

Anhang

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Lartruvo wurde am 9. November 2016 gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 unter besonderen Bedingungen mit Gültigkeit in der gesamten Europäischen Union zugelassen.

Lartruvo ist für folgendes therapeutisches Anwendungsgebiet indiziert:

„in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom, wenn für diese Patienten eine kurative Behandlung (Operation oder Strahlentherapie) nicht geeignet ist und sie zuvor nicht mit Doxorubicin behandelt wurden“.

Lartruvo wurde aufgrund einer einzigen offenen, randomisierten klinischen Studie der Phasen Ib/II zugelassen, in die doxorubicinnaive Teilnehmer mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom aufgenommen wurden, für die eine Behandlung durch Operation und Strahlentherapie nicht geeignet war (JGDG-Studie). In dieser Studie führte die Behandlung mit Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) (8,2 gegenüber 4,4 Monaten gemäß unabhängiger Beurteilung; 6,6 gegenüber 4,1 Monaten, Hazard-Ratio (HR) 0,672 [95%-KI: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$ gemäß Beurteilung durch den Versuchsleiter) sowie des Gesamtüberlebens (OS) (26,5 Monate gegenüber 14,7 Monaten, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab zu bestätigen, wurde der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, als spezifische Verpflichtung bis Januar 2020 den klinischen Studienbericht einer randomisierten, doppelblinden konfirmatorischen Studie der Phase III zum Vergleich von Doxorubicin plus Olaratumab gegenüber Doxorubicin bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichgewebesarkom (Studie I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), einschließlich exploratorischer Biomarker-Daten, einzureichen.

Im Januar 2019 teilte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Europäischen Arzneimittel-Agentur die aussagekräftigen vorläufigen Ergebnisse der JGDJ-Studie mit. Insgesamt wurden 509 Patienten randomisiert entweder der Behandlung mit Lartruvo + Doxorubicin (gefolgt von einer Lartruvo-Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung) oder mit Placebo + Doxorubicin (gefolgt von einer Placebo-Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung) zugeteilt.

Die Studie ließ Bedenken bezüglich einer mangelnden Wirksamkeit aufkommen, da sie das primäre Ziel einer Verlängerung des Überlebens in der Gesamtpopulation bzw. in der Leiomyosarkom-Unterpopulation nicht erreichte. Darüber hinaus zeigte sich kein klinischer Nutzen bei wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkten.

Am 25. Januar 2019 leitete die Europäische Kommission ein Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und beauftragte den CHMP mit der Prüfung der oben genannten Bedenken und ihrer möglichen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lartruvo. Die Europäische Kommission ersuchte den CHMP um eine Stellungnahme dazu, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Produkts aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Positive Wirkungen

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III zu Olaratumab plus Doxorubicin gegenüber Placebo plus Doxorubicin bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichgewebesarkom. Ihr Design zielte darauf ab, den Nutzen für das OS, der zuvor in der kleineren Phase-Ib/II-JGDG-Studie beobachtet wurde, zu bestätigen. Letztere zeigte eine unerwartete Verlängerung des Überlebens bei in den Vereinigten Staaten rekrutierten Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Weichgewebesarkom. Obwohl der primäre Endpunkt dieser Studie (PFS) im Studienarm keine deutliche Verzögerung beim Fortschreiten

des Tumors zeigte, unterstützte das längere Überleben im Zusammenhang mit der Behandlung mit der Olaratumab-Kombination die Erteilung der Zulassung unter besonderen Bedingungen. Die ANNOUNCE-Studie (JGDJ) wurde daraufhin als spezifische Verpflichtung zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab in der gleichen Population, bei der Lartruvo derzeit indiziert ist, gefordert.

Insgesamt wurden 509 erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Weichgewebesarkom, für die eine Behandlung durch Operation oder Strahlentherapie mit kurativer Absicht nicht geeignet war (davon 234 mit Leiomyosarkom, LMS), 1:1 randomisiert dem Studienarm (n=258; LMS n=119) mit Olaratumab plus Doxorubicin oder dem Kontrollarm (n=251; LMS n=114) mit Placebo plus Doxorubicin zugeteilt und nach der Anzahl der vorherigen systemischen Therapien zur Behandlung der fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankung, dem histologischen Tumortyp und dem ECOG PS stratifiziert. Doxorubicin wurde über maximal 8 Zyklen alle 3 Wochen zusammen mit Olaratumab/Placebo verabreicht, die nach den 8 Zyklen bis zum Fortschreiten der Erkrankung, einer inakzeptablen Toxizität, dem Tod oder dem Erfüllen anderer Kriterien für das Absetzen weiter verabreicht wurden. Im Vergleich zur derzeit empfohlenen Dosierung von Olaratumab (15 mg/kg an den Tagen 1 und 8 eines jeden dreiwöchigen Zyklus) wurde eine Sättigungsdosis von 20 mg/kg an Tag 1 und 8 von Zyklus 1 verabreicht, um die Anzahl der Patienten, die subtherapeutischen Serumspiegeln von Olaratumab ausgesetzt sein würden, ohne erhöhtes Risiko einer Toxizität aufgrund der PK- und abgestimmten Fall-Kontroll-Analysen durch Expositionsquartilergebnisse zu minimieren. Die Baselinemerkmale der Patienten und der Erkrankung schienen insgesamt gut ausgeglichen zu sein.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das OS in der ITT-Population sowie in der LMS-Population. In der ITT-Population betrug das mediane OS 20,37 Monate im Studienarm und 19,75 Monate im Kontrollarm (HR=1,047 [95%-KI: 0,841, 1,303]; p=0,69). Die OS-KM-Kurven überlappen vollständig, was darauf hinweist, dass das Hinzufügen von Lartruvo zu Doxorubicin keine positive Wirkung auf das OS hatte. Weitere Analysen des OS zeigten, dass in den meisten Untergruppen die HR-Schätzungen zwischen 0,9 und 1,1 lagen, was mit den OS-Gesamtergebnissen übereinstimmt. Es wurde auch kein Unterschied beim OS in der LMS-Gruppe beobachtet.

Es gab einen signifikanten Unterschied beim PFS in der ITT-Population beruhend auf der Beurteilung durch den Versuchsleiter, allerdings zugunsten des Kontrollarms. Das mediane PFS betrug 5,42 Monate im Studienarm und 6,77 Monate im Kontrollarm (HR=1,231 [95%-KI: 1,009, 1,502; p=0,042). Es wurde kein signifikanter Unterschied beim PFS zwischen den Behandlungsarmen in der LMS-Population festgestellt.

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der ORR (Gesamtansprechrates) oder DCR (Anteil der Patienten mit Krankheitskontrolle) in der ITT-Population zwischen dem Studienarm und dem Kontrollarm beobachtet. Beide Raten zeigten sich zugunsten des Kontrollarms. In der LMS-Population war die ORR im Kontrollarm günstiger (keine statistische Signifikanz) und die DCR war im Kontrollarm sogar statistisch signifikant günstiger.

Es wurde kein Unterschied bei einem der anderen sekundären Endpunkte, die in der ITT-Population analysiert wurden, beobachtet. Die Analysen der ANNOUNCE-Studie zeigten, dass der PDGFR- α -Status keine prädiktive Rolle beim Ansprechen auf Olaratumab bezüglich des OS oder des PFS spielte und dass der PDGFR- α ein geringer prognostischer Faktor war, was mit den Daten aus der Literatur übereinstimmt. In Bezug auf den PDGFR- β wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PDGFR- β -Status und dem Ansprechen auf Olaratumab bezüglich des OS oder des PFS festgestellt. Der PDGFR- β scheint beim Weichgewebesarkom ebenfalls keine eindeutige prognostische Rolle zu spielen.

Negative Wirkungen

Die Ergebnisse der ANNOUNCE-Studie bestätigten das Sicherheitsprofil, das in der vorherigen Studie der Phase II beobachtet wurde.

Die Rate der behandlungsbedingten UE war insgesamt in beiden Behandlungsarmen ähnlich (98,1 % gegenüber 99,2 %). Übelkeit, Neutropenie und Ermüdung waren die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten UE. Die Rate der hämatologischen Toxizitäten (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und febrile Neutropenie) sowie der gastrointestinalen Toxizitäten (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö) waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Darüber hinaus war die Rate der (konsolidierten) muskuloskelettalen Schmerzen in den zwei Behandlungsarmen ähnlich.

Infusionsbedingte Reaktionen, Herzrhythmusstörungen und kardiale Dysfunktionen werden als Ereignisse von besonderem Interesse bei Olaratumab erachtet. Die Rate der potenziellen unmittelbaren (d. h. am Tag der Infusion auftretenden) Hypersensitivitätsreaktionen war im Studienarm bei Ereignissen aller Grade (11,7 % gegenüber 7,2 %) und bei Ereignissen von Graden ≥ 3 (2,3 % gegenüber 0,8 %) höher. Allerdings wurden keine zum Tod führenden Ereignisse berichtet. Insgesamt erlitten 6 Patienten im Studienarm im Vergleich zu keinem Patienten im Kontrollarm eine anaphylaktische Reaktion. Alle anaphylaktischen Reaktionen traten während der ersten Infusion von Olaratumab auf. Unmittelbare nicht-anaphylaktische Reaktionen wurden bei 9,3 % der Patienten berichtet und wiesen einen Schweregrad von 1/2 auf.

Herzrhythmusstörungen wurden häufiger im Studienarm berichtet (alle Grade 12,8 % gegenüber 9,6 %; Grad ≥ 3 2,7 % gegenüber 0,8 %).

Die Inzidenz der Ereignisse kardialer Dysfunktionen aller Grade der Kategorie „UE von besonderem Interesse“ betrug 18,3 % im Studienarm und 13,7 % im Kontrollarm, wobei es sich bei den meisten Ereignissen um periphere Ödeme (13,2 % gegenüber 9,2 %) und Ödeme (1,2 % gegenüber 0 %) handelte. Bei Ausschluss von Ödem-Ereignissen, die nicht mit einem UE assoziiert waren, das auf eine kardiale Dysfunktion oder eine signifikante Reduktion der linksventrikulären Funktion hinweist, betrug die tatsächliche Inzidenz kardialer Dysfunktionen 9,3 % im Studienarm und 6,8 % im Kontrollarm. Allerdings bleibt sie im Studienarm höher.

Es traten etwas mehr SUE (38,9 % gegenüber 34,9 %) im Studienarm als im Kontrollarm auf. Febrile Neutropenie war das häufigste SUE, das mit ähnlicher Häufigkeit in beiden Armen auftrat (12,8 % gegenüber 13,3 %). Es sind keine an die Exposition angepassten Daten zu UE verfügbar. Es liegen auch keine Daten in Bezug auf die Toxizität vor, die bei Teilnehmern im Studienarm bei Behandlung mit der Olaratumab-Erhaltungstherapie beobachtet wurden.

Die Häufigkeit von Patienten mit behandlungsbedingten UE, die zum Behandlungsabbruch führten, war in beiden Armen ähnlich (4,3 % gegenüber 4,4 %).

Insgesamt 170 (66,1 %) gegenüber 158 (63,5 %) der Patienten starben im Studienarm gegenüber dem Kontrollarm. In den meisten Fällen wurde der Tod auf die Studienerkrankung zurückgeführt (63,4 % gegenüber 61 %). Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse waren insgesamt in beiden Armen ähnlich (7 [2,7 %] gegenüber 6 [2,4 %]). Die Anzahl der Todesfälle aufgrund von UE während der Therapie oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments belief sich auf 5 (1,9 %) gegenüber 3 (1,2 %) (Studienarm: Lungenembolie bei 2 Teilnehmern, akutes Atemversagen, Aspiration und Pneumonie bei jeweils einem Patienten; Kontrollarm: Apoplex, ischämischer Schlaganfall und Sepsis bei jeweils einem Patienten). Von diesen wurden zwei behandlungsbedingte UE, die zum Tod führten, mit der Studienbehandlung im Studienarm in Zusammenhang gebracht (Pneumonie und Aspiration), verglichen mit keinem im Kontrollarm.

Die Sicherheitsanalyse nach Alter (< 65 gegenüber ≥ 65 Jahre) zeigte eine höhere Toxizität bei älteren Teilnehmern, obwohl sie in beiden Armen in gleicher Weise auftrat.

Der Unterschied bei der Exposition gegenüber Doxorubicin zwischen dem Studienarm und der Kontrollgruppe wurde zur Kenntnis genommen. Gemäß dem Studienplan sollte Doxorubicin 75 mg/m² (nach Olaratumab oder Placebo) an Tag 1 der (jeweils dreiwöchigen) Zyklen 1 bis 8 verabreicht

werden. Allerdings betrug die mediane Dauer der Doxorubicin-Behandlung 18 Wochen in der Studiengruppe und 23 Wochen in der Kontrollgruppe. Die mediane Anzahl an erhaltenen Zyklen war in der Kontrollgruppe höher (6 gegenüber 7) und die mediane kumulierte Dosis pro Körperoberfläche (mg/m^2) war in der Kontrollgruppe ebenfalls höher (409 gegenüber 483). Diese Daten scheinen auf einen Unterschied bei der Verträglichkeit von Doxorubicin in Abhängigkeit von der Gruppe hinzuweisen, was sich von dem unterscheidet, was in der vorherigen Phase-II-Studie beobachtet wurde, in der die Exposition gegenüber Doxorubicin bei den Patienten in der Studiengruppe höher als in der Kontrollgruppe war (7 gegenüber 4).

Nutzen-Risiko-Bewertung und Diskussion

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass durch das Hinzufügen von Lartruvo zu Doxorubicin bei Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom in der ANNOUNCE-Studie kein Nutzen beobachtet wurde.

Die Stichprobengröße, die Durchführung der Studie, die Endpunkte, die statistischen Methoden oder die Randomisierung scheinen keine Begründung für die Diskrepanz zwischen der ANNOUNCE-Studie und der Phase-II-JGDG-Studie zu sein. Die Patientendisposition der ANNOUNCE-Studie scheint nicht auf größere Unterschiede bei den Gründen für Behandlungsabbrüche zwischen den Armen hinzuweisen. Die Baselinemerkmale scheinen ausgeglichen zu sein, sowohl bezüglich der Histologie als auch der Erkrankung bei der Randomisierung.

Alle im Zuge der ANNOUNCE-Studie durchgeführten Sensitivitätsanalysen deuten sowohl bei der ITT-Population als auch in der LMS-Gruppe in die gleiche Richtung (keine positive Wirkung von Olaratumab). Die Kaplan-Meier-Kurven für das OS überschneiden sich. Die Untergruppenanalysen decken keine Untergruppe von Interesse auf, bei der ein gewisser Nutzen bestehen könnte. Sogar die Therapien nach Behandlungsabbruch sind ausgeglichen. Der einzige signifikante Unterschied, der beim PFS festgestellt wurde, fand sich in der ITT-Population, allerdings zugunsten des Kontrollarms. Weder die exploratorischen Analysen der PDGFR- α -Expression noch die Immunogenität scheinen eine Erklärung für den fehlenden Nutzen zu sein.

Die ANNOUNCE-Studie ließ keine neuen Sicherheitsbedenken aufkommen.

Anscheinend gibt es keinen einzelnen Grund für die Diskrepanz der Ergebnisse zwischen der Phase-II-JGDG-Studie und der Phase-III-ANNOUNCE-Studie. ANNOUNCE war als konfirmatorische Studie spezifisch so angelegt, dass sie Unterschiede beim OS aufzeigen sollte. Die Evidenz aus der Phase-III-ANNOUNCE-Studie ist aufgrund der höheren Anzahl der Patienten und des verblindeten Designs ohne Crossover zwangsläufig stärker. Die Heterogenität könnte ebenfalls eine Rolle bei den zwei Studien spielen. Weichgewebesarkome sind eine Erkrankung, die eine große Vielfalt verschiedener Tumorphistologien umfasst, von denen einige unterschiedliche Prognosen und spezifische Behandlungen aufweisen. Es ist plausibel, dass eine unterschiedliche Rate verschiedener Histologien in den zwei Studien einen Einfluss auf die beobachtete ungleiche Wirksamkeit haben könnte.

Insgesamt sind die Ergebnisse der ANNOUNCE-Studie hinreichend ausgereift und solide, um die Schlussfolgerung ziehen zu können, dass die Studie eine mangelnde therapeutische Wirksamkeit im Zusammenhang mit der Olaratumab-Behandlung im zugelassenen Anwendungsgebiet gezeigt hat. Obwohl die ANNOUNCE-Studie keine neuen Sicherheitsbedenken aufkommen ließ, erweisen sich jegliche Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Olaratumab für das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lartruvo angesichts der in der Studie beobachteten mangelnden therapeutischen Wirksamkeit als negativ. Da die ANNOUNCE-Studie als spezifische Verpflichtung zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaratumab im zugelassenen Anwendungsgebiet gefordert wurde, sollte die Zulassung unter besonderen Bedingungen von Lartruvo infolgedessen widerrufen werden.

Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Lartruvo.
- Der Ausschuss überprüfte die Ergebnisse der ANNOUNCE-Studie (JGDJ), die durchgeführt wurden, um die spezifische Verpflichtung im Hinblick auf die Bestätigung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die Zulassung unter besonderen Bedingungen von Lartruvo gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu erfüllen.
- Der Ausschuss stellte fest, dass durch das Hinzufügen von Lartruvo zu Doxorubicin bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Weichgewebesarkom im Vergleich zur Behandlung mit Doxorubicin allein kein Nutzen beobachtet wurde.
- Der Ausschuss schlussfolgerte infolgedessen, dass es Lartruvo an therapeutischer Wirksamkeit mangelt und das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht positiv ist.

empfiehlt der Ausschuss daher gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lartruvo.