

Приложение
Научни заключения

Научни заключения

Lartruvo получава разрешение за употреба под условие съгласно член 14, параграф 7 от Регламент (ЕО) № 726/2004, валидно в Европейски съюз, на 9 ноември 2016 г. Терапевтичното показание на Lartruvo е:

„ в комбинация с доксорубицин, за лечение на възрастни пациенти с авансирал сарком на меките тъкани, които не подлежат на радикално лечение чрез операция или лъчетерапия и преди това не са лекувани с доксорубицин“.

Lartruvo е разрешен за употреба въз основа на едно отворено, рандомизирано, фаза 1b/2 клинично изпитване, в което са включени нелекувани с доксорубицин пациенти с авансирал сарком на меките тъкани, които не подлежат на лечение чрез операция и лъчелечение (проучване JGDG). В това изпитване лечението с оларатумаб в комбинация с доксорубицин води до подобряване на преживяемостта без прогресия (PFS) (8,2 спрямо 4,4 месеца според независима оценка; 6,6 спрямо 4,1 месеца, коефициент на риск (HR) 0,672 [95 % ДИ: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$ според оценката на изследователя) и на общата преживяемост (OS) (26,5 месеца спрямо 14,7 месеца, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

За да се потвърди ефикасността и безопасността на оларатумаб, от притежателя на разрешението за употреба е поискано до януари 2020 г. да представи като специфично задължение доклада за клиничното проучване — фаза III, рандомизирано, двойно сляпо, потвърждаващо проучване, сравняващо доксорубицин плюс оларатумаб спрямо доксорубицин при пациенти с авансирал или метастатичен сарком на меките тъкани (проучване I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), включително проучвателни данни за биомаркери.

През януари 2019 г. притежателят на разрешението за употреба съобщи на Европейската агенция по лекарствата предварителни резултати на високо ниво от проучването JGDJ. Общо 509 пациенти са рандомизирани за лечение с Lartruvo + доксорубицин (последвано от монотерапия с Lartruvo до прогресия) или с плацебо + доксорубицин (последвано от монотерапия с плацебо до прогресия).

Проучването поражда опасения за липса на ефикасност, тъй като не отговаря на основната цел за удължаване на преживяемостта в цялата популация или в субпопулацията с лейомиосарком. Освен това няма клинична полза в ключовите вторични крайни точки на ефикасност.

На 25 януари 2019 г. Европейската комисия (ЕК) задейства процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от CHMP да оцени горепосочените опасения и тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на Lartruvo. ЕК поиска от CHMP да даде становище дали разрешението за употреба на този продукт следва да бъде запазено, променено, спряно или отменено.

Цялостно обобщение на научната оценка

Благоприятни ефекти

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) е рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано, фаза 3 изпитване на оларатумаб плюс доксорубицин спрямо плацебо плюс доксорубицин при пациенти с локално авансирал или метастатичен сарком на меките тъкани. То е разработено с цел да потвърди ползата от OS, която преди това е демонстрирана в по-малкото фаза 1b/2 проучване JGDG. Последното показва неочаквано увеличение на преживяемостта при пациенти с авансирал/метастатичен STS, изследвани в Съединените щати. Въпреки че първичната крайна точка на това проучване (PFS) не разкрива явно забавяне на прогресията на тумора в експерименталната група, по-дългата преживяемост, свързана с комбинираното лечение с оларатумаб, подкрепя издаването на разрешение за употреба под условие. След това е поискано

като специфично задължение проучването ANNOUNCE (JGDJ) да потвърди ефикасността и безопасността на оларатумаб в същата популация, за която понастоящем е показан Lartruvo.

Общо 509 възрастни пациенти с авансирал или метастатичен сарком на меките тъкани, които не подлежат на радикално лечение чрез операция или лъчетерапия (от които 234 са с лейомиосарком, LMS), са рандомизирани в съотношение 1:1, стратифицирани по брой предходни системни терапии за авансирало/метастатично заболяване, хистологичен вид на тумора и PS по ECOG в изследваната група (n=258; LMS n=119) на оларатумаб плюс доксорубицин или контролната група (n=251; LMS n=114) на плацебо плюс доксорубицин. Доксорубицин се прилага максимум 8 цикъла на всеки 3 седмици заедно с оларатумаб/плацебо, които продължават да се прилагат след 8 цикъла до PD, неприемлива токсичност, смърт или други критерии за оттегляне. В сравнение с препоръчителната дозировка на оларатумаб (15 mg/kg в дни 1 и 8 на всеки 3-седмичен цикъл) се използва цикъл на натоварване от 20 mg/kg в ден 1 и ден 8 от цикъл 1, за да се сведе до минимум броят на пациентите, изложени на субтерапевтични серумни нива на оларатумаб без увеличен риск от токсичност, въз основа на ФК и съгласуван анализ на контролните случаи по резултати от квадранти на експозиция. На изходно ниво основните характеристики на пациентите и заболяването изглеждат като цяло добре балансирани.

Първичната крайна точка за това проучване е OS в ИТТ популацията и в популацията с LMS. В ИТТ популацията средната OS е 20,37 месеца в изследваната група и 19,75 месеца в контролната група (HR=1,047 [95 % ДИ: 0,841, 1,303]; p=0,69), а кривите на KM за OS напълно се припокриват, което показва, че добавянето на Lartruvo към доксорубицин не е оказало благоприятен ефект върху OS. Освен това анализите на OS показват, че в повечето подгрупи оценките на HR варират от 0,9 до 1,1 в съответствие с общите резултати за OS. Не се наблюдава разлика в OS в популацията с LMS.

Налице е значителна разлика в PFS в ИТТ популацията въз основа на оценката на изследователя, но в полза на контролната група. Средната PFS е 5,42 месеца в изследваната група и 6,77 месеца в контролната група (HR=1,231 [95 % ДИ: 1,009, 1,502]; p=0,042). Не се установява значителна разлика в PFS между групите на лечение в популацията с LMS.

Не се наблюдава статистически значима разлика в ORR или DCR в ИТТ популацията между изследваната група и контролната група, като и двете стойности са в полза на контролната група. В популацията с LMS ORR е в полза на контролната група (няма статистическа значимост), а DCR постига статистическа значимост в полза на контролната група.

Не се наблюдава разлика в някоя от другите вторични крайни точки, анализирани в ИТТ популацията. Анализите на проучването ANNOUNCE показват, че статусът на PDGFR- α няма прогнозна роля за повлияването от оларатумаб по отношение на OS или PFS и че PDGFR- α е лош прогнозен фактор, което е в съответствие с данните от литературата. По отношение на PDGFR- β не се открива значима връзка между статуса на PDGFR- β и повлияването от оларатумаб по отношение на OS или PFS. PDGFR- β изглежда не играе явна прогнозна роля за STS.

Неблагоприятни ефекти

Резултатите от проучването ANNOUNCE потвърждават профила на безопасност, наблюдаван в предходното проучване фаза II.

Честотата на TEAE като цяло е сходна и в двете групи на лечение (98,1 % спрямо 99,2 %). Гадене, неутропения и умора са най-често съобщаваните TEAE. Случаите на хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения, анемия и фебрилна неутропения) и стомашно-чревна токсичност (гадене, повръщане и диария) са балансирани между групите на лечение. Освен това случаите на (консолидирана) мускулно-скелетна болка са сходни между 2-те групи на лечение.

Свързани с инфузията реакции, сърдечна аритмия и сърдечна дисфункция се считат за събития от специален интерес за оларатумаб. Процентът на потенциалните незабавни (т.е. възникващи в деня на инфузията реакции на свръхчувствителност) е по-висок в изследваната група за всички степени на събития (11,7 % спрямо 7,2 %) и събития със степен ≥ 3 (2,3 % спрямо 0,8 %), но не се съобщава за летални събития. Като цяло 6-ма пациенти в изследваната спрямо нито един в контролната група изпитаха анафилактична реакция. Всички анафилактични реакции се появяват по време на първата инфузия на оларатумаб. Незабавни неанафилактични реакции се съобщават при 9,3 % от пациентите и са със степен на тежест 1/2.

В изследваната група се съобщава по-често за събития на сърдечна аритмия (12,8 % спрямо 9,6 % за всяка степен; степен ≥ 3 2,7 % спрямо 0,8 %).

Честотата на всички степени на събития в категорията на AESI, свързани със сърдечна дисфункция, е 18,3 % в изследваната група и 13,7 % в контролната група, като преобладаващата част от тях са периферен едем (13,2 спрямо 9,2 %) и едем (1,2 % спрямо 0 %). Когато се изключва случай на едем, който не е свързан с АЕ, предполагащо сърдечна дисфункция или значително намаляване на функцията на лявата камера, действителната честота на случаите на сърдечна дисфункция е 9,3 % в изследваната група и 6,8 % в контролната група. Тази стойност обаче продължава да е по-висока в изследваната група.

В изследваната група възниква и малко по-голям брой SAE (38,9 % спрямо 34,9 %), отколкото в контролната група. Фебрилна неутропения е най-често възникващото SAE, със сходна честота и в двете групи (12,8 % спрямо 13,3 %). Липсват данни за АЕ, коригирани по експозиция. Също така липсват данни за токсичността, наблюдавана при участници в изследваната група, когато се лекуват с поддържаща доза оларатумаб.

Честотата на пациентите с TEAE, която води до прекъсване на лечението, е подобна и в двете групи (4,3 % спрямо 4,4 %).

Общо 170 (66,1 %) от пациентите в изследваната група спрямо 158 (63,5 %) от тези в контролната група са починали, като смъртните случаи предимно се приписват на проучваното заболяване (63,4 % спрямо 61 %). Смъртните случаи вследствие на нежелани събития са като цяло сходни и в двете групи (7 [2,7 %] спрямо 6 [2,4 %]). Смъртните случаи, дължащи се на АЕ по време на терапия или в рамките на 30 дни след последната доза от изпитваното лекарство, са 5 (1,9 %) спрямо 3 (1,2 %) (в изследваната група: белодробен емболизъм при 2-ма участници и по един случай на остра респираторна недостатъчност и аспирация и пневмония; в контролната група: по един случай на мозъчносъдов инцидент, исхемичен инсулт и сепсис). От тях 2 TEAE, водещи до смърт, се считат за свързани с изпитваното лечение в изследваната група (пневмония и аспирация) спрямо нито едно в контролната група.

Анализът на безопасността по възрастова категория (< 65 спрямо ≥ 65 години) показва по-висока токсичност при по-възрастните участници, въпреки че такава възниква еднакво и в двете групи.

Отбелязва се различната експозиция на доксорубицин между изследваната група и контролната група. Според протокола трябва да се прилага доксорубицин 75 mg/m² (след оларатумаб или плацебо) в ден 1 на циклите от 1 до 8 (всеки с продължителност 3 седмици). Средната продължителност на лечението с доксорубицин обаче е съответно 18 седмици и 23 седмици за изследваната и контролната група. Медианата на приложените цикли е по-висока в контролната група (6 спрямо 7), а медианата на кумулативна доза на площ телесна повърхност (mg/m²) също е по-висока в контролната група (409 спрямо 483). Тези данни изглеждат предполагат различна, в зависимост от групата, поносимост към доксорубицин, която изглежда се различава от

наблюдаваната в предходното фаза II изпитване, в което експозицията на доксорубицин е по-висока при пациентите в изследваната група в сравнение с контролната група (7 спрямо 4).

Оценка и обсъждане на съотношението полза/риск

В обобщение на горното, в проучването ANNOUNCE не се наблюдава полза от добавянето на Lartruvo към доксорубицин при пациенти с авансирал STS.

Размерът на извадката, провеждането на проучването, крайните точки, статистическите методи или рандомизацията изглежда не обясняват несъответствието между ANNOUNCE и проучването фаза II JGDG. Разпределението на пациентите в изпитването ANNOUNCE не показва големи разлики между групите в причините за прекъсване на лечението. Характеристиките на изходно ниво изглеждат равномерно балансирани както по отношение на хистологията, така и на заболяването при рандомизацията.

Всички анализи на чувствителността, проведени в проучването ANNOUNCE, както в ИТТ популацията, така и в групата с LMS, са насочени в една и съща посока (липса на благоприятен ефект от оларатумаб). Кривите на Kaplan-Meier за OS се припокриват. Анализите на подгрупата не откриват никаква подгрупа, която да е от интерес и от която може да има известна полза. Дори лечението след прекъсване е балансирано. Единствената значителна разлика, установена в PFS, е в ИТТ популацията, но тя е в полза на контролната група. Нито проучвателният анализ на експресията на PDGFR- α , нито имуногенността изглежда обясняват липсата на полза.

От проучването ANNOUNCE не възникват нови опасения за безопасността.

Изглежда, че няма отделна причина, която да обяснява несъответствието в резултатите между проучванията фаза II JGDG и фаза III ANNOUNCE. Като потвърждаващо изпитване ANNOUNCE е разработено специално с цел да покаже разликите в OS. Силата на доказателствата от проучването фаза III ANNOUNCE неизбежно е по-висока поради по-големия брой пациенти и заслепения дизайн без кръстосване. Хетерогенността също може да играе роля в двете проучвания. STS е заболяване, което обхваща широк спектър от различни хистологии на тумори, някои от тях с различни прогнози и специфични лечения. Приема се, че различната честота на различните хистологии между двете проучвания може да оказва въздействие върху наблюдаваното различие на ефикасността.

Като цяло резултатите от проучването ANNOUNCE са добре развити и надеждни, за да се направи заключението, че проучването показва липса на терапевтична ефикасност, свързана с лечението с оларатумаб за разрешеното показание. Въпреки че не възникват нови опасения за безопасността от проучването ANNOUNCE, всички опасения за безопасността, свързани с оларатумаб, правят съотношението полза/риск за Lartruvo отрицателно с оглед на липсата на терапевтична ефикасност, наблюдавана в проучването. Следователно, тъй като проучването ANNOUNCE е наложено като специфично задължение за потвърждаване на ефикасността и безопасността на оларатумаб за разрешеното показание, разрешението за употреба под условие за Lartruvo следва да бъде отменено.

Становище на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът разгледа процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Lartruvo.
- Комитетът разгледа резултатите от проучването ANNOUNCE (JGDJ), което се проведе за изпълнение на специфичното задължение за потвърждаване на благоприятно съотношение полза/риск за разрешението за употреба под условие за Lartruvo, в съответствие с член 14, буква а) от Регламент (ЕО) № 726/2004.

- Комитетът отбелязва, че не се наблюдава полза от добавянето на Lartruvo към доксорубицин при лечението на пациенти с авансирал сарком на меките тъкани в сравнение с доксорубицин самостоятелно.
- В резултат на това Комитетът стига до заключението, че Lartruvo няма терапевтична ефикасност и че съотношението полза/риск на Lartruvo не е благоприятно.

Поради това, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО, Комитетът препоръчва да се отмени разрешението за употреба на Lartruvo.