

Anexo

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El 9 de noviembre de 2016 Lartruvo recibió una autorización condicional de comercialización en virtud del artículo 14, apartado 7, del Reglamento (CE) n.º 726/2004, válida para toda la Unión Europea. La indicación terapéutica de Lartruvo es la siguiente:

«En combinación con doxorubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con sarcoma de partes blandas en estadio avanzado no susceptible de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia y que no han sido tratados previamente con doxorubicina».

La autorización de Lartruvo se basó en un único ensayo clínico de fase 1b/2, abierto y aleatorizado en el que participaron sujetos con sarcoma de partes blandas en estadio avanzado no susceptible de tratamiento con cirugía y radioterapia y no tratados previamente con doxorubicina (estudio JGDG). En este ensayo, el tratamiento combinado con olaratumab y doxorubicina produjo una mejoría de la supervivencia sin progresión (SSP) (8,2 frente a 4,4 meses según una evaluación independiente; 6,6 frente a 4,1 meses, razón de riesgos instantáneos (RRI): 0,672 [IC del 95 %: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$ según la evaluación del investigador) y de la supervivencia global (SG) (26,5 meses frente a 14,7 meses, RRI = 0,463; $p = 0,0003$).

A fin de confirmar la eficacia y la seguridad del olaratumab, el titular de la autorización de comercialización tenía la obligación específica de presentar, antes de enero de 2020, el informe de un estudio confirmatorio aleatorizado y con enmascaramiento doble de fase 3 en el que se comparó doxorubicina más olaratumab frente a doxorubicina en pacientes con sarcoma de partes blandas avanzado o metastásico (estudio I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), incluidos los resultados de los biomarcadores exploratorios.

En enero de 2019, el titular de la autorización de comercialización comunicó a la Agencia Europea de Medicamentos los resultados preliminares de alto nivel del estudio JGDJ. En total, se aleatorizó a 509 pacientes para recibir Lartruvo + doxorubicina (seguido de Lartruvo en monoterapia hasta la progresión) o placebo + doxorubicina (seguido de placebo en monoterapia hasta la progresión).

El estudio suscitó preocupación por la posible falta de eficacia, ya que no cumplió el objetivo principal de prolongar la supervivencia en la población global ni en la subpoblación con liomiosarcoma. Además, no se observaron efectos clínicos beneficiosos en cuanto a los criterios secundarios de valoración de la eficacia fundamentales.

El 25 de enero de 2019, la Comisión Europea (CE) activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y solicitó al CHMP que evaluase los problemas mencionados y su repercusión en la relación riesgo/beneficio de Lartruvo. La CE solicitó al CHMP que emitiese un dictamen sobre si la autorización de comercialización de este producto debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

Resumen general de la evaluación científica

Efectos favorables

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) fue un ensayo de fase 3, aleatorizado, con enmascaramiento doble y controlado con placebo de olaratumab más doxorubicina en comparación con placebo más doxorubicina en pacientes con sarcoma de partes blandas (SPB) localmente avanzado o metastásico. Se diseñó para confirmar el beneficio en la SG previamente demostrado en el estudio de fase 1b/2 JGDG, más pequeño. Este último estudio reveló un aumento inesperado de la supervivencia en los pacientes con SPB avanzado/metastásico incluidos en Estados Unidos. Aunque el criterio principal de valoración de ese estudio (SSP) no reveló un retraso claro de la progresión tumoral en el grupo experimental, la mayor supervivencia asociada al tratamiento combinado con olaratumab respaldó la concesión de una autorización condicional de comercialización. A continuación se solicitó la realización

del estudio ANNOUNCE (JGDJ) como obligación específica para confirmar la eficacia y la seguridad de olaratumab en la misma población en la que está indicado Lartruvo.

En conjunto, participaron 509 pacientes adultos con sarcoma de partes blandas en estadio avanzado o metastásico no susceptible de tratamiento curativo con cirugía o radioterapia (234 de ellos con liomiosarcoma, LMS), estratificados en función del número de tratamientos sistémicos previos para la enfermedad avanzada/metastásica, el tipo histológico del tumor y el EF del ECOG, que se aleatorizaron en una proporción 1:1 al grupo de investigación (n = 258; LMS n = 119) con olaratumab más doxorubicina o al grupo de control (n = 251; LMS = 114) con placebo más doxorubicina. Se administró doxorubicina durante un máximo de 8 ciclos cada 3 semanas, junto con olaratumab o placebo, que se mantuvieron después de 8 ciclos hasta la progresión de la enfermedad, la aparición de toxicidad inaceptable, la muerte u otros criterios de retirada. En comparación con la posología actualmente recomendada de olaratumab (15 mg/kg los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas), se utilizó un ciclo de ataque de 20 mg/kg los días 1 y 8 del ciclo 1 para reducir al mínimo el número de pacientes expuestos a concentraciones séricas subterapéuticas de olaratumab sin aumentar el riesgo de toxicidad, en función de la FC y el análisis de casos y controles emparejados por resultados de cuartiles de exposición. Las características basales de los pacientes y de la enfermedad estaban en general bien equilibradas.

El criterio principal de valoración de este estudio fue la SG en la población por intención de tratar (IT) y en la población con LMS. En la población IT, la mediana de la SG fue de 20,37 meses en el grupo experimental y de 19,75 meses en el grupo de control (RRI = 1,047 [IC del 95 %: 0,841, 1,303]; $p = 0,69$) y las curvas de SG de KM se superponen por completo, lo que indica que la adición de Lartruvo a la doxorubicina no tuvo un efecto favorable sobre la SG. Otros análisis de la SG revelaron que, en la mayoría de los subgrupos, las estimaciones de la RRI oscilaron entre 0,9 y 1,1, lo que coincide con los resultados generales de SG. Tampoco se observaron diferencias en la SG en la población con LMS.

Se observó una diferencia significativa en la SSP en la población IT según la evaluación del investigador, pero a favor del grupo de control. La mediana de la SSP fue de 5,42 meses en el grupo experimental y de 6,77 meses en el grupo de control (RRI = 1,231 [IC del 95 %: 1,009, 1,502]; $p = 0,042$). No se observaron diferencias significativas en la SSP entre los grupos de tratamiento en la población con LMS.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta global (TRG) ni en la tasa de control de la enfermedad (TCE) en la población IT entre los grupos experimental y de control, y ambas tasas fueron favorables al grupo de control. En la población con LMS, la TRG fue favorable al grupo de control (sin significación estadística) y la TCE fue estadísticamente significativa a favor del grupo de control.

No se observaron diferencias en ninguno de los otros criterios secundarios de valoración analizados en la población IT. Los análisis del estudio ANNOUNCE revelaron que el estado respecto al PDGFR- α no tenía ninguna utilidad predictiva de la respuesta a olaratumab en cuanto a la SG o la SSP y que el PDGFR- α era un factor de mal pronóstico, lo que coincide con los datos de las publicaciones. Con respecto al PDGFR- β , no se observó una asociación significativa entre su estado y la respuesta a olaratumab en cuanto a la SG o la SSP. Tampoco pareció tener una función clara respecto al pronóstico del SPB..

Efectos desfavorables

Los resultados del estudio ANNOUNCE confirmaron el perfil de seguridad observado en el estudio previo de fase 2.

La tasa de acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento (AAAT) fue en general similar en ambos grupos de tratamiento (98,1 % frente al 99,2 %). Los AAAT notificados con más frecuencia fueron náuseas, neutropenia y cansancio. La tasa de toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia, anemia y neutropenia febril) y gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) se mantuvo equilibrada entre los grupos de tratamiento. Además, la tasa de dolor osteomuscular (consolidado) fue similar en los 2 grupos de tratamiento.

Las reacciones relacionadas con la perfusión, las arritmias cardíacas y la disfunción cardíaca se consideran acontecimientos de interés especial con olaratumab. La tasa de posibles reacciones de hipersensibilidad inmediata (es decir, que se produjeron el día de la perfusión) fue mayor en el grupo experimental en cuanto a los acontecimientos de todos los grados (11,7 % frente al 7,2 %) y los acontecimientos de grado ≥ 3 (2,3 % frente al 0,8 %), pero no se notificaron acontecimientos mortales. En total, 6 pacientes del grupo experimental y ninguno del grupo de control experimentaron una reacción anafiláctica. Todas las reacciones anafilácticas se produjeron durante la primera perfusión de olaratumab. Se notificaron reacciones no anafilácticas inmediatas en el 9,3 % de los pacientes con una intensidad de grado 1/2.

Los acontecimientos de arritmia cardíaca se notificaron con más frecuencia en el grupo experimental (cualquier grado, 12,8 % frente al 9,6 %; grado ≥ 3 , 2,7 % frente al 0,8 %).

La incidencia de todos los grados de acontecimientos en la categoría de acontecimientos adversos de interés especial (AAIE) de disfunción cardíaca fue del 18,3 % en el grupo experimental y del 13,7 % en el grupo de control; la mayoría consistieron en acontecimientos de edema periférico (13,2 % frente al 9,2 %) y edema (1,2 % frente al 0 %). Cuando se excluyó el acontecimiento de edema no asociado a un acontecimiento adverso (AA) indicativo de disfunción cardíaca o disminución significativa de la función ventricular izquierda, la incidencia real de disfunción cardíaca fue del 9,3 % en el grupo experimental y del 6,8 % en el grupo de control. Sin embargo, estos valores siguen siendo mayores en el grupo experimental.

Los acontecimientos adversos graves (AAG) fueron un poco más frecuentes (38,9 % frente al 34,9 %) en el grupo experimental que en el grupo de control. La neutropenia febril fue el AAG más frecuente, con una frecuencia similar en ambos grupos (12,8 % frente al 13,3 %). No se dispone de datos sobre AA ajustados en función de la exposición. Tampoco se dispone de datos sobre la toxicidad observada en los sujetos del grupo experimental que recibieron tratamiento de mantenimiento con olaratumab.

La frecuencia de pacientes con AAAT que motivaron la suspensión del tratamiento fue similar en ambos grupos (4,3 % frente al 4,4 %).

Un total de 170 (66,1 %) y 158 (63,5 %) pacientes fallecieron en el grupo experimental y el grupo de control, respectivamente; la mayoría de estas muertes se atribuyeron a la enfermedad en estudio (63,4 % y 61 %). Las muertes por acontecimientos adversos fueron en general similares en ambos grupos (7 [2,7 %] frente a 6 [2,4 %]). El número de muertes por AA durante el tratamiento o en los 30 días siguientes a la última dosis del fármaco del estudio fue de 5 (1,9 %) frente a 3 (1,2 %) (grupo experimental: embolia pulmonar en 2 sujetos, insuficiencia respiratoria aguda, aspiración y neumonía en un paciente cada uno; grupo de control: accidente cerebrovascular, ictus isquémico y sepsis, cada uno en un paciente). De ellos, 2 AAAT mortales se consideraron relacionados con el tratamiento del estudio en el grupo experimental (neumonía y aspiración) y ninguno en el grupo de control.

El análisis de la seguridad por categoría de edad (< 65 frente a ≥ 65 años) mostró un mayor grado de toxicidad en los sujetos mayores, aunque esto se observó en ambos grupos por igual.

Se observaron diferencias en la exposición a doxorubicina entre el grupo experimental y el grupo de control. Según protocolo, debían administrarse 75 mg/m² de doxorubicina (después de olaratumab o placebo) el día 1 de los ciclos 1 a 8 (de 3 semanas cada uno). Sin embargo, la mediana de la duración

del tratamiento con doxorubicina fue de 18 y 23 semanas en los grupos experimental y de control, respectivamente. La mediana del número de ciclos recibidos fue mayor en el grupo de control (6 frente a 7) y la mediana de la dosis acumulada por superficie corporal (mg/m^2) también fue mayor en el grupo de control (409 frente a 483). Estos datos parecen indicar una tolerabilidad diferente a la doxorubicina según el grupo, que parece ser diferente a la observada en el ensayo fase 2 previo, en el que la exposición a la doxorubicina fue mayor en los pacientes del grupo experimental que en el grupo de control (7 frente a 4).

Evaluación y exposición de los riesgos y los beneficios

En resumen, en el estudio ANNOUNCE no se observó ningún beneficio derivado de la adición de Lartruvo a doxorubicina en pacientes con SPB avanzado.

El tamaño de la muestra, la manera de llevar a cabo el estudio, los criterios de valoración, los métodos estadísticos y la aleatorización no parecen explicar la discrepancia entre el estudio ANNOUNCE y el estudio de fase 2 JGDG. La distribución de los pacientes del ensayo ANNOUNCE no indica diferencias importantes entre los grupos en cuanto a los motivos de suspensión del tratamiento. Las características basales parecen estar equilibradas, tanto en lo que respecta a la histología como a la situación de la enfermedad en el momento de la aleatorización.

Todos los análisis de sensibilidad realizados en el estudio ANNOUNCE, tanto en la población IT como en el grupo de LMS, apuntan en la misma dirección (ausencia de efecto favorable del olaratumab). Se observa una superposición de las curvas de Kaplan-Meier para la SG. Los análisis de subgrupos no revelan la existencia de efectos beneficiosos en ningún subgrupo de interés. Incluso el tratamiento posterior a la suspensión del tratamiento está equilibrado. La única diferencia significativa observada en la SSP se observó en la población IT, pero a favor del grupo de control. Ni el análisis exploratorio de la expresión de PDGFR- α ni la inmunogenicidad parecen explicar la ausencia de efectos beneficiosos.

En el estudio ANNOUNCE no surgieron problemas de seguridad nuevos.

No parece que haya un único motivo que pueda explicar la discrepancia en los resultados observados entre los estudios JGDG de fase 2 y ANNOUNCE de fase 3. Al tratarse de un ensayo confirmatorio, ANNOUNCE se diseñó específicamente para demostrar diferencias en la SG. La solidez de los datos del estudio de fase 3 ANNOUNCE es necesariamente superior debido al mayor número de pacientes y al diseño enmascarado sin entrecruzamiento de grupos. La heterogeneidad también podría intervenir en los dos estudios. El SPB es una enfermedad que abarca una amplia variedad de histologías tumorales distintas, algunas de ellas con diferente pronóstico y tratamientos específicos. Resulta verosímil que la presencia una diferencia en las tasas de varias histologías entre los dos estudios pudiera haber influido en la disparidad de la eficacia observada.

En general, los resultados del estudio ANNOUNCE son lo suficientemente definitivos y sólidos para extraer la conclusión de que no se demostró ninguna eficacia terapéutica asociada al tratamiento con olaratumab en la indicación autorizada. Aunque no surgieron nuevos problemas de seguridad en el estudio ANNOUNCE, cualquier problema de seguridad asociado al uso de olaratumab hace que la relación riesgo/beneficio de Lartruvo sea negativa debido a la falta de eficacia terapéutica observada en el estudio. En consecuencia, dado que el estudio ANNOUNCE se consideró una obligación específica para confirmar la eficacia y la seguridad del olaratumab en la indicación autorizada, debe revocarse la autorización condicional de comercialización de Lartruvo.

Dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado el procedimiento para Lartruvo de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.
- El Comité analizó los resultados del estudio ANNOUNCE (JGDJ), realizado para satisfacer la obligación específica con vistas a confirmar una relación riesgo/beneficio favorable para la autorización condicional de comercialización de Lartruvo, de conformidad con el artículo 14a del Reglamento (CE) n.º 726/2004.
- El Comité señaló que no se observó ningún efecto beneficioso de la adición de Lartruvo a doxorubicina en el tratamiento de pacientes con sarcoma de partes blandas en estadio avanzado, en comparación con doxorubicina sola.
- En consecuencia, el Comité concluyó que Lartruvo carece de eficacia terapéutica y que la relación riesgo/beneficio de Lartruvo no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el Comité recomienda la revocación de la autorización de comercialización de Lartruvo.