

Bilag

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 9. november 2016 fik Lartruvo en betinget markedsføringstilladelse med gyldighed i hele EU, jf. artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004. Den terapeutiske indikation for Lartruvo er som følger:

"Lartruvo i kombination med doxorubicin er indiceret til behandling af voksne patienter med avanceret bløddelssarkom, som ikke er egnede til kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling, og som ikke tidligere er blevet behandlet med doxorubicin."

Lartruvo blev godkendt på grundlag af et åbent, randomiseret, klinisk fase 1b/2-studie af doxorubicin-naive patienter med fremskredent bløddelssarkom, der ikke var modtagelige over for behandling med kirurgi og stråleterapi (studie JGDG). I dette studie gav behandling med olaratumab i kombination med doxorubicin en forbedring af den progressionsfrie overlevelse (PFS) (8,2 vs. 4,4 måneder iht. en uafhængig vurdering; 6,6 vs. 4,1 måneder, hazard ratio (HR) 0,672 [95 %-KI: 0,442-1,021], $p = 0,0615$ iht. investigators vurdering) og af den samlede overlevelse (OS) (26,5 måneder vs. 14,7 måneder, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

For at bekræfte virkningen og sikkerheden ved olaratumab var indehaveren af markedsføringstilladelsen specifikt forpligtet til senest i januar 2020 at indsende den kliniske studierapport fra et randomiseret, dobbeltblindet fase III-bekræftelsesstudie til sammenligning af doxorubicin plus olaratumab versus doxorubicin hos patienter med fremskredent eller metastatisk bløddelssarkom (studie 15B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), herunder eksplorative biomarkørdata.

I januar 2019 fremsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen de foreløbige højniveauresultater fra JGDJ-studiet til Det Europæiske Lægemiddelagentur. I alt 509 patienter var randomiseret til behandling med enten Lartruvo + doxorubicin (efterfulgt af Lartruvo alene indtil progression) eller placebo + doxorubicin (efterfulgt af placebo alene indtil progression).

Studiet gav anledning til bekymring på grund af manglende effekt, idet det ikke opfyldte det primære formål, der var at forlænge overlevelsen hos den samlede population eller i leiomyosarkomdelpopulationen. Derudover sås der ingen klinisk gavn, hvad angår de centrale sekundære endepunkter.

Den 25. januar 2019 indledte Europa-Kommissionen en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og bad CHMP om at vurdere ovenstående problemstillinger og disses betydning for benefit/risk-forholdet for Lartruvo. Kommissionen anmodede CHMP om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for dette produkt bør bevares, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Gavnlig virkninger

ANNOUNCE (15B-MC-JGDJ) er et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase 3-studie til undersøgelse af olaratumab plus doxorubicin versus placebo plus doxorubicin hos patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk bløddelssarkom. Det var designet til at bekræfte den fordel, hvad angår samlet overlevelse, der tidligere er vist i det mindre fase 1b/2-studie JGDG. Sidstnævnte studie viste en uventet overlevelsesholdelse hos patienter med fremskredent/metastatisk bløddelssarkom, der var rekrutteret i USA. Selvom studiets primære endepunkt (progressionsfri overlevelse) ikke viste en tydelig forsinkelse i tumorprogression i den eksperimentelle gruppe, understøttede den længere overlevelse ved olaratumab-kombinationsbehandling udstedelsen af en betinget markedsføringstilladelse. Derefter blev der stillet specifikt krav om gennemførelse af ANNOUNCE (JGDJ)-studiet for at bekræfte virkningen og sikkerheden ved olaratumab i den population, som Lartruvo aktuelt er indiceret til.

I alt 509 voksne patienter med fremskredent eller metastatisk bløddelssarkom, der ikke var modtagelige over for kurativ behandling i form af kirurgi eller stråleterapi (234 af patienterne havde leiomyosarkom (LMS)), blev randomiseret i forholdet 1:1 — og stratificeret ud fra antallet af tidligere systemiske behandlinger for fremskreden/metastatisk sygdom, histologisk tumortype og ECOG-performancestatus — til den eksperimentelle gruppe (n = 258; LMS n = 119) med olaratumab plus doxorubicin eller til kontrolgruppen (n = 251; LMS n = 114) med placebo plus doxorubicin. Doxorubicin blev administreret i maksimalt 8 serier hver 3. uge parallelt med olaratumab/placebo, der blev fortsat efter 8 serier indtil sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet, død eller andre seponeringskriterier. Sammenholdt med den aktuelt anbefalede dosering af olaratumab (15 mg/kg på dag 1 og 8 i hver 3-ugers serie) blev der anvendt en støddosis på 20 mg/kg på dag 1 og 8 i serie 1 for at minimere antallet af patienter, der blev eksponeret for subterapeutiske olaratumab-serumniveauer, uden øget risiko for toksicitet, baseret på farmakokinetik og matchet case-kontrolanalyse ud fra eksponeringsrelaterede kvartilresultater. Patient- og sygdomskaraktistika ved baseline syntes generelt at være i god balance.

Studiets primære endepunkt var den samlede overlevelse i ITT-populationen og i LMS-populationen. I ITT-populationen var den mediane samlede overlevelse 20,37 måneder i den eksperimentelle gruppe og 19,75 måneder i kontrolgruppen (HR = 1,047 [95 %-KI: 0,841-1,303]; p = 0,69), og KM-kurverne for samlet overlevelse var fuldstændigt overlappende, hvilket tyder på, at tilføjelsen af Lartruvo til doxorubicin ikke havde nogen gavnlige effekt på den samlede overlevelse. Yderligere analyser af den samlede overlevelse viste, at HR-estimerne i de fleste delgrupper lå på 0,9-1,1, hvilket er konsistent med de overordnede resultater for samlet overlevelse. Der sås heller ingen forskel i samlet overlevelse i LMS-populationen.

Der sås en signifikant forskel i progressionsfri overlevelse i ITT-populationen i henhold til investigators vurdering, men det var i kontrolgruppens favør. Den mediane progressionsfri overlevelse var 5,42 måneder i den eksperimentelle gruppe og 6,77 måneder i kontrolgruppen (HR = 1,231 [95 %-KI: 1,009-1,502]; p = 0,042). Der sås ingen signifikant forskel i progressionsfri overlevelse mellem behandlingsgrupperne i LMS-populationen.

Der sås ingen statistisk signifikant forskel i objektiv responsrate eller sygdomskontrolrate i ITT-populationen mellem den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen, og begge rater var i kontrolgruppens favør. I LMS-populationen var den objektive responsrate i kontrolgruppens favør (ingen statistisk signifikans), og sygdomskontrolraten var i kontrolgruppens favør (statistisk signifikant).

Der sås ingen forskel for nogen af de andre sekundære endepunkter, der blev analyseret i ITT-populationen. Analyserne i ANNOUNCE-studiet viste, at PDGFR- α -status ikke havde nogen prædiktiv rolle for responset på olaratumab, hvad angår samlet overlevelse eller progressionsfri overlevelse, og at PDGFR- α -status udgjorde en ringe prognostisk faktor, hvilket er konsistent med litteraturens data. Med hensyn til PDGFR- β sås der ingen signifikant sammenhæng mellem PDGFR- β -status og responset på olaratumab, hvad angår samlet overlevelse eller progressionsfri overlevelse. PDGFR- β -status så heller ikke ud til at have en tydelig prognostisk rolle ved bløddelssarkom.

Ugunstige virkninger

Resultaterne af ANNOUNCE-studiet bekræftede sikkerhedsprofilen fra det tidligere fase II-studie.

Forekomsten af behandlingsrelaterede uønskede hændelser var generelt sammenlignelige i de to behandlingsgrupper (98,1 % vs. 99,2 %). Kvalme, neutropeni og træthed var de hyppigst indberettede behandlingsrelaterede uønskede hændelser. Forekomsten af hæmatologiske toksiciteter (neutropeni, trombocytopeni, anæmi og febril neutropeni) og gastrointestinale toksiciteter (kvalme, opkastning og

diarré) var balanceret mellem behandlingsgrupperne. Desuden var forekomsten af (konsoliderede) smerter i bevægeapparatet sammenlignede i de 2 behandlingsgrupper.

Infusionsrelaterede reaktioner, hjertearytmier og hjertedysfunktion anses for at være hændelser af særlig interesse for olaratumab. Forekomsten af potentielle umiddelbare overfølsomhedsreaktioner (dvs. som opstår på infusionsdagen) var højere i den eksperimentelle gruppe for hændelser af alle grader (11,7 % vs. 7,2 %) og hændelser af grad ≥ 3 (2,3 % vs. 0,8 %), men der sås ingen hændelser med dødelig udgang. I alt 6 patienter i den eksperimentelle gruppe udviklede en anafylaktisk reaktion vs. ingen i kontrolgruppen. Alle de anafylaktiske reaktioner opstod under den første olaratumab-infusion. Der blev rapporteret om umiddelbare ikkeanafylaktiske reaktioner (grad 1/2) hos 9,3 % af patienterne.

Der blev oftere rapporteret om hjertearytmier i den eksperimentelle gruppe (alle grader: 12,8 % vs. 9,6 %; grad ≥ 3 : 2,7 % vs. 0,8 %).

Forekomsten af hændelser af alle grader i kategorien af hændelser af særlig interesse var 18,3 % i den eksperimentelle gruppe og 13,7 % i kontrolgruppen, idet der i de fleste tilfælde var tale om perifert ødem (13,2 vs. 9,2 %) og ødem (1,2 % vs. 0 %). Når der ses bort fra ødemer, der ikke var forbundet med en bivirkning relateret til hjertedysfunktion eller signifikant nedsat funktion i venstre ventrikel, var den faktiske forekomst af hjertedysfunktion 9,3 % i den eksperimentelle gruppe og 6,8 % i kontrolgruppen. Forekomsten er imidlertid højere i den eksperimentelle gruppe.

Der sås lidt flere alvorlige uønskede hændelser i den eksperimentelle gruppe end i kontrolgruppen (38,9 % vs. 34,9 %). Febril neutropeni var den hyppigst forekommende alvorlige uønskede hændelse; hyppigheden var sammenlignelig i de to grupper (12,8 % vs. 13,3 %). Der foreligger ingen data om uønskede hændelser justeret i forhold til eksponering. Der foreligger heller ingen data vedrørende toksicitet hos patienter i den eksperimentelle gruppe ved vedligeholdelsesbehandling med olaratumab.

Forekomsten af behandlingsrelaterede uønskede hændelser, der førte til seponering, var næsten den samme i de to grupper (4,3 % vs. 4,4 %).

I alt 170 (66,1 %) vs. 158 (63,5 %) patienter døde i henholdsvis den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen, fortrinsvis som følge af deres sygdom (63,4 % vs. 61 %). Forekomsten af dødsfald, der skyldtes uønskede hændelser, var omtrent den samme i de to grupper (7 [2,7 %] vs. 6 [2,4 %]). Forekomsten af dødsfald, der skyldes uønskede hændelser i forbindelse med behandling, eller som indtraf inden for 30 dage efter den sidste dosis forsøgslægemiddel, var 5 (1,9 %) vs. 3 (1,2 %) (den eksperimentelle gruppe: lungeemboli hos 2 patienter og akut respirationssvigt, aspiration og pneumoni hos én patient hver; kontrolgruppen: cerebrovaskulær hændelse, iskæmisk slagtilfælde og sepsis, hver hos én patient). 2 af de behandlingsrelaterede uønskede hændelser, der havde dødelig udgang, ansås for at være forbundet med forsøgslægemidlet i den eksperimentelle gruppe (pneumoni og aspiration) vs. ingen i kontrolgruppen.

Sikkerhedsanalyse pr. alderskategori (< 65 vs. ≥ 65 år) viste højere toksicitet hos ældre patienter, om end dette sås i samme omfang i de to grupper.

De forskellige eksponeringer for doxorubicin mellem den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen blev bemærket. I henhold til protokollen skulle doxorubicin 75 mg/m² administreres (efter olaratumab eller placebo) på dag 1 i serie 1-8 (a hver 3 uger). Imidlertid var den mediane varighed af doxorubicin-behandlingen i den eksperimentelle gruppe og kontrolgruppen på hhv. 18 og 23 uger. Det mediane antal gennemførte serier var højere i kontrolgruppen (6 vs. 7), og den mediane kumulative dosis pr. legemsoverflade (mg/m²) var også højere i kontrolgruppen (409 vs. 483). Disse data synes at pege på forskellig tolerabilitet over for doxorubicin alt efter gruppe; tolerabiliteten ser ikke ud til at være den samme som i det tidligere fase II-studie, hvor eksponeringen for doxorubicin var højere hos patienter i den eksperimentelle gruppe end i kontrolgruppen (7 vs. 4).

Vurdering af benefit/risk-forholdet og diskussion

Overordnet set sås der ingen fordel ved tilføjelse af Lartruvo til doxorubicin hos patienter med fremskredent bløddelssarkom i ANNOUNCE-studiet.

Populationsstørrelsen, studiegennemførelsen, endepunkterne, de statistiske metoder eller randomiseringen ser ikke ud til at kunne forklare diskrepansen mellem ANNOUNCE-studiet og fase II-studiet JGDG. Patientfordelingen i ANNOUNCE-studiet peger ikke på større forskelle mellem grupperne, hvad angår grundene til seponering. Baselinekarakteristikaene synes at være ligeligt fordelt, både med hensyn til histologi og sygdom ved randomisering.

Alle følsomhedsanalyserne i ANNOUNCE-studiet peger i samme retning, både i ITT-populationen og LMS-gruppen (ingen gavnlig effekt af olaratumab). Kaplan-Meier-kurverne for samlet overlevelse er overlappende. Delgruppeanalyserne viser ingen delgruppe af interesse, hvor der kunne være en fordel. Selv behandlingen efter seponering er balanceret. Den eneste signifikante forskel i progressionsfri overlevelse, der blev konstateret, sås i ITT-populationen, men i kontrolgruppens favør. Hverken den eksplorative analyse af PDGFR- α -ekspression eller immunogenicitet synes at kunne forklare den manglende gavnlige effekt.

ANNOUNCE-studiet gav ikke anledning til nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder.

Der synes ikke at være en enkeltstående årsag, der kan forklare resultatdiskrepansen mellem fase II-studiet JGDG og fase III-studiet ANNOUNCE. Som bekræftelsesstudie var ANNOUNCE specifikt designet til at påvise forskelle i samlet overlevelse. Styrken af evidensen i fase III-studiet ANNOUNCE er i sagens natur højere som følge af et større antal patienter og det blindede design uden overkrydsning. Heterogeniteten kan også spille en rolle i de to studier. Bløddelssarkom er en sygdom med mange varierende tumorhistologier, der har forskellige prognoser og kræver specifik behandling. Det er plausibelt, at forskellig forekomst af en række histologier mellem de to studier kan have haft betydning for den observerede forskel i effekt.

Samlet set er resultaterne af ANNOUNCE-studiet modne og robuste, så det kan konkluderes, at studiet påviser manglende terapeutisk effekt ved olaratumab-behandling i den godkendte indikation. Selvom ANNOUNCE-studiet ikke gav anledning til nye sikkerhedsmæssige betænkeligheder, betyder eventuelle sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved olaratumab, at benefit/risk-forholdet for Lartruvo er negativt, for så vidt angår den manglende terapeutiske effekt, der er observeret i studiet. Da ANNOUNCE-studiet blev gennemført for at opfylde det specifikke krav om at bekræfte virkningen og sikkerheden ved olaratumab i den godkendte indikation, bør den betingede markedsføringstilladelse for Lartruvo derfor tilbagekaldes.

CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede sagen vedrørende Lartruvo i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.
- Udvalget gennemgik resultaterne af ANNOUNCE (JGDJ)-studiet, der blev gennemført for at opfylde det specifikke krav om bekræftelse af det påberåbte gunstige benefit/risk-forhold i forbindelse med den betingede markedsføringstilladelse for Lartruvo, jf. artikel 14a, i forordning (EF) nr. 726/2004.
- Udvalget bemærkede, at der ikke sås nogen gavnlig virkning ved tilføjelse af Lartruvo til doxorubicin ved behandling af patienter med fremskredent bløddelssarkom, sammenholdt med doxorubicin alene.

- Som følge heraf vurderede udvalget, at Lartruvo mangler terapeutisk effekt, og at benefit/risk-forholdet for Lartruvo er ugunstigt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelsen for Lartruvo.