

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
30 mai 2018

Date d'examen par la Commission : 16 mai 2018

olaratumab

LARTRUVO 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

B/1 flacon en verre de 50 ml (500 mg/50 ml) (CIP : 34009 550 306 7 6)

B/1 flacon en verre de 19 ml (190 mg/19 ml) (CIP : 34009 550 338 2 0)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	L01XC27 (autres antinéoplasiques)
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Lartruvo, en association à la doxorubicine, est indiqué dans le traitement des patients 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 (voir rubrique 5.1). »

Avis défavorable à la prise en charge

SMR	Dans l'attente des résultats de l'étude de phase III en cours, le SMR de LARTRUVO, en association à la doxorubicine, puis poursuivi en monothérapie est <u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM compte tenu notamment : - des données issues d'une seule étude de preuve de concept, - de l'existence d'alternatives médicamenteuses à cette ligne de traitement, en particulier la doxorubicine seule ou en association, - de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique du traitement des sarcomes des tissus mous avancés chez les adultes inéligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non prétraités par doxorubicine.
ASMR	Sans objet
ISP	LARTRUVO, en association à la doxorubicine, puis poursuivi en monothérapie n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	En l'état actuel des données issues d'une seule étude de preuve de concept et dans l'attente des résultats de l'étude confirmatoire de phase III 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale de l'AMM conditionnelle (procédure centralisée) : 09/11/2016 <u>Cette AMM est conditionnelle¹</u> dans l'attente de la soumission des résultats de l'étude de phase III JGDJ multicentrique, randomisée en double aveugle comparant la doxorubicine en association à l'olaratumab versus la doxorubicine plus placebo chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé ou métastatique (incluant les données exploratoires des biomarqueurs). Les résultats sont attendus fin 2019/début 2020. <u>Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR</u> - Étude de phase I (I5B-IE-JGDI) d'interaction médicamenteuse : étudier la pharmacocinétique de la doxorubicine lors de l'administration d'olaratumab chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé. - Étude observationnelle post-autorisation (PASS) pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'olaratumab en association avec la doxorubicine chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé, incluant les sous-types rares.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (date de désignation : 12/02/2015) Liste I Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Prescription réservée aux spécialistes et services de CANCEROLOGIE Prescription réservée aux spécialistes et services d'ONCOLOGIE MEDICALE Réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autre antinéoplasiques L01XC Anticorps monoclonaux L01XC27 olaratumab

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste Collectivités de la spécialité LARTRUVO (olaratumab) qui a obtenu une AMM conditionnelle¹ depuis fin 2016.

L'olaratumab est un antagoniste du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α), exprimé sur les cellules tumorales et stromales. L'olaratumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humain de type immunoglobuline G sous-classe 1 (IgG1) qui cible et se lie spécifiquement au PDGFR- α , empêchant ainsi la liaison des ligands PDGF AA, –BB et –CC, et donc l'activation du récepteur.

¹ Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce produit. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Lartruvo, en association à la doxorubicine, est indiqué dans le traitement des patients 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par olaratumab doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté en oncologie.

Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion afin de détecter les signes et symptômes évocateurs de réactions liées à la perfusion dans un établissement disposant d'équipement de réanimation disponible.

Posologie

La dose recommandée d'olaratumab est de 15 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Jusqu'à 8 cycles de traitement de LARTRUVO en association à la doxorubicine sont administrés. Au-delà du 8^{ème} cycle, LARTRUVO est administré en monothérapie chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. La doxorubicine est administrée au jour 1 de chaque cycle, après la perfusion de LARTRUVO.

Prémédication

Une prémédication avec un antagoniste H1 (de la diphenhydramine, par exemple) et de la dexaméthasone (ou équivalents) doit être administrée, par voie intraveineuse, 30 à 60 minutes avant les administrations d'olaratumab aux jours 1 et 8 du cycle 1 chez tous les patients. Pour les cycles suivants, une prémédication avec un antagoniste H1 (de la diphenhydramine, par exemple) doit être administrée par voie intraveineuse 30 à 60 minutes avant chaque administration d'olaratumab.

Chez les patients qui présentent une réaction liée à la perfusion de grade 1 ou 2, la perfusion doit être interrompue et du paracétamol, un antagoniste H1 et de la dexaméthasone (ou équivalents) doivent être administrés si nécessaire. Pour toutes les perfusions ultérieures, une prémédication avec les médicaments suivants (ou équivalents) doit être administrée : chlorhydrate de diphenhydramine (par voie intraveineuse), paracétamol et dexaméthasone.

Dans le cas où l'administration intraveineuse d'un antagoniste H1 n'est pas possible, une prémédication alternative équivalente doit être administrée (par exemple, du chlorhydrate de diphenhydramine par voie orale au moins 90 minutes avant la perfusion).

05 BESOIN MEDICAL

Les sarcomes des tissus mous (STM) sont des maladies rares, représentant moins de 1% de l'ensemble des affections malignes chez l'adulte, avec une incidence d'environ 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de cancers des tissus conjonctifs provenant de cellules mésenchymateuses et de leurs précurseurs. Il existe plusieurs sous-types histopathologiques de sarcomes des tissus mous. Les types histologiques les plus fréquents sont les suivants : hystiocytome fibreux malin (environ 40%), léiomyosarcome (>10%), liposarcome (10%) et sarcome synovial (<10%). Les pronostics diffèrent selon les sous-types histologiques. Les sarcomes des

tissus mous sont des tumeurs d'assez bon pronostic avec une survie nette à 5 ans proche de 60%².

Le diagnostic repose sur les examens d'imagerie (IRM pour les tumeurs des membres et scanner pour la zone abdominale) et sur la biopsie. En France, l'organisation de la prise en charge des patients s'articule autour du réseau de 28 centres "NETSARC".

Au stade localisé, le traitement repose principalement sur la chirurgie et la radiothérapie. Le contrôle de la tumeur primitive et la prévention des rechutes locales nécessitent d'abord une exérèse chirurgicale complète qui doit avoir aussi pour objectif de préserver la fonction. Le rôle de la chimiothérapie en traitement adjuvant est controversé.

En cas de tumeur inopérable ou de récurrence, différentes options de traitement systémiques sont disponibles mais les sarcomes des tissus mous sont peu chimiosensibles et peu de molécules disponibles ont une efficacité sur ces tumeurs : les anthracyclines, essentiellement la doxorubicine, l'ifosfamide et la dacarbazine. Ces produits sont utilisés seuls ou en association (ex : doxorubicine + ifosfamide, dacarbazine + gemcitabine). La doxorubicine est généralement le traitement de choix en première ligne. En deuxième ligne en fonction de l'histologie et des traitements antérieurs, les options comportent les traitements suivants : dacarbazine, pazopanib, eribuline, taxanes, gemcitabine, trabectedine (dont la réévaluation par la CT est en cours),.

De nombreuses études randomisées ont permis d'établir que :

- les associations sans anthracyclines sont moins actives que la doxorubicine seule,
- à dose équivalente de doxorubicine, l'adjonction d'un deuxième produit donne des pourcentages de réponses parfois supérieurs mais au prix d'une plus grande toxicité et sans modification de la survie,
- la sensibilité à la chimiothérapie varie selon les sous types histologiques : les synovialosarcomes ont une sensibilité particulière à l'ifosfamide, les liposarcomes indifférenciés sont les plus chimiosensibles, les leiomyosarcomes sont particulièrement sensibles à une association gemcitabine / docétaxel, les angiosarcomes ont une sensibilité particulière au paclitaxel hebdomadaire.

Considérant les options disponibles à ce stade de la maladie et les données épidémiologiques de survie, le besoin médical est très partiellement couvert. L'objectif thérapeutique au stade avancé de la maladie serait l'amélioration de la survie globale et la qualité de vie. Il existe un besoin médical à disposer de traitements efficaces et bien tolérés chez l'adulte atteint d'un sarcome des tissus mous avancé inéligible à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non préalablement traité par anthracycline.

² Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013, février 2016, Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 - Tumeurs solides

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de l'association de LARTRUVO à la doxorubicine sont les traitements utilisés dans le sarcome des tissus mous avancé chez les patients inéligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non préalablement traités par anthracycline. Ceux disposant d'une AMM sont cités dans le tableau, en particulier la doxorubicine seule ou en association à l'ifosfamide.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ADRIBLASTINE (doxorubicine et ses génériques) <i>Pfizer</i>	Non	Sarcomes des os et des parties molles	ND	Important	ND	Coll.
HOLOXAN (ifosfamide et ses génériques) <i>Baxter</i>	Non	Sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte	ND	Important	ND	Coll.
Spécialités à base de dacarbazine : DETICENE, DACARBAZINE LIOMED, DACARBAZINE MEDAC SANOFI-AVENTIS France, LIOMED GMBH, MEDAC DETICENE	Non	« <u>Sarcomes des tissus mous de l'adulte</u> » Dates de l'AMM : DETICENE : 24/10/1975 puis 12/12/1997 (procédure nationale) DACARBAZINE LIOMED : 12/04/2010 (procédure décentralisée) DACARBAZINE MEDAC : 04/08/2014 (procédure nationale)	ND	Important	ND	Coll.

*classe pharmaco-thérapeutique ; ND : non disponible car l'avis d'inscription date d'avant le décret de 1999

D'autres chimiothérapies sont largement utilisées en hors AMM^{3,4} :

- GEMZAR (gemcitabine et ses génériques) Lilly
- TAXOTERE (docétaxel et ses génériques) Sanofi
- TAXOL (paclitaxel et ses génériques) BMS.

Les médicaments cités ci-dessous ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où :

- l'indication est validée chez des patients préalablement traités par anthracyclines ou chez des patients inéligibles à une anthracycline :
 - YONDELIS (trabectedine) : « sarcome des tissus mous évolué, après échec de traitements à base d'anthracyclines et d'ifosfamide, ou chez les patients ne pouvant pas recevoir ces médicaments. Les données d'efficacité ont principalement été obtenues chez des patients atteints de liposarcome et de léiomyosarcome. »,

³ ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Annals of Oncology, 2014. 25:102-12

⁴ NCCN, Soft Tissue sarcoma, version 2, 2018

- HALAVEN (eribulin) : « liposarcome non résécable ayant reçu un protocole de chimiothérapie antérieur comportant une anthracycline (sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ce traitement) pour le traitement d'une maladie avancée ou métastatique » ;
- les données disponibles à l'appui de l'octroi de l'AMM de VOTRIENT (pazopanib) dans le traitement des « patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous (STS) avancé, [...] préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (neo) adjuvant. L'efficacité et la sécurité du pazopanib ont été uniquement établies dans certains sous-types histologiques de STS. » sont issues de l'étude pivot réalisée chez des patients qui devaient avoir reçu un traitement à base d'anthracyclines ainsi que les chimiothérapies habituellement disponibles.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les médicaments cités dans le tableau, ainsi que les produits utilisés hors AMM (gemcitabine, docétaxel et paclitaxel) utilisés seuls ou en association sont les comparateurs cliniquement pertinents de LARTRUVO.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Suisse	Oui (26/09/2017)	LARTRUVO, en association à la doxorubicine, est indiqué dans le traitement des patients 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.
Etats-Unis	Oui (19/10/2016)	En association avec la doxorubicine, traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous présentant un sous-type histologique pour lequel un traitement contenant une anthracycline est approprié et qui ne sont pas éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie

► Prise en charge à l'étranger (selon les informations transmises par le laboratoire)

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui	AMM européenne
Allemagne	Oui	AMM européenne
Espagne	Oui	AMM européenne
Italie	Oui	Patients naïfs d'anthracyclines
Belgique	Evaluation en cours	-
Pays-Bas	Oui	AMM européenne
Suisse	Oui	AMM européenne
Autriche	Oui	AMM européenne

Danemark	Oui	AMM européenne
Finlande	Oui	AMM européenne

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni des données issues d'une étude de phase Ib/II (étude JGDG)⁵. Seule la phase II comparative sera décrite ci-après.

08.1 Efficacité

Objectif principal	Démontrer la supériorité en termes de survie sans progression de l'olaratumab associé à la doxorubicine par rapport à la doxorubicine seule chez les patients atteints d'un STM avancé non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie.
Méthode	Etude de phase Ib/II, multicentrique, randomisée (pour la phase II) en ouvert
Date, durée	L'étude a été conduite entre octobre 2010 (date d'inclusion du 1 ^{er} patient dans la phase Ib) et mai 2015 (gel de la base de données) au sein de 17 centres investigateurs situés aux Etats-Unis.
Schéma et déroulement de l'étude	Figure 1. Schéma de l'étude JGDG (phase II) <pre> graph LR A[STM au stade avancé, non éligible à la chirurgie ou à la radiothérapie Age ≥ 18 ans; ECOG PS ≤ 2 Aucun traitement antérieur par anthracyclines Echantillon de tissu tumoral disponible pour déterminer le statut PDGFRα Stratification : - PDGFRα (IHC) - Traitements antérieurs - ECOG PS - Histologie (liposarcome, sarcome synovial, autre)] --> B[RANDOMISATION] B --> C[Olaratumab 15 mg/kg J1 et J8 + Doxorubicine 75mg/m² J1 x 8 cycles (21 J)] B --> D[Doxorubicine 75mg/m² J1 x 8 cycles (21 J)] C --> E[Olaratumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie] D --> F[Monothérapie optionnelle par Olaratumab après progression de la maladie] E --> F F --- G[CROSS-OVER] </pre> Le schéma illustre le processus de randomisation de la phase II de l'étude JGDG. Les patients éligibles (STM avancé, âge ≥ 18 ans, ECOG PS ≤ 2, sans traitement antérieur par anthracyclines, et avec un échantillon de tissu tumoral disponible) sont randomisés dans deux bras de traitement. Le bras supérieur reçoit l'olaratumab (15 mg/kg J1 et J8) associé à la doxorubicine (75 mg/m² J1 x 8 cycles sur 21 jours). Le bras inférieur reçoit la doxorubicine seule (75 mg/m² J1 x 8 cycles sur 21 jours). Après la fin des 8 cycles, les patients du bras supérieur poursuivent avec l'olaratumab en monothérapie jusqu'à la progression de la maladie. Les patients du bras inférieur ont accès à une monothérapie optionnelle par olaratumab après la progression de la maladie. Cette dernière partie est désignée comme un CROSS-OVER.
Principaux critères d'inclusion	- Diagnostic histologique ou cytologique confirmé de sarcome des tissus mous. Une revue centralisée n'était pas requise ; - Âge > 18 ans ; - Toute ligne de traitement ; - Indice de performance ECOG ≤ 2 ; - Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) ≥ 50% ; - Absence de troubles hématologiques, de la coagulation et des fonctions hépatiques et rénales.
Principaux critères de non inclusion	- Sarcome de Kaposi ; - Traitement antérieur par anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, idarubicine ...) ; - Traitement antérieur par un autre agent ciblant le PDGF ou le PDGFR ; - Traitement concomitant ou dans les 4 semaines précédentes par une autre stratégie thérapeutique anticancéreuse (chimiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie, radiothérapie, chimio-embolisation ou thérapie ciblée) ;

⁵ Tap W.D. 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, 388:488-97

	- Antécédent d'angor instable, d'angioplastie, de pose de stent ou d'infarctus du myocarde dans les 6 mois avant l'entrée dans l'étude.
Traitements administrés	Les patients inclus ont été randomisés au ratio 1 :1 dans l'un des 2 groupes de traitement constitué de 8 cycles de 21 jours : - Groupe doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie jusqu'à progression : 8 cycles de 21 jours de doxorubicine (75 mg/m²) à J1 et d'olaratumab (15 mg/kg) à J1 et J8. Les patients <u>n'ayant pas progressé</u> à l'issue des 8 cycles étaient éligibles au traitement par olaratumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable ou survenue d'un autre critère d'arrêt du traitement. - Groupe doxorubicine seule : 8 cycles de 21 jours de doxorubicine (75 mg/m²) à J1. <u>Dans cette étude en ouvert, le cross-over était autorisé lors de la progression :</u> les patients ayant arrêté la doxorubicine en raison d'une progression de la maladie ou à l'issue des 8 cycles prévus étaient éligibles au traitement par olaratumab en monothérapie jusqu'à progression de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à survenue d'un autre critère d'arrêt du traitement. Tous les patients de l'étude poursuivant le traitement par doxorubicine entre les cycles 5 et 8 avaient la possibilité de recevoir de la dexrazoxane (choix de l'investigateur). Le dosage recommandé était de 10:1 (dexrazoxane : doxorubicine).
Randomisation	La randomisation a été stratifiée selon 4 facteurs prédéfinis : - l'expression du PDGFRα (positive <i>versus</i> négative) ; - le nombre de lignes de traitement antérieures (0 <i>versus</i> ≥ 1) ; - le type histologique (léiomyosarcome <i>versus</i> sarcome synovial <i>versus</i> autre sous-type) ; - l'indice de performance ECOG (0-1 <i>versus</i> 2).
Critère de jugement principal	Survie sans progression évaluée par l'investigateur : délai entre la date de randomisation et la date de première observation radiographique de progression tumorale, conformément aux critères RECIST, ou de décès, quelle qu'en ait été la cause.
Principaux critères de jugement secondaires	- Pourcentage de réponse objective : proportion de patients randomisés pour lesquels une réponse tumorale complète ou partielle a été observée (conformément aux critères RECIST) entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie. La réponse a été évaluée selon les critères RECIST (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>, Version 1.1) toutes les 6 semaines. - Pourcentage de survie sans progression à 3 mois - Survie globale : délai entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en ait été la cause.
Nombre de sujets nécessaires	La taille de l'échantillon nécessaire a été estimée à 130 patients (110 événements de SSP) sur la base des hypothèses suivantes : - randomisation au ratio 1 :1 ; - amélioration de la SSP de 50% (médiane de SSP de 2 mois dans le groupe contrôle et 3 mois dans le groupe expérimental) soit un HR de 0,67 ; - risque d'erreur $\alpha = 0,2$ (bilatéral) ; - puissance de 80%. NB : les patients participants à la phase Ib n'ont pas été inclus dans la phase II
Méthode d'analyse statistique	La SSP et la SG ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les groupes de traitement repose sur un test du log-rank et les Hazard Ratio (HR) ont été estimés à partir d'un modèle de Cox stratifié.
Amendements	5 amendements ont été réalisés portant notamment sur les points suivants : - augmentation du nombre de sujets nécessaires (de 120 à 130) ; - introduction d'une analyse intermédiaire de la survie sans progression, après la survenue d'au minimum 80 événements, avec un risque alpha bilatéral à 0,0001 ; - suite à la réalisation de cette analyse intermédiaire (17/01/2014), il a été réalisé qu'il ne serait pas possible d'atteindre les 110 événements attendus en raison des règles de censures pour la SSP. Par conséquent, la date d'analyse au 15/08/2014 a été fixée. Il a été projeté qu'au moins 100 événements seraient observés à cette date ;

	- prévision d'une analyse finale de la survie globale au plus tard 2 ans après l'instauration du traitement du dernier patient ou après la survenue de 91 événements dans la population en ITT et dans la population traitée ; - évaluation de l'association entre l'expression du PDGFRα et les critères d'efficacité reléguée en critère exploratoire au lieu d'un critère secondaire ;
Modifications post hoc	Une revue indépendante à l'aveugle des événements a été réalisée à l'issue du gel de la base. Le protocole de l'étude prévoyait que les IC seraient calculés à 90%. Après le gel de base, il a été décidé en post hoc que les IC soient calculés à 95%. Initialement, des analyses stratifiées devaient être réalisées sur les 4 facteurs de stratification à la randomisation mais en raison du nombre limité de patients présentant un indice de performance ECOG 2 et un statut PDGFRα positif, ces analyses stratifiées n'ont été réalisées que sur le nombre de lignes de traitement antérieures et le sous-type histologique. Par ailleurs, étant donné le nombre limité de patients atteints d'un sarcome synovial, les catégories ont été redéfinies en LMS et non-LMS.

► **Caractéristiques des patients** (cf. Tableaux 1 et 2)

Entre mai 2011 et janvier 2013, 133 patients ont été inclus aux USA :

- 66 patients dans le groupe doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie dont 2 non traités ;
- 67 patients dans le groupe doxorubicine seule, dont 2 non traités.

L'âge médian était de 58 ans et 42/133 avaient 65 ans et plus. Plus de femmes ont été incluses dans le groupe olaratumab en association à la doxorubicine (60,6% vs 50,7%). Les patients inclus avaient un bon état général ou un état général conservé (score ECOG 0-1 : 94%). Parmi les 25 sous-types histologiques de sarcome des tissus mous des 133 patients inclus, les plus fréquents ont été : le léiomyosarcome (38,4%), le sarcome pléiomorphe non différencié (18,1%) et le liposarcome (17,3%). Il convient de noter que la répartition des sous-types histologiques n'est pas comparable entre les 2 groupes : notamment le sarcome pléiomorphe indifférencié (15,2% vs 20,9%), le liposarcome (12,1% vs 22,4%) et le sous-groupe « autres » (25,8% vs 9%). Ce déséquilibre se traduit par une surreprésentation de sous-types indolents dans le groupe olaratumab.

Environ la moitié des patients (56%) avaient reçu une chimiothérapie antérieure adjuvante ou métastatique. Ces patients avaient reçu entre 1 et 4 lignes de traitement et n'avaient pas été prétraités par anthracyclines conformément aux critères d'inclusion de l'étude. Le protocole le plus fréquemment reçu était gemcitabine + docétaxel (25/66 versus 27/67).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (ITT)

	doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie N = 66	doxorubicine seule N = 67
Age (années)		
Médian	58,5	58,0
Min - Max	22 - 85	29 - 86
18 à < 65 ans	48 (72,7)	43 (64,2)
> 65 ans	18 (27,3)	24 (35,8)
Sexe		
Homme	26 (39,4)	33 (49,3)
Femme	40 (60,6)	34 (50,7)
Population		
Caucasienne	55 (83,3)	60 (89,6)
Afro-américaine	6 (9,1)	5 (7,5)
Asiatique	2 (3,0)	2 (3,0)
Autres	3 (4,5)	0
Indice de Performance (ECOG)		
0	36 (54,5)	38 (56,7)
1	26 (39,4)	26 (38,8)
≥ 2	4 (6,1)	3 (4,5)
Durée médiane de la maladie (mois)	15,0	14,9
Site métastatique		
Poumon	42 (63,6)	42 (62,7)
Foie	26 (39,4)	22 (32,8)
Tissus mous	22 (33,3)	33 (49,3)
Ganglions lymphatiques	16 (24,2)	21 (31,3)
Péritoine	15 (22,7)	23 (34,3)
Autres	31 (47,0)	43 (64,2)
Sous-type histologique		
Léiomyosarcome (LMS)	24 (36,4)	27 (40,3)
Sarcome pléomorphe indifférencié	10 (15,2)	14 (20,9)
Liposarcome	8 (12,1)	15 (22,4)
Angiosarcome	4 (6,1)	3 (4,5)
Sarcome synovial	1 (1,5)	2 (3,0)
Neurofibrosarcome	1 (1,5)	0
Fibrosarcome	1 (1,5)	0
Autres	17 (25,8)	6 (9,0)
Chirurgie	55 (83,3)	57 (85,1)
Radiothérapie	31 (47,0)	32 (47,8)
Chimiothérapie incluant adjuvante/néoadjuvante)	38 (57,6)	37 (55,2)
Stratégie thérapeutique		
Gemcitabine + Docétaxel	25 (37,9)	27 (40,3)
Autres	24 (36,4)	19 (28,4)

Initialement, les analyses étaient prévues selon une stratification sur 4 facteurs (cf. Tableau 2). Dans la mesure où peu de patients ont été inclus dans certaines states (ECOG 2, PDGFRα négatif sarcome synovial), l'analyse stratifiée a été réalisée selon 2 des 4 facteurs prévus :

- nombre de lignes antérieures : 0 versus ≥ 1 et
- histologies avec 2 catégories au lieu de 3 : LMS versus non-LMS.

Tableau 2 : Répartition des patients par facteur de stratification

	doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie N = 66	doxorubicine seule N = 67
PDGFRα		
Positif	58 (87,9)	59 (88,1)
Négatif	8 (12,1)	8 (11,9)
Lignes de traitement antérieures		
0	27 (40,9)	31 (46,3)
≥ 1	39 (59,1)	36 (53,7)
Sous-type histologique		
LMS	25 (37,9)	26 (38,8)
Sarcome synovial	1 (1,5)	2 (3,0)
Autres	40 (60,6)	39 (58,2)
Indice de Performance (ECOG)		
0-1	62 (93,9)	63 (94,0)
2	4 (6,1)	4 (6,0)

► Résultats sur le critère principal de jugement : survie sans progression évaluée par l'investigateur

L'analyse finale de la survie sans progression (SSP) a été faite après 103 progressions (77,4%). A la date de l'analyse (15/08/2014), la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur 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]. La valeur du « p » correspondant est à 0,06, inférieure au seuil de significativité spécifié a priori (voisin de 0,2). L'intervalle de confiance du HR qui devrait être calculé à 80%, et non pas à 95%⁶, n'est pas disponible.

Tableau 3. Résultats sur la survie sans progression (ITT)

	doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie N = 66	doxorubicine seule N = 67	doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie N = 66	doxorubicine seule N = 67
	Evaluation par l'investigateur (critère de jugement principal)		Evaluation centralisée post hoc	
Nombre d'événements (%)	55 (83,3)	48 (71,6)	37 (56,1)	34 (50,7)
Nombre de patients censurés* (%)	11 (16,7)	19 (28,4)	29 (43,9)	33 (49,3)
Médiane de SSP, mois IC _{95%}	6,6 [4,1 ; 8,3]	4,1 [2,8 ; 5,4]	8,2 [5,5 ; 9,8]	4,4 [3,1 ; 7,4]
p, stratifié HR (IC _{95%}), stratifié	0,06 0,67 [0,44 ; 1,02]		0,12 0,67 [0,40 ; 1,12]	

* les raisons de censure ont été : traitement par olaratumab monothérapie sans progression radiologique avéré (4 patients dans le groupe contrôle), progression après 2 visites manquées ou plus (3 patients du groupe contrôle et 1 du groupe expérimental), absence de données radiologiques à l'inclusion (2 patients du groupe contrôle et 1 du groupe expérimental) et retrait de consentement (1 patient dans le groupe contrôle)

La Commission souligne que le seuil spécifié pour le risque alpha global a été de 20% en situation bilatérale dans cette étude de preuve de concept (alors que le seuil habituellement admis est de

⁶ Le protocole de l'étude prévoyait que les IC seraient calculés à 90%. Après le gel de base, il a été décidé en post hoc que les IC soient calculés à 95%.

5% dans les études confirmatoires). Le rationnel de cette étude exploratoire/précoce de phase II était uniquement de mieux préparer de futures études de phase III confirmatoires. Une est d'ailleurs en cours (étude JGDJ dont les résultats sont attendus fin 2019 - début 2020, cf. Paragraphe Programme d'études).

► Résultats sur les autres critères de jugement

Les résultats sur les critères secondaires sont donnés uniquement à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs compte tenu du caractère exploratoire de cette étude de phase II ouverte réalisée avec un faible effectif de patients et avec un risque alpha à 20% (alors que le seuil habituellement admis est de 5% dans les études confirmatoires).

- Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + partielle) a été de 18,2% (12/66) dont 3% de réponse complète dans le groupe doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie et de 11,9% (8/67) dont 1,5% de réponse complète dans le groupe doxorubicine seule, selon l'évaluation par l'investigateur.
- Le pourcentage de survie sans progression à 3 mois a été de 69% IC_{95%} [55,7 - 78,9] dans le groupe doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie et de 59,9% IC_{95%} [45,9 - 71,4] dans le groupe doxorubicine seule, selon l'évaluation par l'investigateur.
- L'analyse finale de la survie globale a été faite après 91 décès (68,4%). A la date d'analyse (16/05/2015), la médiane de survie globale a été de 26,5 mois dans le groupe doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie jusqu'à progression et de 14,7 mois dans le groupe doxorubicine seule.

Ce résultat, obtenu dans une étude exploratoire/précoce, a été qualifié d'inattendu dans le rapport européen d'évaluation de l'EMA⁷ et non expliqué par l'activité antitumorale de l'association, la survie sans progression et le pourcentage de réponse ne montrant pas un niveau comparable d'efficacité.

► Autres données

Les analyses réalisées en fonction du statut PDGFRα ont montré un test d'interaction non significatif indiquant l'absence de valeur prédictive du PDGFRα sur la réponse (survie sans progression et survie globale).

Parmi les 67 patients randomisés dans le groupe doxorubicine seule, 30 (45%) ont reçu l'olaratumab en monothérapie (cross-over) : 26 au moment de la progression documentée et 4 sans progression documentée.

Environ deux tiers des patients du groupe doxorubicine + olaratumab ont reçu un traitement ultérieur : 66,7% versus 49,3% dans le groupe doxorubicine seule ou 68,7% en incluant l'olaratumab (cross-over). L'association de la gemcitabine au docetaxel a été administrée plus fréquemment dans le groupe doxorubicine + olaratumab que dans le groupe doxorubicine seule (21,2% versus 11,9%). Les monochimiothérapies administrées chez plus de 10% des patients de chaque groupe ont été : gemcitabine, pazotinib, docetaxel, dacarbazine et ifosfamide. La doxorubicine a été administrée à 1,5% des patients du groupe doxorubicine + olaratumab et à 9% du groupe doxorubicine seule.

Dix patients du groupe doxorubicine + olaratumab et 5 du groupe contrôle ont été traités uniquement par radiothérapie ultérieurement. Deux du groupe doxorubicine + olaratumab et aucun du groupe contrôle ont bénéficié à la fois d'une radiothérapie et d'une chirurgie.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues de l'étude JGDG

La durée médiane de traitement par :

- doxorubicine a été de 21,3 semaines dans le groupe doxorubicine + olaratumab et de 12,3 semaines dans le groupe doxorubicine seule ;

⁷ EPAR concernant LARTRUVO, 15/09/2016, European Medicine Agency (EMA)

- olaratumab a été de 26,1 semaines dans le groupe doxorubicine + olaratumab et de 7 semaines dans le groupe doxorubicine (après cross-over).

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable ayant entraîné un arrêt de traitement a été de 12,5% dans le groupe doxorubicine + olaratumab et de 18,5% dans le groupe doxorubicine seule.

Dans le groupe doxorubicine + olaratumab, plus de patients ont présenté un événement indésirable grave (42,2% vs 38,5%) ou de grades ≥ 3 (79,7% vs 69,2%). Les événements indésirables de grades ≥ 3 liés à l'olaratumab ont été rapportés chez 45,3% des patients.

Dans les 30 jours après la dernière dose, aucun événement indésirable n'a entraîné de décès dans le groupe doxorubicine + olaratumab, 5 décès (7,7%) ont été observés dans le groupe contrôle.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : une neutropénie, lymphopénie, des céphalées, d'ordre gastro-intestinal (diarrhée, mucite, nausées, vomissements), des douleurs musculo-squelettiques (incluant arthralgie, douleur dorsale, douleur osseuse, douleur au flanc, douleur dans l'aîne, douleur thoracique musculo-squelettique, douleur musculo-squelettique, myalgie, spasmes musculaires, douleur cervicale et douleur des extrémités) et des réactions liées à la perfusion.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) tout grade confondu, et observés avec une différence d'au moins 20% dans le groupe doxorubicine + olaratumab par rapport au groupe contrôle ont été : nausée (73,4% versus 52,3%), douleur musculo-squelettique (64,1% versus 24,6%), neutropénie (59,4% versus 38,5%) et vomissements (45,3% versus 18,5%). Ceux de grades 3 et 4 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%).

Des anticorps anti-olaratumab neutralisant ont été retrouvés chez 5 patients parmi 85 évalués sur les 109 ayant été traités par olaratumab.

8.2.2 Données issues du RCP

« Réactions liées à la perfusion »

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 12,5 % des patients, principalement sous forme de frissons, fièvre ou de dyspnée. Des réactions sévères liées à la perfusion, incluant un cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4 du RCP) ont été rapportées chez 3,1 % des patients et se sont principalement manifestées par un essoufflement, une perte de conscience et une hypotension. Toutes les réactions sévères liées à la perfusion sont apparues pendant ou immédiatement après la première administration d'olaratumab.

Neutropénie

Dans l'étude de phase II, l'incidence de la neutropénie a été de 59,4 % (tous grades) et de 54,7 % (grade 3) dans le bras olaratumab plus doxorubicine, et de 38,5 % (tous grades) et de 33,8 % (grade 3) dans le bras avec doxorubicine seule. Le taux de neutropénie fébrile a été de 12,5 % dans le bras olaratumab plus doxorubicine et de 13,8 % dans le bras avec doxorubicine seule.

Douleur musculo-squelettique

Dans l'étude de phase II, l'incidence de la douleur musculo-squelettique a été de 64,1 % (tous grades) et de 7,8 % (grade 3) dans le bras olaratumab plus doxorubicine, et de 24,6 % (tous grades) et de 1,5 % (grade 3) dans le bras avec doxorubicine seule. Pour la majorité des patients, la douleur était liée au cancer ou aux métastases sous-jacents, ou à des facteurs pré-existants ou concomitants. La majorité de ces événements ont eu lieu dans les 4 premiers cycles de traitement. La douleur peut durer de quelques jours à 200 jours. Chez certains patients, on a observé une réapparition de la douleur. La douleur ne s'est pas aggravée ni au cours du temps ni lors de la réapparition.

Toxicité cardiaque

Aucune différence cliniquement significative sur la cardiotoxicité liée à la doxorubicine n'a été observée entre les deux bras de traitement de l'étude. Le taux d'arythmies cardiaques a été

similaire dans les deux bras (15,6 % dans le bras expérimental et 15,4 % dans le bras contrôle). Le taux de dysfonctionnement cardiaque survenu sous traitement a été comparable entre les deux bras de traitement (7,8 % dans le bras expérimental et 6,2 % dans le bras contrôle).

Événements hémorragiques

Dans l'étude de phase II, la fréquence des événements hémorragiques considérés comme liés à n'importe quel médicament de l'étude a été de 3,1 % dans chaque bras de traitement. Tous ces événements étaient de grade 1/2 et présentaient des facteurs confondants. Trois événements hémorragiques de grade ≥ 3 , dont un cas d'issue fatale, ont été rapportés au cours du développement clinique d'olaratumab (voir rubrique 4.4 du RCP).

Toxicité chez les personnes âgées

Il y a eu une incidence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 , conduisant à un arrêt du traitement et à un taux plus élevé de toxicité hématologique dans la population âgée, par rapport à l'ensemble de la population de l'étude (voir rubrique 4.2). Les taux d'arrêt ont été comparables entre les bras de traitement, dans tous les groupes d'âge. »

8.2.3 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	Réactions liées à la perfusion
Risques importants potentiels	Toxicité embryo-fœtale et tératogénicité Usage hors-AMM
Manque d'information	Carcinogénicité et génotoxicité Effets sur la fertilité à long terme Effets sur l'allaitement Efficacité dans les STM de sous-type rare Usage à long terme Evènements indésirables rares Utilisation dans la population très âgée (> 75 ans) Utilisation chez les patients ayant une fonction hépatique ou rénale altérée Utilisation dans la population pédiatrique

08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation spécifique de la qualité de vie n'a été réalisée dans l'étude de phase II ouverte.

08.4 Données d'utilisation/de prescription

Sans objet

08.5 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de olaratumab (LARTRUVO) sont issues d'une étude de preuve de concept, de phase II, ouverte, randomisée ayant comparé LARTRUVO, en association à la doxorubicine, puis poursuivi en monothérapie à la doxorubicine seule.

Cette étude a porté sur un faible effectif, 133 patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé, non éligibles à une radiothérapie ou une chirurgie ont été inclus. L'âge médian était de 58 ans. Les patients inclus avaient un bon état général ou un état général conservé (score ECOG 0-1 : 94%). 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%). La répartition des sous-types histologiques à l'inclusion n'est pas comparable entre les 2 groupes : un déséquilibre 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. Ces patients avaient reçu entre 1 et 4 lignes de traitement et n'avaient pas été prétraités par anthracyclines conformément aux critères d'inclusion de l'étude.

Selon l'évaluation du critère de jugement principal par les investigateurs, la médiane de survie sans progression 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. Si la valeur du p obtenue (0,06) lors de cette analyse est inférieure au seuil prédéfini à 0,20, ce niveau de démonstration est insuffisant pour valider l'intérêt thérapeutique de l'ajout de ce traitement à la doxorubicine sur la base des résultats de cette seule étude exploratoire/précoce en raison notamment du risque d'erreur consenti (ici 20% en bilatéral à la place du 5% communément admis) et du critère de jugement principal évalué par les investigateurs associé au caractère ouvert de l'étude. En conséquence, il s'agit d'une étude de preuve de concept et en aucun cas d'une étude de confirmation. Le rationnel de cette étude était uniquement de mieux préparer de futures études de phase III. Une est d'ailleurs en cours, l'étude JGDJ dont les résultats sont attendus pour fin 2019 - début 2020 (cf. paragraphe Programme d'études). Dans ce contexte, les résultats sur les critères de jugement secondaires sont donnés uniquement à titre d'information mais ne peuvent être considérés comme démonstratifs. Le pourcentage de réponse objective (réponse complète + partielle) a été de 18,2% (12/66) dont 3% de réponse complète dans le groupe doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie et de 11,9% (8/67) dont 1,5% de réponse complète dans le groupe doxorubicine seule, selon l'évaluation par l'investigateur. La médiane de survie globale a été de 26,5 mois dans le groupe doxorubicine + olaratumab suivi par olaratumab en monothérapie jusqu'à progression et de 14,7 mois dans le groupe doxorubicine seule. Des déséquilibres ont été notés en faveur du groupe doxorubicine + olaratumab, par exemple sur la durée médiane de traitement par doxorubicine (21,3 semaines dans le groupe doxorubicine + olaratumab versus 12,3 semaines dans le groupe doxorubicine seule) et sur les traitements ultérieurs.

Les données de tolérance portent sur un faible effectif. L'ajout de l'olaratumab s'est traduit par une augmentation des événements indésirables. Dans le groupe doxorubicine + olaratumab, plus de patients ont présenté un événement indésirable grave (42,2% vs 38,5%) ou de grades ≥ 3 (79,7% vs 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.

Une étude observationnelle post-autorisation (PASS) est prévue pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'olatumab en association avec la doxorubicine chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé, incluant les sous-types rares.

Outre les réserves émises sur le risque d'erreur consenti à 20% (au lieu du seuil communément admis à 5%) et sur le critère de jugement principal (survie sans progression) évalué par les investigateurs associé au caractère ouvert de l'étude, il convient de souligner les limites suivantes concernant le schéma de l'étude de phase II :

- le choix du comparateur : la doxorubicine en monothérapie est un traitement de choix en première ligne métastatique, cependant, elle peut être associée (notamment à l'ifosfamide) ce qui permet une augmentation du pourcentage de réponse et de la survie sans progression mais sans gain en survie globale par rapport à la monothérapie ;
- le schéma posologique avec 8 cycles de doxorubicine (soit 600 mg/m² cumulatif) qui n'est pas celui habituellement utilisé (6 cycles soit 450 mg/m²) ;
- la comparaison qui a porté d'emblée sur une association (doxorubicine + olatumab) suivi d'un traitement d'entretien par olatumab versus une monothérapie par doxorubicine ce qui ne permet pas de déterminer l'effet de chaque période traitement et notamment l'effet d'une monothérapie par olatumab ;
- le cross-over autorisé pour les patients du groupe doxorubicine seule en cas de progression et les éventuels biais qui en découlent. Près de la moitié des patients (30/67, 45%) ont reçu une monothérapie par olatumab (4 cycles en médiane) dont l'efficacité n'est pas connue après échec de la doxorubicine alors que des traitements disposent d'une AMM en cas d'échec aux anthracyclines ;
- la qualité de vie qui n'a pas été évaluée.

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus, et en l'état actuel des données, le niveau de preuve des résultats observés dans cette seule étude de preuve de concept est insuffisant pour évaluer la quantité d'effet de LARTRUVO, en association à la doxorubicine, puis poursuivi en monothérapie. Par conséquent, en l'état actuel des données préliminaires d'efficacité et de tolérance, l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Dans l'attente des résultats de l'étude confirmatoire de phase III en cours, LARTRUVO n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

08.6 Programme d'études

Dans le cadre de l'AMM conditionnelle, le laboratoire s'est engagé à fournir les résultats de l'étude de phase III JGDJ (cf. Tableau 4). Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, comparant l'association olatumab plus doxorubicine à l'association placebo plus doxorubicine chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé ou métastatique.

L'objectif principal de cette étude est de démontrer la supériorité de l'association olatumab plus doxorubicine par rapport à la doxorubicine seule en termes de survie globale. Les principaux critères de jugement secondaires sont la survie sans progression, la réponse tumorale et la qualité de vie (EQ-5D).

Entre septembre 2015 et avril 2016, 513 patients ont été randomisés dont 35 patients en France. Les résultats de cette étude sont prévus pour fin 2019 - début 2020.

Une étude observationnelle post-autorisation (PASS) est également prévue pour évaluer la sécurité et l'efficacité d'olatumab en association avec la doxorubicine chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé, incluant les sous-types rares.

Tableau 4 : Résumé des études en cours ou planifiées dans le cadre du PGR

Etudes	Objectifs	Préoccupations de sécurité concernées	Statut	Date de soumission du rapport final ou intermédiaire
I5B-MC-JGDJ (JGDJ) Etude de phase III	Evaluer et comparer l'efficacité et la tolérance de l'olaratumab chez les patients atteints d'un STM avancé ou métastatique en association avec la doxorubicine <i>versus</i> l'association doxorubicine plus placebo	Confirmer les résultats d'efficacité et de tolérance de l'étude de phase II (incluant les données exploratoires des biomarqueurs)	En cours	fin 2019/début 2020
Etude observationnelle post-autorisation (PASS)	Evaluer le rapport bénéfice/risque de l'olaratumab en vie réelle en association à la doxorubicine chez les patients atteints d'un STM avancé incluant les sous-types rares	Améliorer l'état des connaissances sur le profil de tolérance et évaluer l'effet de l'olaratumab sur les sous-types rares	Planifiée	Rapport final attendu pour 2025. Analyses intermédiaires (tolérance) pour les PSURs
I5B-IE-JGDI (JGDI) Etude de phase I	Exclure un effet de l'olaratumab sur la pharmacocinétique de la doxorubicine	Evènements indésirables peu fréquents	En cours	Q4 2017

Tableau 5 : Développement d'olaratumab en cours dans le sarcome des tissus mous (selon les informations fournies par le laboratoire)

Etudes	Objectifs	Résultats
Etude de phase III		
Etude JGDJ randomisée en double aveugle : Olaratumab + doxorubicine <i>versus</i> doxorubicine	Evaluer la tolérance (DLT) et l'efficacité (SG)	fin 2019 - début 2020
Etude de phase I		
Etude JGDL Etude de phase Ib en ouvert/II, randomisée en double aveugle Olaratumab + gemcitabine + docétaxel <i>versus</i> placebo + gemcitabine + docétaxel	Evaluer la tolérance (DLT) et l'efficacité (SG)	2019
Etude JGDQ Etude de phase Ia/Ib multicentrique, en ouvert Olaratumab + pembrolizumab	Evaluer la tolérance (DLT)	2019
Etude JGDN : Population pédiatrique Etude de phase I, en ouvert Olaratumab monothérapie Olaratumab + doxorubicine Olaratumab + vincristine + irinotécan Olaratumab + ifosfamide	Evaluer la tolérance (DLT)	2019

Le laboratoire a indiqué dans son dossier qu'il existe des travaux/études en cours susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication/de nouvelle indication/de nouvelle population dans les prochaines années.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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 de LARTRUVO 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 puis en traitement d'entretien ne peut être évaluée (cf. 08.4 Résumé et discussion). Les résultats de cette seule étude de preuve de concept ne sont pas susceptibles de modifier en aucune façon les stratégies thérapeutiques actuelles dans le sarcome des tissus mous avancés chez les patients inéligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non prétraités par doxorubicine.

Par conséquent, en l'état actuel des données issues d'une seule étude de preuve de concept et dans l'attente des résultats de l'étude confirmatoire de phase III 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.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les sarcomes des tissus mous avancés sont des maladies graves qui engagent le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▮ En l'état actuel des données issues d'une étude de preuve de concept et dans l'attente des résultats de l'étude de phase III en cours, le rapport efficacité/effet indésirables de l'ajout de l'olaratumab à la doxorubicine suivi d'une monothérapie par olaratumab en entretien est mal établi (cf paragraphe 08.4 Résumé & discussion)
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette ligne de traitement, en particulier la doxorubicine seule ou en association.
- ▮ En l'état actuel des données préliminaires, LARTRUVO en association à la doxorubicine suivi d'une monothérapie n'a pas de place dans le traitement des sarcomes des tissus mous avancés chez les adultes non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine (cf. Paragraphe 09 Place dans la stratégie thérapeutique).

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert à cette ligne de traitement,
- de l'absence de réponse au besoin identifié en l'état actuel des données préliminaires (impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie non démontré) et dans l'attente des résultats de l'étude confirmatoire en cours,
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

l'association de LARTRUVO à la doxorubicine suivi d'une monothérapie par LARTRUVO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique en l'état actuel des données préliminaires.

Dans l'attente des résultats de l'étude de phase III en cours, la Commission considère que le service médical rendu de LARTRUVO, en association à la doxorubicine, puis poursuivi en monothérapie est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM « traitement des patients 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). » compte tenu notamment :

- des données issues d'une seule étude de preuve de concept,
- de l'existence d'alternatives médicamenteuses à cette ligne de traitement, en particulier la doxorubicine seule ou en association,
- de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique du traitement des sarcomes des tissus mous avancés chez les adultes inéligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et non prétraités par doxorubicine.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

010.3 Population cible

Sans objet

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Lartruvo, en association à la doxorubicine, est indiqué dans le traitement des patients 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 (voir rubrique 5.1 du RCP) » et aux posologies de l'AMM.