

Παράρτημα
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 9 Νοεμβρίου 2016, το Lartruvo έλαβε άδεια κυκλοφορίας υπό όρους δυνάμει του άρθρου 14 παράγραφος 7 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση. Η θεραπευτική ένδειξη του Lartruvo είναι η εξής:

«σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων, οι οποίοι δεν μπορούν να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά με χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με δοξορουβικίνη».

Το Lartruvo έλαβε άδεια κυκλοφορίας βάσει μιας ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής φάσης 1b/2, στην οποία μετείχαν ασθενείς που δεν είχαν λάβει κατά το παρελθόν θεραπεία με δοξορουβικίνη και είχαν προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων που δεν επιδεχόταν χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία (μελέτη JGDG). Στην εν λόγω δοκιμή, η θεραπεία με ολαρατουμπάμπη σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη επέφερε βελτίωση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (8,2 έναντι 4,4 μηνών σύμφωνα με ανεξάρτητη αξιολόγηση, 6,6 έναντι 4,1 μηνών, αναλογία κινδύνου 0,672 [95% ΔΕ: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$ σύμφωνα με αξιολόγηση του ερευνητή) και στη συνολική επιβίωση (26,5 μήνες έναντι 14,7 μηνών, αναλογία κινδύνου = 0,463, $p = 0,0003$).

Για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ολαρατουμπάμης, ζητήθηκε από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει ως ειδική υποχρέωση, μέχρι τον Ιανουάριο του 2020, την έκθεση μιας τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής κλινικής μελέτης επιβεβαίωσης φάσης III, στην οποία θα συγκρίνεται η χρήση δοξορουβικίνης σε συνδυασμό με ολαρατουμπάμπη έναντι της χρήσης δοξορουβικίνης σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων (μελέτη I5B-MCJGDJ [JGDJ], ANNOUNCE) στην οποία θα περιλαμβάνονται διερευνητικά δεδομένα βιοδεικτών.

Τον Ιανουάριο του 2019, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κοινοποίησε στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων υψηλού επιπέδου προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης JGDJ. Συνολικά 509 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο πλαίσιο θεραπείας είτε με Lartruvo + δοξορουβικίνη (ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με Lartruvo έως ότου διαπιστωθεί εξέλιξη της νόσου) είτε με εικονικό φάρμακο + δοξορουβικίνη (ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με εικονικό φάρμακο έως ότου διαπιστωθεί εξέλιξη της νόσου).

Η μελέτη ήγειρε προβληματισμό όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου διότι δεν επετεύχθη ο πρωταρχικός στόχος της επιμήκυνσης της επιβίωσης στον γενικό πληθυσμό ή στον υποπληθυσμό με λειομυοσάρκωμα. Επιπλέον, δεν υπήρξε κλινικό όφελος σε βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας.

Στις 25 Ιανουαρίου 2019, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ζητώντας από την CHMP να αξιολογήσει τα ως άνω ζητήματα και τον αντίκτυπό τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Lartruvo. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την CHMP να διατυπώσει γνώμη σχετικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας του συγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Ευνοϊκές επιδράσεις

Η ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης 3, στην οποία μελετήθηκε η χρήση ολαρατουμπάμης σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη έναντι εικονικού φαρμάκου σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων. Η δοκιμή σχεδιάστηκε με σκοπό να επιβεβαιώσει το όφελος στη συνολική επιβίωση που είχε καταδείξει προγενέστερα η JGDG, μια μικρότερη μελέτη φάσης 1b/2. Η εν λόγω μελέτη κατέδειξε ένα μη αναμενόμενο όφελος επιβίωσης στους ασθενείς από τις Ηνωμένες Πολιτείες με προχωρημένο / μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων. Παρόλο που το πρωτεύον τελικό

σημείο της συγκεκριμένης μελέτης δεν κατέδειξε σαφή επιβράδυνση της εξέλιξης του όγκου στο πειραματικό σκέλος, η επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης που συσχετίστηκε με τη συνδυαστική θεραπεία με ολαρατουμπάμπη συνηγόρησε υπέρ της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας υπό όρους. Εν συνεχεία, στο πλαίσιο της μελέτης ANNOUNCE (JGDJ) ζητήθηκε ως ειδική υποχρέωση να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ολαρατουμπάμπης στον ίδιο πληθυσμό για τον οποίο ενδείκνυται επί του παρόντος το Lartruvo.

Συνολικά 509 ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων η θεραπεία των οποίων δεν επιδεχόταν χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία (από τους οποίους 234 με λειομυοσάρκωμα) τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 και διαστρωματώθηκαν ανάλογα με: τον αριθμό προηγούμενων συστηματικών θεραπειών κατά της προχωρημένης/μεταστατικής νόσου, τον ιστολογικό τύπο του όγκου και τη βαθμολογία κατά ECOG είτε στο διερευνούμενο σκέλος (n=258, λειομυοσάρκωμα n=119) ολαρατουμπάμπης σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη είτε στο σκέλος μαρτύρων (n=251, λειομυοσάρκωμα n=114) στο οποίο χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη. Η δοξορουβικίνη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με ολαρατουμπάμπη/εικονικό φάρμακο για έως 8 κύκλους ανά 3 εβδομάδες. Η χορήγηση ολαρατουμπάμπης / εικονικού φαρμάκου συνεχίστηκε μετά τους 8 κύκλους έως ότου διαπιστωθεί εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα, θάνατος ή άλλος λόγος διακοπής της θεραπείας. Αντί της τρέχουσας συνιστώμενης δοσολογίας ολαρατουμπάμπης (15 mg/kg στις ημέρες 1 και 8 κάθε κύκλου 3 εβδομάδων), χρησιμοποιήθηκε δόση εφόδου 20 mg/kg την ημέρα 1 και την ημέρα 8 του κύκλου 1, με σκοπό να ελαχιστοποιηθεί ο αριθμός των ασθενών που εκτίθενται σε υποθεραπευτικά επίπεδα ολαρατουμπάμπης στον ορό χωρίς αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας, βάσει φαρμακοκινητικής και κατά ζεύγη ανάλυσης ασθενών-μαρτύρων ανά τεταρτημόρια έκθεσης. Τα αρχικά χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου ήταν σε γενικές γραμμές επαρκώς ισορροπημένα.

Το πρωτεύον τελικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας και στον πληθυσμό με λειομυοσάρκωμα. Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας η μέση συνολική επιβίωση ήταν 20,37 μήνες στο διερευνούμενο σκέλος και 19,75 μήνες στο σκέλος μαρτύρων (αναλογία κινδύνου=1,047 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,841, 1,303], p=0,69), ενώ οι καμπύλες KM για τη συνολική επιβίωση ήταν πλήρως αλληλοκαλυπτόμενες, γεγονός που υποδεικνύει ότι η προσθήκη Lartruvo στη δοξορουβικίνη δεν ευνόησε τη συνολική επιβίωση. Περαιτέρω αναλύσεις για τη συνολική επιβίωση κατέδειξαν ότι στις περισσότερες υποομάδες οι εκτιμήσεις της αναλογίας κινδύνου κυμαίνονταν από 0,9 έως 1,1, τιμές οι οποίες συνάδουν με τα συνολικά αποτελέσματα για τη συνολική επιβίωση. Δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά ούτε στη συνολική επιβίωση του πληθυσμού λειομυοσάρκωματος.

Σημαντική διαφορά υπήρξε, σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή, στο πρωτεύον τελικό σημείο στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, όμως υπέρ του σκέλους των μαρτύρων. Η μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 5,42 μήνες στο διερευνούμενο σκέλος και 6,77 μήνες στο σκέλος μαρτύρων (αναλογία κινδύνου=1,231 [95% διάστημα εμπιστοσύνης: 1,009, 1,502, p=0,042). Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική διαφορά στο πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ των σκελών θεραπείας στον πληθυσμό λειομυοσάρκωματος.

Δεν παρατηρήθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά το αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης ή το ποσοστό ελέγχου της νόσου στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας μεταξύ του διερευνούμενου σκέλους και των σκελών μαρτύρων, αμφότερα δε τα ποσοστά ευνοούσαν το σκέλος των μαρτύρων. Στον πληθυσμό λειομυοσάρκωματος το αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης ήταν υπέρ του σκέλους των μαρτύρων (άνευ στατιστικής σημασίας), ενώ το ποσοστό ελέγχου της νόσου ήταν στατιστικά σημαντικό υπέρ του σκέλους των μαρτύρων.

Δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά στα λοιπά δευτερεύοντα τελικά σημεία που αναλύθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας. Οι αναλύσεις της μελέτης ANNOUNCE κατέδειξαν ότι η κατάσταση του υποδοχέα-α του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR-α) δεν μπορεί να χρησιμεύσει στην πρόβλεψη της απόκρισης στην ολαρατουμπάμπη ως προς τη συνολική επιβίωση ή ως

προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, καθώς και ότι ο PDGFR-α αποτελεί ανεπαρκή προγνωστικό παράγοντα, σύμφωνα και με τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Όσον αφορά τον PDGFR-β, δεν διαπιστώθηκε κάποια σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην κατάσταση του και στην απόκριση στην ολαρατουμπάμπη ως προς τη συνολική επιβίωση ή ως προς την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Ο PDGFR-β δεν φαίνεται να έχει σαφή προγνωστικό ρόλο ούτε στο σάρκωμα των μαλακών μορίων.

Αρνητικές επιδράσεις

Τα αποτελέσματα της μελέτης ANNOUNCE επιβεβαίωσαν την εικόνα ασφάλειας που διαπιστώθηκε στην προηγούμενη μελέτη φάσης II.

Το ποσοστό εμφάνισης οφειλόμενων στη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συνολικά παρόμοιο σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας (98,1% έναντι 99,2%). Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στη θεραπεία ήταν ναυτία, ουδετεροπενία και κόπωση. Το ποσοστό των αιματολογικών τοξικοτήτων (ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία, αναιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία) και των γαστρεντερικών τοξικοτήτων (ναυτία, έμετος και διάρροια) ήταν εξισορροπημένο μεταξύ των σκελών θεραπείας. Επιπλέον, το ποσοστό του (εγκτεστημένου) μυοσκελετικού πόνου ήταν παρόμοιο μεταξύ των δύο σκελών της θεραπείας.

Οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση, η καρδιακή αρρυθμία και η καρδιακή δυσλειτουργία αποτελούν συμβάντα ιδιαίτερου ενδιαφέροντος στην περίπτωση της ολαρατουμπάμπης. Το ποσοστό των δυνητικά άμεσων (ήτοι κατά την πρώτη ημέρα της έγχυσης) αντιδράσεων υπερευαισθησίας ήταν υψηλότερο στο διερευνούμενο σκέλος για συμβάντα όλων των βαθμών (11,7% έναντι 7,2%) και για συμβάντα βαθμού ≥ 3 (2,3% έναντι 0,8%), χωρίς ωστόσο να αναφερθούν θανατηφόρα περιστατικά. Συνολικά, 6 ασθενείς στο διερευνούμενο σκέλος παρουσίασαν αναφυλακτική αντίδραση και κανένας στο σκέλος των μαρτύρων. Όλες οι αναφυλακτικές αντιδράσεις εμφανίστηκαν κατά την πρώτη έγχυση ολαρατουμπάμπης. Άμεσες μη αναφυλακτικές αντιδράσεις αναφέρθηκαν στο 9,3% των ασθενών και ήταν βαθμού σοβαρότητας 1/2.

Περιστατικά καρδιακής αρρυθμίας αναφέρθηκαν συχνότερα στο διερευνούμενο σκέλος (συμβάντα οποιουδήποτε βαθμού: 12,8% έναντι 9,6%, συμβάντα βαθμού ≥ 3 : 2,7% έναντι 0,8%).

Η συχνότητα εμφάνισης των συμβάντων όλων των βαθμών στην κατηγορία των ανεπιθύμητων ενεργειών ιδιαίτερου ενδιαφέροντος όπου εμπίπτει η καρδιακή δυσλειτουργία ήταν 18,3% στο διερευνούμενο σκέλος και 13,7% στο σκέλος των μαρτύρων, με την πλειονότητα των συμβάντων να αφορά περιφερικό οίδημα (13,2% έναντι 9,2%) και οίδημα (1,2% έναντι 0%). Αποκλείοντας τα συμβάντα οιδήματος που δεν σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες ενδεικτικές καρδιακής δυσλειτουργίας ή με σημαντική μείωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, η πραγματική συχνότητα εμφάνισης της καρδιακής δυσλειτουργίας ήταν 9,35% στο διερευνούμενο σκέλος και 6,8% στο σκέλος των μαρτύρων. Παρ' όλα αυτά, η συχνότητα εμφάνισης παραμένει υψηλότερη στο διερευνούμενο σκέλος.

Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λίγο περισσότερες στο διερευνούμενο σκέλος (38,9%) από ό,τι στο σκέλος των μαρτύρων (34,9%). Η εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν η πιο συχνή σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια με παρόμοια συχνότητα σε αμφότερα τα σκέλη (12,8% έναντι 13,3%). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες προσαρμοσμένα βάσει της έκθεσης στο φαρμακευτικό προϊόν. Δεν υπάρχουν επίσης δεδομένα σχετικά με την τοξικότητα στους ασθενείς του διερευνούμενου σκέλους που έλαβαν θεραπεία συντήρησης με ολαρατουμπάμπη.

Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που οφείλονται στη θεραπεία με αποτέλεσμα τη διακοπή της ήταν παρόμοια σε αμφότερα τα σκέλη (4,3% έναντι 4,4%).

Οι ασθενείς που απεβίωσαν στο διερευνούμενο σκέλος ήταν συνολικά 170 (66,1%) έναντι 158 (63,5%) στο σκέλος των μαρτύρων, με κύρια αιτία θανάτου την υπό μελέτη νόσο (63,4% έναντι 61%). Οι

θάνατοι λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν περίπου ισάριθμοι στα δύο σκέλη (7 [2,7%] έναντι 6 [2,4%]). Οι θάνατοι λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση του υπό εξέταση φαρμάκου ήταν 5 (1,9%) έναντι 3 (1,2%) (διερευνούμενο σκέλος: πνευμονική εμβολή σε 2 ασθενείς, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, εισρόφηση και πνευμονία σε έναν ασθενή έκαστη, σκέλος μαρτύρων: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμικό επεισόδιο και σήψη σε έναν ασθενή έκαστο). Από τους θανάτους αυτούς, 2 θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με την υπό μελέτη θεραπεία στο διερευνούμενο σκέλος (πνευμονία και εισρόφηση) έναντι κανενός στο σκέλος των μαρτύρων.

Η ανάλυση της ασφάλειας κατά ηλικιακή κατηγορία (<65 έναντι ≥65 ετών) έδειξε μεγαλύτερη τοξικότητα στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς, αν και ίση σε αμφότερα τα σκέλη.

Η έκθεση στη δοξορουβικίνη ήταν διαφορετική μεταξύ του διερευνούμενου σκέλους και του σκέλους των μαρτύρων. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο, 75 mg/m² δοξορουβικίνης επρόκειτο να χορηγηθούν (μετά από ολαρατουμπάμπη ή εικονικό φάρμακο) την ημέρα 1 των κύκλων 1 έως 8 (διάρκειας 3 εβδομάδων έκαστος). Ωστόσο, η μέση διάρκεια της θεραπείας με δοξορουβικίνη ήταν 18 εβδομάδες για τη διερευνούμενη ομάδα και 23 εβδομάδες για την ομάδα μαρτύρων. Ο μέσος αριθμός κύκλων θεραπείας που έλαβαν οι ασθενείς ήταν μεγαλύτερος στο σκέλος των μαρτύρων (6 έναντι 7) και η μέση αθροιστική δόση ανά μονάδα επιφάνειας του σώματος (mg/m²) ήταν επίσης μεγαλύτερη στην ομάδα μαρτύρων (409 έναντι 483). Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι η ανεκτικότητα στην δοξορουβικίνη διαφέρει ανάλογα με την ομάδα και φαίνεται να είναι διαφορετική από την ανεκτικότητα που παρατηρήθηκε στην προηγούμενη δοκιμή φάσης II, όπου η έκθεση στη δοξορουβικίνη ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς της διερευνούμενης ομάδας σε σχέση με την ομάδα μαρτύρων (7 έναντι 4).

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και ανάλυση

Συνοπτικά, η μελέτη ANNOUNCE δεν κατέδειξε κανένα όφελος από την προσθήκη Lartruvo στη δοξορουβικίνη για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μοριών.

Το μέγεθος του δείγματος, η διενέργεια της μελέτης, τα τελικά σημεία, οι στατιστικές μέθοδοι και η τυχαιοποίηση δεν φαίνεται να εξηγούν την απόκλιση μεταξύ της ANNOUNCE και της JGDG φάσης II. Η συμπεριφορά των ασθενών στη δοκιμή ANNOUNCE δεν δείχνει μεγάλες διαφορές μεταξύ των σκελών όσον αφορά τους λόγους διακοπής της θεραπείας. Τα αρχικά χαρακτηριστικά εμφανίζονται εξισορροπημένα κατά την τυχαιοποίηση, τόσο σε επίπεδο ιστολογίας όσο και σε επίπεδο νόσου.

Όλες οι αναλύσεις ευαισθησίας που πραγματοποιήθηκαν στη μελέτη ANNOUNCE, τόσο στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας όσο και στην ομάδα λειομυοσαρκώματος, συγκλίνουν στην ίδια κατεύθυνση (η ολαρατουμπάμπη δεν έχει καμία ευνοϊκή επίδραση). Οι καμπύλες Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση αλληλοκαλύπτονται. Από τις αναλύσεις υποομάδων δεν προέκυψε κάποια υποομάδα που θα μπορούσε να ωφεληθεί. Ακόμη και η θεραπεία μετά τη διακοπή είναι εξισορροπημένη. Η μόνη σημαντική διαφορά που διαπιστώθηκε στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου παρατηρήθηκε στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας, όμως υπέρ του σκέλους των μαρτύρων. Ούτε η διερευνητική ανάλυση της έκφρασης του PDGFR-α ούτε η ανοσογονικότητα φαίνονται να εξηγούν την απουσία οφέλους.

Η μελέτη ANNOUNCE δεν ήγειρε καμία νέα ανησυχία αναφορικά με την ασφάλεια.

Φαίνεται ότι δεν υπάρχει κάποιος λόγος ο οποίος να μπορεί να ερμηνεύσει την απόκλιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της μελέτης JGDG φάσης II και της μελέτης ANNOUNCE φάσης III. Η ANNOUNCE, ως δοκιμή επιβεβαίωσης, σχεδιάστηκε ειδικά με σκοπό να καταδείξει τις διαφορές στη συνολική επιβίωση. Η βαρύτητα των στοιχείων της μελέτης ANNOUNCE φάσης III είναι αναγκαστικά μεγαλύτερη λόγω του μεγαλύτερου αριθμού ασθενών και του τυφλού, μη διασταυρούμενου σχεδιασμού. Ο παράγοντας της ετερογένειας ενδέχεται επίσης να διαδραματίζει κάποιον ρόλο στις δύο μελέτες. Το σάρκωμα μαλακών μοριών είναι μια ασθένεια που καλύπτει ευρύ φάσμα όγκων σε διάφορους τύπους ιστών, κάποιοι εκ των οποίων με διαφορετική πρόγνωση και ειδικές θεραπείες. Τα διαφορετικά ποσοστά διάφορων ιστολογικών

τύπων των δύο μελετών θα μπορούσαν εύλογα να έχουν παίξει ρόλο στην αποκλίνουσα αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε.

Σε γενικές γραμμές, τα αποτελέσματα της μελέτης ANNOUNCE είναι ώριμα και βάσιμα ώστε να συναχθεί το συμπέρασμα ότι η μελέτη με τη θεραπεία ολαρατουμπάμπης για την εγκεκριμένη ένδειξη κατέδειξε έλλειψη θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Παρόλο που η μελέτη ANNOUNCE δεν ήγειρε νέες ανησυχίες αναφορικά με την ασφάλεια, τα ζητήματα ασφαλείας που σχετίζονται με την ολαρατουμπάμπη καθιστούν τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Lartruno αρνητική λόγω, σύμφωνα με τη μελέτη, της απουσίας θεραπευτικής αποτελεσματικότητας. Συνεπώς, δεδομένου ότι η μελέτη ANNOUNCE εκπονήθηκε ως ειδική υποχρέωση με σκοπό την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφαλείας της ολαρατουμπάμπης για την εγκεκριμένη ένδειξη, η άδεια κυκλοφορίας του Lartruno υπό όρους πρέπει να ανακληθεί.

Γνώμη της CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Lartruno.
- Η επιτροπή εξέτασε τα αποτελέσματα της μελέτης ANNOUNCE (JGDJ), η οποία εκπονήθηκε στο πλαίσιο ειδικής υποχρέωσης με σκοπό την επιβεβαίωση της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου για την υπό όρους άδεια κυκλοφορίας που έλαβε το Lartruno, σύμφωνα με το άρθρο 14 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.
- Η επιτροπή επισήμανε ότι δεν παρατηρήθηκε κανένα όφελος από την προσθήκη Lartruno στη δοξορουβικίνη για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με δοξορουβικίνη.
- Κατά συνέπεια, η επιτροπή έκρινε ότι το Lartruno στερείται θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου δεν είναι θετική.

Ως εκ τούτου, σύμφωνα με το άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, η Επιτροπή εισηγείται την ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του Lartruno.