rapportés chez 45,3% des patients. Les événements indésirables de grades 3 et 4 les plus fréquemment rapportés ont été : neutropénie (54,7% versus 33,9%), anémie (12,5% versus 9,2%), neutropénie fébrile (12,5% versus 13,8%) et thrombocytopénie (10,9% versus 7,7%). Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées, des douleurs musculo-squelettiques, des neutropénies et des mucites. Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable ayant entraîné un arrêt d'un des traitements a été de 12,5% dans le groupe doxorubicine + olaratumab et de 18,5% dans le groupe doxorubicine seule.

- La qualité de vie n'a pas été évaluée.

Conditions particulières de prescription

- Médicament réservé à l'usage hospitalier
- Prescription réservée aux spécialistes en et services de cancérologie et d'oncologie médicale
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par LARTRUVO est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 30 mai 2018 (CT-16649) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.