ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lartruvo 10 mg/ml concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di concentrato per soluzione per infusione contiene 10 mg di olaratumab.

Ogni flaconcino da 19 ml contiene 190 mg di olaratumab.
Ogni flaconcino da 50 ml contiene 500 mg di olaratumab.

Olaratumab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano prodotto in cellule murine (NS0) attraverso la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetto noto

Ogni flaconcino da 19 ml contiene approssimativamente 22 mg (1 mmol) di sodio
Ogni flaconcino da 50 ml contiene approssimativamente 57 mg (2,5 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Il concentrato si presenta come una soluzione da limpida a leggermente opalescente e da incolore a leggermente gialla senza particelle visibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 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 chirugico o radioterapico e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con olaratumab deve essere iniziata e condotta sotto la supervisione di medici esperti in oncologia. Durante l'infusione, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione (IRRs - *Infusion-Related Reactions*) in un ambiente nel quale sia disponibile l'attrezzatura per la rianimazione (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.

Premedicazione
In tutti i pazienti, deve essere somministrata una premedicazione con un antagonista H1 (ad es. difenidramina) e desametasone (o medicinali equivalenti), per via endovenosa, da 30 a 60 minuti prima della somministrazione di olaratumab nei giorni 1 e 8 del primo ciclo. Per i cicli successivi, deve essere somministrata una premedicazione con un antagonista H1 (ad es. difenidramina) per via endovenosa, da 30 a 60 minuti prima di ogni somministrazione di olaratumab.

Nei pazienti nei quali si verificano IRR di Grado 1 o 2, l'infusione deve essere interrotta e devono essere somministrati paracetamolo, antagonisti H1 e desametasone (o medicinali equivalenti) secondo necessità. Per tutte le infusioni successive, deve essere effettuata una premedicazione con i seguenti medicinali (o medicinali equivalenti): difenidramina cloridrato (per via endovenosa), paracetamolo e desametasone.

Nell'eventualità in cui la somministrazione per via endovenosa di un antagonista H1 non sia possibile, deve essere effettuata una premedicazione equivalente alternativa (ad es. difenidramina cloridrato per via orale almeno 90 minuti prima dell'infusione).

Modifiche della posologia di olaratumab
Per le raccomandazioni relative a modifiche della posologia di doxorubicina, fare riferimento all'RCP aggiornato di doxorubicina.

Reazioni correlate all'infusione (IRRs)
Raccomandazioni per la gestione delle IRRs correlate a olaratumab sono contenute nella tabella 1.

Tabella 1 – Raccomandazioni per la gestione delle reazioni correlate all'infusione (IRRs)

Grado di tossicità[a]	**Raccomandazioni per la gestione (ad ogni episodio)**
Grado 1-2	• Interrompere l'infusione. • Paracetamolo, antagonisti H1 e desametasone devono essere somministrati secondo necessità (vedere informazioni sulla premedicazione). • Dopo che la reazione si è risolta, riprendere l'infusione ad una velocità di infusione ridotta del 50%.[b] • Monitorare il paziente per il peggioramento delle condizioni. • Per le infusioni successive, vedere informazioni sulla premedicazione.
Grado 3-4	• Interrompere immediatamente e definitivamente il trattamento con olaratumab (vedere paragrafo 4.4).

[a] Grado definito secondo i criteri di terminologia comune per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI CTCAE), Versione 4.03
[b] Una volta che la velocità di infusione è stata ridotta a seguito di una reazione di Grado 1 o 2, si raccomanda l'utilizzo di una velocità di infusione ridotta per tutte le infusioni successive. La durata dell'infusione non deve superare le 2 ore.

Altre tossicità di tipo non-ematologico
In caso di tossicità gravi di tipo non ematologico di Grado ≥ 3 ritenute correlate ad olaratumab, la somministrazione di olaratumab deve essere sospesa fino a che la tossicità sia ≤ al Grado 1 o sia ritornata alla condizione basale pre-trattamento. Per le infusioni successive, il dosaggio deve essere ridotto a 12 mg/kg in caso di tossicità gravi di Grado 3 e a 10 mg/kg in caso di tossicità di Grado 4. Se

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

una tossicità di Grado 3 si verifica nuovamente nonostante la riduzione del dosaggio, il dosaggio deve essere ulteriormente ridotto a 10 mg/kg. In caso di recidiva di tossicità di Grado 4, il trattamento con olaratumab deve essere interrotto definitivamente.

Neutropenia
Se si manifestano neutropenia febbrile/infezione o neutropenia di Grado 4 che perduri per più di una settimana, la somministrazione di olaratumab deve essere temporaneamente sospesa fino al raggiungimento di una conta assoluta di neutrofili pari o superiore a 1.000 / µl e successivamente la somministrazione di olaratumab deve essere ripresa alla dose ridotta di 12 mg/kg. Se neutropenia febbrile/infezione o neutropenia di Grado 4 che perduri per più di una settimana si verificano nuovamente nonostante la riduzione di dosaggio, il dosaggio deve essere ulteriormente ridotto a 10 mg/kg.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani (> 65 anni)
I dati nei pazienti molto anziani (> 75 anni) sono molto limitati (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).
Non sono necessarie riduzioni del dosaggio diverse da quelle raccomandate per la popolazione generale dei pazienti.

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi formali con olaratumab in pazienti con compromissione renale. I dati PopPK (farmacocinetica di popolazione) suggeriscono che nessuna modifica del dosaggio è necessaria nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non ci sono dati riguardanti la somministrazione di olaratumab nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina calcolata <30 ml/min) (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi formali con olaratumab in pazienti con compromissione epatica. I dati PopPK suggeriscono che nessuna modifica del dosaggio è necessaria nei pazienti con compromissione epatica lieve. Esistono dati molto limitati riguardo alla somministrazione di olaratumab nei pazienti con compromissione epatica moderata. Non ci sono dati nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di olaratumab nei bambini di età compresa fra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Dopo diluizione in una soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) soluzione iniettabile, olaratumab viene somministrato mediante infusione endovenosa della durata di circa 60 minuti. Al fine di rendere possibile l'infusione di volumi più grandi che possono essere necessari per pazienti che richiedono dosi più elevate, la durata di infusione deve essere aumentata senza che venga superata la velocità massima di infusione di 25 mg/minuto.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni correlate all'infusione
Negli studi clinici condotti con olaratumab sono state riportate reazioni correlate all'infusione (IRRs), comprese le reazioni anafilattiche. La maggior parte di queste reazioni si è verificata durante o dopo la prima infusione di olaratumab. I sintomi relativi a IRRs hanno incluso vampate, dispnea, broncospasmo, o febbre/brividi, e in alcuni casi si sono manifestati come ipotensione grave, shock anafilattico o arresto cardiaco fatale. Gravi IRRs come reazioni anafilattiche possono verificarsi nonostante l'uso della premedicazione. Durante l'infusione, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di IRRs in un ambiente nel quale è disponibile l'attrezzatura per la rianimazione. Per la gestione e l'aggiustamento del dosaggio in pazienti che manifestano IRR di Grado 1 o 2 durante l'infusione, vedere paragrafo 4.2. Una premedicazione con difenidramina cloridrato (per via endovenosa), paracetamolo e desametasone è raccomandata nei pazienti che hanno manifestato una precedente IRR di Grado 1 o 2. Olaratumab deve essere immediatamente e definitivamente interrotto nei pazienti che presentino una IRR di Grado 3 o 4 (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Neutropenia
I pazienti che ricevono olaratumab e doxorubicina sono a rischio di neutropenia (vedere paragrafo 4.8). La conta dei neutrofili deve essere controllata prima della somministrazione di olaratumab nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo. La conta dei neutrofili deve essere monitorata durante il trattamento con olaratumab e doxorubicina e deve essere somministrata una eventuale terapia di supporto, come antibiotici o G-CSF, secondo le linee guida locali. Per gli aggiustamenti di dosaggio correlati alla neutropenia, fare riferimento al paragrafo 4.2.

Eventi emorragici
I pazienti che assumono olaratumab e doxorubicina sono a rischio di eventi emorragici (vedere paragrafo 4.8). La conta piastrinica deve essere controllata prima della somministrazione di olaratumab nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo. I parametri della coagulazione devono essere monitorati nei pazienti con condizioni predisponenti al sanguinamento, come l'uso di anticoagulanti. In uno studio su olaratumab in associazione a doxorubicina liposomiale, si è verificato un caso di emorragia intracranica fatale in un paziente che aveva avuto una caduta durante il trattamento.

Pazienti pre-trattati con antracicline
Il rischio di tossicità cardiaca aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative di antracicline, compresa la doxorubicina. Non sono disponibli dati sull'associazione di olaratumab e doxorubicina nei pazienti pre-trattati con antracicline, compreso il pretrattamento con doxorubicina (vedere paragrafo 4.1)

Dieta povera di sodio
Questo medicinale contiene 22 md di sodio in ogni flaconcino da 19 ml e 57 mg di sodio in ogni flaconcino da 50 ml. Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta povera di sodio.

Tossicità cardiaca
La doxorubicina può causare cadiotossicità. Il rischio di tossicità aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative ed è più elevato nei soggetti con una storia di cardiomiopatia, irradiazione mediastinica o patologia cardiaca preesistente. Per minimizzare la cardiotossicità correlata alla doxorubicina, prima dell'inizio e durante tutto il trattamento, deve essere preso in considerazione e pianificato in tutti i pazienti l'utilizzo di misure cardio-protettive appropriate (misurazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra - LVEF con ecocardiogramma o scansione MUGA (*Multigated Acquisition Scan*), monitoraggio ECG e/o l'uso di medicinali cardioprotettivi).

Fare riferimento all'RCP della doxorubicina per le raccomandazioni sul monitoraggio cardiaco.

Nello studio clinico di fase 2, i pazienti in entrambi i gruppi di trattamento che avevano ricevuto 5 o più cicli di doxorubicina hanno ricevuto dexrazoxano prima di ogni somministrazione di doxorubicina

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dal ciclo 5 in poi per ridurre al minimo il rischio di cardiotossicità correlata a doxorubicina (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Compromissione epatica
Poiché la doxorubicina viene metabolizzata rapidamente ed eliminata prevalentemente per via biliare, la tossicità della doxorubicina è aumentata nei pazienti con compromissione epatica. Fare riferimento all'RCP della doxorubicina per l'appropriato monitoraggio della funzionalità epatica e per gli aggiustamenti di dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Olaratumab è un anticorpo monoclonale umano. In uno studio specifico di interazione farmacologica (DDI –*Drug-Drug Interaction*), nei pazienti non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra olaratumab e doxorubicina.

Non sono stati condotti altri studi formali di interazione tra olaratumab e medicinali comunemente usati nei pazienti affetti da tumore, compresi quelli con STM (*Sarcoma dei Tessuti Molli*) (ad es. antiemetici, analgesici, medicinali antidiarroici, contraccettivi orali, ecc.).

Poiché gli anticorpi monoclonali non sono metabolizzati dal citocromo P450 (CYP) o da altri enzimi che metabolizzano i farmaci, non si prevede che l'inibizione o l'induzione di questi enzimi da parte di medicinali co-somministrati possa influenzare la farmacocinetica di olaratumab. Viceversa, non si prevede che olaratumab possa influenzare la farmacocinetica di medicinali co-somministrati.

La somministrazione di vaccini vivi o vivi attenuati nei pazienti con compromissione del sistema immunitario dovuta a medicinali chemioterapici, compresa la doxorubicina, può dare origine a infezioni gravi o fatali. Nei pazienti che assumono olaratumab in associazione a doxorubicina deve essere evitata la vaccinazione con vaccini vivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne
Le donne in età fertile devono essere avvertite di non iniziare una gravidanza durante il trattamento con olaratumab e devono essere informate del potenziale pericolo per la gravidanza e per il feto. Le donne in età fertile devono utilizzare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose di olaratumab.

Gravidanza
I dati sull'uso di olaratumab nelle donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Uno studio di tossicità riproduttiva e dello sviluppo condotto con un anticorpo anti PDGFR-α murino nei topi ha mostrato malformazioni fetali e alterazioni scheletriche (vedere paragrafo 5.3).
Sulla base del suo meccanismo d'azione (vedere paragrafo 5.1), olaratumab può potenzialmente causare danni fetali. Olaratumab non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non stiano utilizzando misure contraccettive, a meno che il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento
Non è noto se olaratumab sia escreto nel latte materno. L'IgG umana è escreta nel latte umano, pertanto l'allattamento con latte materno non è raccomandato durante il trattamento con olaratumab e per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose.

Fertilità
Non ci sono dati sugli effetti di olaratumab sulla fertilità degli esseri umani.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Olaratumab altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A causa del frequente verificarsi di affaticamento, i pazienti devono essere avvertiti di avere cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Pazienti trattati con olaratumab nello studio di Fase 2.
Nel braccio olaratumab più doxorubicina, le reazioni avverse (ADRs - *Adverse Drug Reactions*) più gravi (di Grado ≥3) osservate sono state neutropenia (54,7 %) e dolore muscoloscheletrico (7,8 %).

Le ADRs più frequenti sono state nausea, dolore muscoloscheletrico, neutropenia e mucosite.

Le ADRs più frequentemente associate all'interruzione permanente del trattamento si sono manifestate in 3 pazienti (4,7%), di queste le più frequenti sono state le reazioni correlate all'infusione (3,1 %) e la mucosite (1,6 %).

Tossicità note riportate per la doxorubicina, osservate nel trattamento di associazione tra olaratumab e doxorubicina, comprendono affaticamento, anemia, trombocitopenia e alopecia. Fare riferimento all'RCP di doxorubicina per la descrizione completa di tutti gli eventi avversi associati al trattamento con doxorubicina.

Tabella delle reazioni avverse

Le ADRs che sono state riportate nei pazienti con sarcoma dei tessuti molli trattati con olaratumab in associazione a doxorubicina nello studio di Fase 2 sono elencate di seguito nella Tabella 2, in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, frequenza e grado di severità. La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza:
Molto comune (≥1/10)
Comune (≥1/100, <1/10)
Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Molto raro (<1/10.000)

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le ADRs sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 2: Reazioni avverse nei pazienti trattati con olaratumab più doxorubicina nel sarcoma dei tessuti molli durante la porzione di Fase 2 dello studio di Fase 1b/2

Classificazione per sistemi e organi	Reazione Avversa[a]	Frequenza complessiva	Frequenza Grado 3/4
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia	Molto comune	Molto comune
	Linfopenia	Molto comune	Comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune	Nessun caso riportato
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune	Comune
	Mucosite	Molto comune	Comune
	Nausea	Molto comune	Comune
	Vomito	Molto comune	Nessun caso riportato
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico[b]	Molto comune	Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni correlate all'infusione[c]	Molto comune	Comune

[a] Fare riferimento ai criteri NCI CTCAE (Versione 4.03) per ogni Grado di tossicità
[b] Dolore muscoloscheletrico include artralgia, dolore alla schiena, dolore osseo, dolore al fianco, dolore inguinale, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore muscoloscheletrico, mialgia, spasmi muscolari, dolore al collo e dolore alle estremità.
[c] Reazioni correlate all'infusione includono reazioni anafilattiche/shock anafilattico.

Descrizione di ADRs selezionate

Reazioni correlate all'infusione (IRRs)
IRRs sono state riportate nel 12,5% dei pazienti e si sono manifestate per lo più come brividi, febbre o dispnea. IRRs gravi, compreso un caso fatale (vedere paragrafo 4.4) sono state riportate nel 3,1% dei pazienti e si sono manifestate per lo più come dispnea, perdita di conoscenza ed ipotensione. Tutte le IRRs gravi sono avvenute durante o immediatamente dopo la prima somministrazione di olaratumab.

Neutropenia
Nello studio di fase 2, l'incidenza di neutropenia è stata del 59,4 % (tutti i Gradi) e del 54,7 % (Grado 3) nel braccio olaratumab più doxorubicina e del 38,5 % (tutti i Gradi) e 33,8 % (Grado 3) nel braccio doxorubicina in monoterapia. Il tasso di neutropenia febbrile è stato del 12,5 % nel braccio olaratumab più doxorubicina e del 13,8 % nel braccio doxorubicina. Per aggiustamenti di dosaggio, vedere paragrafo 4.2.

Dolore muscoloscheletrico
Nello studio di fase 2, l'incidenza di dolore muscoloscheletrico è stata del 64,1% (tutti i Gradi) e del 7,8% (Grado 3) nel braccio olaratumab più doxorubicina e del 24,6% (tutti i Gradi) e 1,5% (Grado 3) nel braccio doxorubicina. Nella maggioranza dei pazienti il dolore era correlato alla patologia tumorale sottostante o a metastasi o a condizioni preesistenti o concomitanti. La maggioranza di questi eventi si è manifestata nei primi 4 cicli. Il dolore può durare da pochi giorni fino a un massimo di 200 giorni. In alcuni pazienti c'è stata una recidiva del dolore. Il dolore non peggiorava nel tempo o durante la recidiva.

Tossicità cardiaca
Non è stata osservata una differenza clinicamente significativa in termini di cardiotossicità correlata alla doxorubicina fra i due bracci di trattamento dello studio. Il tasso di aritmia cardiaca è stato simile in entrambi i bracci (15,6 % nel braccio sperimentale e 15,4 % nel braccio di controllo). Il tasso di

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

alterata funzionalità cardiaca insorgente durante il trattamento è stato paragonabile tra i due bracci di trattamento (7,8% nel braccio sperimentale e del 6,2% nel braccio di controllo).

Eventi emorragici
Nello studio di fase 2, la frequenza di eventi emorragici considerati correlati ad ogni medicinale in studio è stata del 3,1% in entrambi i bracci. Tutti questi eventi sono stati di Grado 1/2 ed erano presenti diversi fattori confondenti. Tre eventi di Grado≥3, compreso uno fatale, sono stati riportati durante il programma di sviluppo clinico di olaratumab (vedere paragrafo 4.4).

Tossicità nei pazienti anziani
E' stata osservata una maggiore incidenza di eventi avversi di Grado≥3, di eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento e un tasso più alto di tossicità ematologica nella popolazione anziana rispetto all'intera popolazione dello studio (vedere paragrafo 4.2). I tassi di interruzione sono stati sovrapponibili tra i bracci di trattamento all'interno di tutti i gruppi di età.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V

4.9 Sovradosaggio

Non esiste esperienza di sovradosaggio con Lartruvo negli studi clinici condotti su esseri umani. Lartruvo è stato somministrato in uno studio di Fase 1 fino ad un dosaggio di 20 mg/kg nei giorni 1 e 8 di un ciclo di 21 giorni senza che sia stata individuata una dose massima tollerata. In caso di sovradosaggio, deve essere utilizzata una terapia di supporto. Non esiste un antidoto conosciuto per il sovradosaggio di Lartruvo.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC27

Meccanismo d'azione
Olaratumab è un antagonista del recettore-α del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR-α), espresso sulle cellule tumorali e stromali. Olaratumab è un anticorpo monoclonale selettivo, ricombinante, interamente umano, di tipo immunoglobulina G sottoclasse 1 (IgG1) che si lega specificamente al PDGFR-α, bloccando il legame di PDGF AA, -BB, e -CC e l'attivazione del recettore. Di conseguenza, olaratumab inibisce *in vitro* la via di segnale mediata dal PDGFR-α nelle cellule tumorali e stromali. Inoltre, *in vivo*, olaratumab ha dimostrato di alterare la via di segnale di PDGFR-α nelle cellule tumorali e di inibire la crescita tumorale.

Immunogenicità
Come con tutte le proteine ad azione terapeutica, esiste una potenziale immunogenicità.

Nel complesso, nei campioni degli studi clinici è emersa una bassa incidenza sia di anticorpi anti-farmaco sia di anticorpi neutralizzanti insorgenti durante il trattamento.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di olaratumab sono state valutate in uno studio multicentrico di Fase 1b/2 in pazienti non precedentemente trattati con antracicline affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata, confermato istologicamente o citologicamente, che non erano candidabili a trattamenti

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

curativi di tipo chirurgico o radioterapico. Pazienti con tumori stromali gastrointestinali (GIST) o con sarcoma di Kaposi non sono stati arruolati. La porzione di Fase 2 dello studio consisteva in uno studio randomizzato, in aperto, di olaratumab più doxorubicina versus la sola doxorubicina. Sono stati randomizzati un totale di 133 pazienti, dei quali 129 hanno ricevuto almeno una dose del trattamento previsto nello studio (64 nel braccio olaratumab più doxorubicina e 65 nel braccio doxorubicina). I pazienti erano affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata, confermato istologicamente o citologicamente, e dovevano avere un performance status secondo ECOG pari a 0-2. La randomizzazione è stata stratificata in base all'espressione del PDGFR-α (positivo versus negativo), al numero di linee di trattamento precedenti (0 versus 1 o più linee), al tipo istologico di tumore (leiomiosarcoma, sarcoma sinoviale, e altri) e al performance status secondo ECOG (0 o 1 versus 2).

I pazienti sono stati randomizzati con rapporto 1:1 nei due bracci olaratumab (15 mg/kg) il giorno 1 e il giorno 8 più doxorubicina (75 mg/m²) il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni fino a un massimo di 8 cicli, o nel braccio doxorubicina (75 mg/m2) il giorno 1 di ciascun ciclo di 21 giorni, anch'esso fino a un massimo di 8 cicli. Olaratumab e doxorubicina sono stati somministrati per infusione endovenosa. Per ridurre la potenziale cardiotossicità correlata a doxorubicina, dal 5° all'8° ciclo, a discrezione dello sperimentatore, in entrambi i bracci poteva essere somministrato dexrazoxano il giorno 1 di ogni ciclo (dosato con un rapporto 10:1 rispetto alla dose somministrata di doxorubicina). Tutti i pazienti che hanno ricevuto più di 4 cicli di doxorubicina hanno ricevuto dexrazoxano. I pazienti nel braccio olaratumab più doxorubicina potevano continuare a ricevere olaratumab in monoterapia fino a progressione di malattia, comparsa di tossicità inaccettabile o qualsiasi altro motivo che potesse portare all'interruzione del trattamento.

Le caratteristiche demografiche e basali erano abbastanza simili tra i bracci di trattamento nella porzione di fase 2 dello studio. L'età mediana dei pazienti era di 58 anni, con 42 pazienti di età ≥ 65 anni. L'86,4% dei pazienti erano Caucasici. In questo studio clinico erano rappresentati più di 25 sottotipi diversi di sarcoma dei tessuti molli, i più frequenti dei quali sono stati leiomiosarcoma (38,4%), sarcoma pleomorfo indifferenziato (18,1%) e liposarcoma (17,3%). Altri sottotipi erano scarsamente rappresentati. I pazienti avevano ricevuto precedentemente da 0 a 4 linee di trattamento per la malattia in fase avanzata ma non avevano mai ricevuto antracicline in precedenza. Il numero di pazienti che ha ricevuto una terapia sistemica post-studio è stato simile in entrambi i bracci. Dieci pazienti nel braccio olaratumab più doxorubicina e 5 pazienti nel braccio doxorubicina hanno ricevuto radioterapia da sola. Tre pazienti nel braccio olaratumab più doxorubicina ed 1 nel braccio doxorubicina hanno ricevuto chirurgia da sola. Due pazienti nel braccio olaratumab più doxorubicina e nessuno nel braccio doxorubicina hanno ricevuto entrambe radioterapia e terapia chirurgica dopo lo studio.

La dose mediana cumulativa di doxorubicina è stata di 487,6 mg/m^2 nel braccio olaratumab più doxorubicina e di 299,6 mg/m^2 nel braccio doxorubicina. La misura primaria di efficacia è stata la sopravvivenza libera da progressione (PFS) basata sulla valutazione dello sperimentatore. Le principali misure secondarie di efficacia sono state la sopravvivenza globale (OS) ed il tasso di risposta obiettiva (ORR) (vedere Tabella 3). Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario (PFS). Sulla base di un'analisi post-hoc indipendente in cieco, la PFS è stata di 8,2 mesi vs 4,4 mesi; HR = 0.670; p=0.1208. Nel braccio olaratumab più doxorubicina è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della OS in confronto al trattamento con doxorubicina nella popolazione totale dello studio. L'analisi principale è stata condotta nei due sottogruppi seguenti: leiomiosarcoma (LMS) e non-LMS (altri). L'analisi per sottogruppi della OS è mostrata nella figura 2. La differenza nel tasso di risposta obiettiva [risposta completa (CR) + risposta parziale (PR)] basata sulla valutazione dello sperimentatore non è stata statisticamente significativa (18,2 % vs 11,9% rispettivamente nei pazienti randomizzati a olaratumab più doxorubicina in confronto ai pazienti randomizzati a doxorubicina).

I risultati di efficacia sono mostrati nella Tabella 3 e nelle Figure 1 e 2.

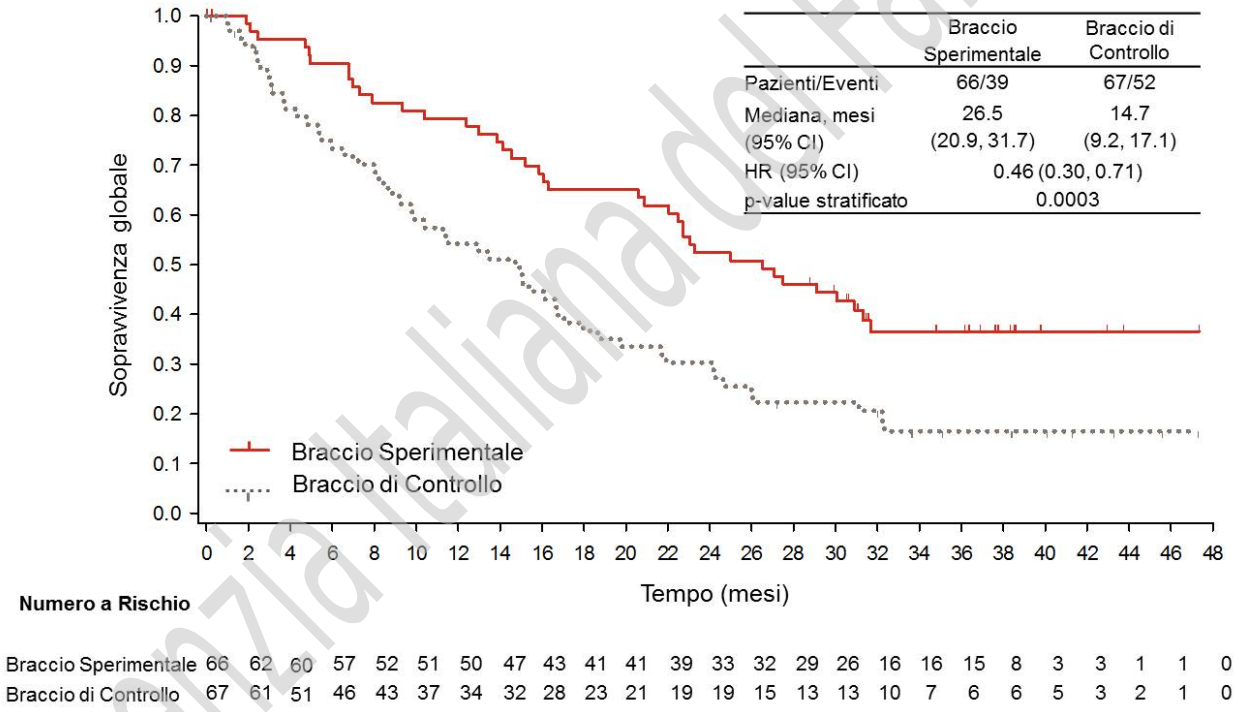
Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 3. Riassunto dei dati sulla sopravvivenza – Popolazione ITT (*Intention To Treat*)

	Lartruvo più doxorubicina (n=66)	**Doxorubicina (n=67)**
Sopravvivenza libera da progressione, mesi*		
Mediana (95% CI)	6,6 (4,1, 8,3)	4,1 (2,8, 5,4)
Hazard ratio (95% CI)	0,672 (0,442, 1,021)	
p-value	0,0615**	
Sopravvivenza globale, mesi		
Mediana (95% CI)	26,5 (20,9, 31,7)	14,7 (9,2, 17,1)
Hazard ratio (95% CI)	0,463 (0,301, 0,710)	
p-value	0,0003	

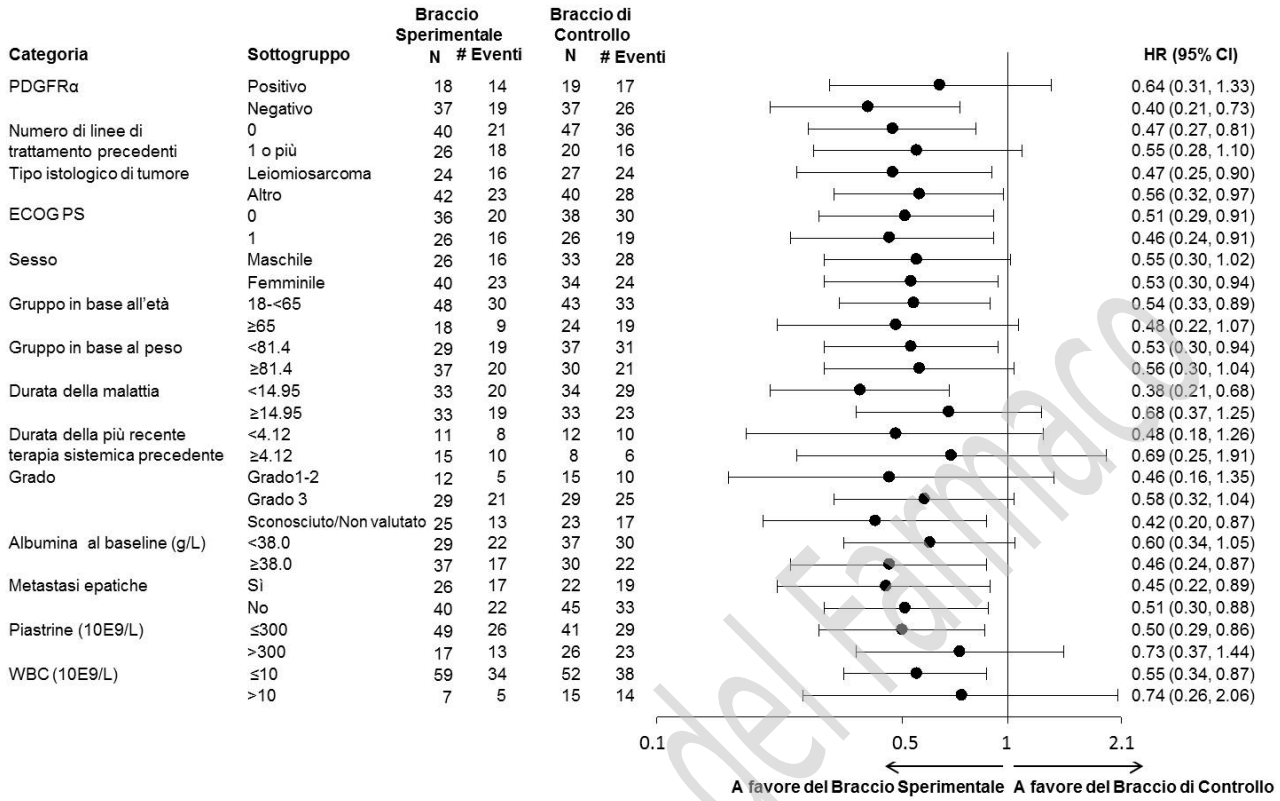
Abbreviazioni: CI = intervallo di confidenza
* Basata sulla valutazione da parte dello sperimentatore
** E'stato raggiunto il livello di significatività di 0,19 definito dal protocollo di Fase 2

Figura 1. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale di Lartruvo più doxorubicina versus doxorubicina



Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 2. Forest plot per l'analisi di sottogruppo della sopravvivenza globale (popolazione ITT)



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lartruvo in uno o più dei sottogruppi della popolazione pediatrica per il sarcoma dei tessuti molli (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.
L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Olaratumab viene somministrato solo come infusione endovenosa.

Distribuzione
Il volume medio (CV%) di distribuzione allo stato stazionario (Vss) di olaratumab è stato di 7,7 L (16 %), calcolato secondo un modello di farmacocinetica di popolazione (PopPK).

Eliminazione
Secondo un modello PopPK, la clearance media (CV%) di olaratumab è stata di 0,56 L/giorno (33 %). Questo corrisponde ad un'emivita terminale media di circa 11 giorni.

Popolazioni speciali
Sulla base di un'analisi PopPK, età, genere e razza non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sul profilo farmacocinetico (PK) di olaratumab. La clearance e il volume di distribuzione hanno avuto una correlazione positiva con il peso corporeo.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Compromissione renale
Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti della compromissione renale sulla farmacocinetica di olaratumab. In base ai risultati di un'analisi PopPK, non sono state osservate differenze clinicamente significative della clearance di olaratumab in pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina calcolata [CLcr] pari a 60-89 ml/min, n = 43) o moderata (CLcr 30-59 ml/min, n = 15), in confronto a pazienti con una funzionalità renale nella norma (CLcr ≥90 ml/min, n = 85). Non sono disponibili dati su pazienti con compromissione renale grave (CLcr 15-29 ml/min).

Compromissione epatica
Non sono stati condotti studi formali per valutare gli effetti della compromissione epatica sulla farmacocinetica di olaratumab. In base ai risultati di un'analisi PopPK, non sono state osservate differenze clinicamente significative della clearance di olaratumab in pazienti con insufficienza epatica lieve (bilirubina totale entro il limite superiore di normalità [ULN] e AST>ULN, o bilirubina totale > 1,0-1,5 volte ULN e qualsiasi livello di AST, n = 16), o moderata (bilirubina totale > 1,5-3,0 volte ULN, n = 1) in confronto a pazienti con una funzionalità epatica nella norma (bilirubina totale e AST ≤ ULN, n = 126). Non sono disponibili dati su pazienti con insufficienza epatica grave (bilirubina totale > 3,0 volte ULN e qualsiasi livello di AST).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute condotti su scimmie.

Non sono stati condotti studi su animali per testare la potenziale carcinogenicità, genotossicità o compromissione della fertilità da parte di olaratumab. La somministrazione di un anticorpo surrogato anti PDGFR-α murino alla dose di 50 e 150 mg/kg in femmine di topo gravide durante l'organogenesi ha provocato un aumento delle malformazioni (sviluppo anormale delle palpebre) e alterazioni scheletriche (sito di ossificazione fronto/parietale addizionale). Gli effetti fetali osservati nei topi che hanno ricevuto l'anticorpo surrogato si sono verificati a seguito di esposizioni inferiori all'esposizione AUC che si osserva alla dose massima raccomandata di olaratumab nell'essere umano di 15 mg/kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Glicina (E640)
Cloruro di sodio
L-Istidina monocloridrato monoidrato
L-Istidina
Polisorbato 20 (E432)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Olaratumab non deve essere somministrato o miscelato con soluzioni contenenti destrosio.

6.3 Periodo di validità

<u>Flaconcino chiuso</u>
2 anni

<u>Dopo diluizione</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo medicinale non contiene conservanti. Da un punto di vista microbiologico la soluzione preparata per la somministrazione deve essere utilizzata immediatamente. Se non utilizzata immediatamente, la soluzione preparata per la somministrazione deve essere conservata in frigorifero fino a un massimo di 24 ore fra 2°C e 8°C e fino a ulteriori 8 ore a temperatura ambiente (fino a 25°C), assumendo che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. I tempi di conservazione comprendono la durata dell'infusione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

19 ml di soluzione contenuti in un flaconcino (vetro Tipo I) con chiusura elastomerica cloro butilica, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.
50 ml di soluzione contenuti in un flaconcino (vetro Tipo I) con chiusura elastomerica cloro butilica, un sigillo in alluminio ed un cappuccio in polipropilene.

Confezione da 1 flaconcino da 19 ml.
Confezione da 2 flaconcini da 19 ml.
Confezione da 1 flaconcino da 50 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione per infusione deve essere preparata usando una tecnica asettica per assicurare la sterilità della soluzione preparata.

Ogni flaconcino è solo monouso. Non agitare il flaconcino. Prima della somministrazione, il contenuto dei flaconcini deve essere controllato per la presenza di particolato e segni di un'alterazione del colore (il concentrato per soluzione per infusione deve apparire da chiaro a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo, senza la presenza di particelle visibili). Se viene identificata la presenza di particelle o di un'alterazione del colore, gettare via il flaconcino.
La dose e il volume di olaratumab necessari per preparare la soluzione per infusione devono essere calcolati. I flaconcini contengono 190 mg o 500 mg come soluzione di olaratumab da 10 mg/ml. Usare come diluente solo cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile.

<u>In caso di utilizzo di contenitori per infusione endovenosa preriempiti</u>
In base al volume calcolato di olaratumab, il volume corrispondente di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile deve essere tolto dal contenitore per infusione endovenosa preriempito da 250 ml. Il volume calcolato di olaratumab deve essere trasferito asetticamente nel contenitore per infusione endovenosa. Il volume totale finale nel contenitore deve essere pari a 250 ml. Il contenitore deve essere delicatamente capovolto per assicurare una adeguata miscelazione. NON CONGELARE O AGITARE la soluzione per infusione.

<u>In caso di utilizzo di contenitori per infusione endovenosa vuoti</u>
Il volume calcolato di olaratumab deve essere trasferito asetticamente in un contenitore per infusione endovenosa vuoto. Una quantità sufficiente di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile deve essere aggiunta al contenitore per rendere il volume totale pari a 250 ml. Il contenitore deve essere capovolto delicatamente per assicurare una adeguata miscelazione. NON CONGELARE O AGITARE la soluzione per infusione.

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Somministrare a mezzo pompa per infusione. Deve essere utilizzata una linea di infusione separata e, al termine dell'infusione, la linea deve essere lavata con cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione iniettabile.
Qualsiasi porzione non utilizzata di olaratumab rimasta nel flaconcino deve essere gettata via, in quanto il medicinale non contiene conservanti antimicrobici.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1143/001-003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 Novembre 2016
Data dell'ultimo rinnovo: 21 Settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)
ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Stati Uniti

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti
Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
Alcobendas
28108 Madrid
Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Non applicabile.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	**Tempistica**
Per confermare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza di olaratumab nel trattamento dei pazienti con sarcoma dei tessuti molli (STM) in fase avanzata, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve sottomettere il report dello studio clinico di fase III JGDJ che confronta doxorubicina più olaratumab versus doxorubicina in pazienti con STM in fase avanzata o metastatico (includendo i dati esploratori sui biomarcatori).	31 Gennaio 2020

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 02/02/2018

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).