

Lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Lartruvo sai tingimusliku müügiloa määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14 lõike 7 alusel, mis kehtib kogu Euroopa Liidus, 9. novembril 2016. Lartruvo näidustus on:

„Lartruvo kombinatsioonis doksorubitsiiniga on näidustatud pehmete kudede kaugelearenenud sarkoomi raviks täiskasvanutel, kelle haigus ei allu kuratiivsele kirurgilisele või kiiritusravile ja keda ei ole varem doksorubitsiiniga ravitud.“

Lartruvo sai müügiloa ühe avatud randomiseeritud 1b./2. faasi kliinilise uuringu alusel, millesse kaasati varem doksorubitsiiniga mitteravitud patsiendid, kellel oli pehmete kudede kaugelearenenud sarkoom, mida ei saanud kirurgiliselt ja kiiritusraviga ravida (uuring JGDG). Nimetatud uuringus parandas ravi olaratumabi ja doksorubitsiini kombinatsiooniga progresseerumiseta elumust (PFS) (sõltumatu hinnangu alusel 8,2 vs. 4,4 kuud; uurija hinnangul 6,6 vs. 4,1 kuud, ohusuhe (HR) 0,672 [95% usaldusvahemik: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$) ja üldist elumust (OS) (26,5 kuud vs. 14,7 kuud, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

Olaratumabi efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks pidi müügiloa hoidja esitama 2020. aasta jaanuariks erikohustusena III faasi randomiseeritud topeltpimedat kinnitava kliinilise uuringu aruande, milles kaugelearenenud või metastaatilise pehmete kudede sarkoomiga patsientidel võrreldakse doksorubitsiini ja olaratumabi kombinatsiooni ainult doksorubitsiiniga (uuring I5B-MCJGDJ [JGDJ] ANNOUNCE), hõlmates uurimuslikke biomarkeri andmed.

Jaanuaris 2019 edastas müügiloa hoidja Euroopa Ravimiametile uuringu JGDJ esialgsed põhitulemused. Kokku raviti 509 patsienti randomiseeritult kas Lartruvo ja doksorubitsiini kombinatsiooniga (millele järgnes Lartruvo monoterapia kuni haiguse progresseerumiseni) või platseebo ja doksorubitsiini kombinatsiooniga (millele järgnes platseebo monoterapia kuni haiguse progresseerumiseni).

Uuringu tulemused tekitasid kahtlusi seoses efektiivsuse puudumisega, sest uuringus ei saavutatud esmast eesmärki pikendada elumust patsientide üldpopulatsioonis või leiomüosarkoomiga patsientide allpopulatsioonis. Samuti ei leitud kliinilist kasu peamistes teisestest efektiivsuse tulemusnäitajates.

25. jaanuaril 2019 algatas Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud küsimusi ja nende mõju Lartruvo kasulikkuse ja riski tasakaalule. Komisjon palus inimravimite komiteel esitada oma arvamus selle kohta, kas kõnealuse ravimi müügiluba tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Soodsad toimed

Uuring ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, milles olaratumabi ja doksorubitsiini kombinatsiooni võrreldi platseebo ja doksorubitsiini kombinatsiooniga lokaalselt levinud või metastaatilise pehmete kudede sarkoomiga patsientidel. Uuringu eesmärk oli kinnitada soodsat mõju üldisele elumusele, mida oli täheldatud varasemas väiksema ulatusega 1b./2. faasi uuringus JGDG. Nimetatud uuringus ilmnis elumuse ootamatu suurenemine kaugelearenenud/metastaatilise pehmete kudede sarkoomiga (STS) patsientidel, kes olid uuringusse kaasatud Ameerika Ühendriikides. Kuigi kõnealuse uuringu esmane tulemusnäitaja (PFS) ei näidanud selgelt kasvaja progresseerumise edasilükkumist eksperimentaalse ravi rühmas, toetas olaratumabi kombinatsioonraviga seotud pikem elumus tingimusliku müügiloa andmist. Seetõttu nõuti erikohustusena uuringu ANNOUNCE (JGDJ) korraldamist, et kinnitada olaratumabi efektiivsust ja ohutust samas patsientide populatsioonis, kellel Lartruvo kasutamine on praegu näidustatud.

Kokku randomiseeriti suhtes 1:1 uuringusse 509 täiskasvanud patsienti, kellel oli kaugelearenenud või metastaatiline pehmete kudede sarkoom, mida ei saanud kuratiivselt ravida kirurgiliselt või

kiiritusraviga (neist 234 patsiendil oli leiomüosarkoom, LMS), randomiseerimine oli stratifitseeritud kaugelearenenud/metastaatilise haiguse varasemate süsteemsete ravide arvu, kasvaja histoloogilise tüübi ja ECOG-staatuse alusel. Uuritava ravimi rühmas (n = 258; LMS n = 119) said patsiendid olaratumabi ja doksorubiitsiini ning kontrollrühmas (n = 251; LMS n = 114) said patsiendid platseebot ja doksorubiitsiini. Doksorubiitsiini manustati maksimaalselt 8 ravikuuri iga 3 nädala tagant koos olaratumabi/platseeboga, mida jätkati pärast 8 ravikuuri kuni haiguse progresseerumise, vastuvõetamatu toksilisuse, surma või muule uuringust väljaarvamise kriteeriumile vastamiseni. Võrreldes olaratumabi praegu soovitatava annustamisega (15 mg/kg iga 3-nädalase tsükli 1. ja 8. päeval) kasutati uuringus küllastamistsükli annusega 20 mg/kg esimese ravikuuri 1. ja 8. päeval, et minimeerida nende patsientide arvu, kellel on tegemist olaratumabi subterapeutilise seerumikontsentratsiooniga ilma suurenenud toksilisuse riskita, võttes aluseks farmakokineetika ja sobitatud juhukontrolli analüüsi andmed ekspositsiooni kvartilides. Patsientide ja haiguste peamised näitajad olid uuringurühmades üldiselt hästi tasakaalus.

Selle uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elumus ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis ja LMS-i populatsioonis. ITT populatsioonis oli üldise elumuse mediaan uuritava ravimi rühmas 20,37 kuud ja kontrollrühmas 19,75 kuud (HR = 1,047 [95% usaldusvahemik: 0,841; 1,303] p = 0,69) ning üldise elumuse Kaplani-Meieri (KM) kõverad kattusid täielikult, mis näitab, et Lartruvo lisamisel doksorubiitsiinile ei olnud soodsat mõju üldisele elumusele. Üldise elumuse lisaanalüüsid näitasid, et enamikus alarühmades olid HR-i hinnangud sarnaselt üldise elumuse üldtulemusega vahemikus 0,9–1,1. Ka LMS-i populatsioonis ei leitud üldise elumuse puhul erinevust.

PFS-i puhul leiti ITT populatsioonis uurija hinnangul oluline erinevus, ent kontrollrühma kasuks. Uuritava ravimi rühmas oli PFS-i mediaan 5,42 kuud ja kontrollrühmas 6,77 kuud (HR = 1,231 [95% usaldusvahemik: 1,009; 1,502; p = 0,042). LMS-i populatsioonis ei leitud PFS-i osas ravirühmade vahel olulist erinevust.

Uuritava ravimi rühma ja kontrollrühma vahel ei täheldatud ITT populatsioonis statistiliselt olulist erinevust üldise ravivastuse määras (ORR) või haiguse kontrolli määras (DCR), kusjuures mõlemad näitajad olid kontrollrühmas numbriliselt paremad. LMS-i populatsioonis oli ORR kontrollrühmas parem (ilma statistiliselt olulise erinevusest) ning DCR oli kontrollrühmas statistiliselt oluliselt parem.

Mis tahes muudes teistes tulemusnäitajates, mida ITT populatsioonis analüüsi, erinevusi ei täheldatud. Uuringu ANNOUNCE tulemuste analüüsid näitasid, et PDGFR- α staatusel ei olnud prognostilist tähendust olaratumabi ravivastuse osas OS-i ega PFS-i alusel ja et PDGFR- α oli halb prognostiline tegur, mis on kooskõlas kirjandusandmetega. PDGFR- β korral ei leitud olulist seost PDGFR- β staatuse ja olaratumabi ravivastuse vahel OS-i või PFS-i alusel. PDGFR- β -l ei olnud selget prognostilist tähendust STS-i puhul.

Ebasoodsad toimed

Uuringu ANNOUNCE tulemused kinnitasid varasemas II faasi uuringus täheldatud ohutusprofiili.

Ravi ajal ilmnenud kõrvalnähtude (TEAE) esinemissageduse määr oli mõlemas ravirühmas üldiselt sarnane (vastavalt 98,1% ja 99,2%). Kõige sagedamini teatatud TEAE-d olid iiveldus, neutropeenia ja väsimus. Hematoloogilise toksilisuse (neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia ja febriline neutropeenia) ja seedetrakti toksilisuse (iiveldus, oksendamise ja kõhulahtisus) esinemissageduse määr oli ravirühmade vahel tasakaalus. Lisaks oli (konsolideeritud) luu-lihaskonna valu esinemissageduse määr kahes ravirühmas sarnane.

Infusiooniga seotud reaktsioonid, südame rütmihäired ja südame talitlushäired on olaratumabi puhul erihuvi pakkuvad kõrvalnähtud. Koheste (st infusiooni päeval ilmnevate) võimalike ülitundlikkusreaktsioonide esinemissageduse määr oli uuritava ravimi rühmas suurem nii kõigis raskusastmetes (11,7 % vs. 7,2 %) kui ka ≥ 3 . raskusastme reaktsioonides (2,3% vs. 0,8 %), kuid

surmajuhumitest ei teatatud. Kokku tekkis anafülaktiline reaktsioon 6 patsiendil uuritava ravimi rühmas ning mitte ühelgi patsiendil kontrollrühmas. Kõik anafülaktilised reaktsioonid tekkisid olaratumabi esimese infusiooni ajal. Kohestest mitteanafülaktilistest reaktsioonidest teatasid 9,3% patsientidest ja need olid 1./2. raskusastmega.

Südame rütmihäiretest teatati sagedamini uuritava ravimi rühmas (mis tahes raskusaste 12,8% vs. 9,6%; ≥ 3 . raskusaste 2,7% vs. 0,8%).

Südame talitlushäirete kõigi raskusastmete esinemissageduse määr oli uuritava ravimi rühmas 18,3% ja kontrollrühmas 13,7%, enamasti oli tegemist perifeerse tursega (13,2% vs. 9,2%) ja tursega (1,2% vs. 0%). Kui jätta välja tursed, mis ei olnud seotud südame talitlushäirele viitava kõrvalnähuga ega vasaku vatsakese funktsiooni olulise vähenemisega, oli südame talitlushäirete tegelik esinemissageduse määr uuritava ravimi rühmas 9,3% ja kontrollrühmas 6,8%. Siiski oli see uuritava ravimi rühmas suurem.

Tõsiste kõrvalnähtude (SAE) esinemissagedus oli uuritava ravimi rühmas mõnevõrra suurem kui kontrollrühmas (38,9% vs. 34,9%). Febriilne neutropeenia oli kõige sagedamini esinev SAE ja selle esinemissagedus oli mõlemas rühmas sarnane (12,8% vs. 13,3%). Puuduvad andmed ekspositsiooni suhtes kohandatud kõrvalnähtude esinemissageduse kohta. Samuti puuduvad andmed toksilisuse kohta uuritava ravimi rühma patsientidel, kes said olaratumabi säilitusravina.

Patsientide osakaal, kelle ravi oli vaja ravi ajal ilmnenu kõrvalnähtude tõttu lõpetada, oli mõlemas rühmas sarnane (4,3% ja 4,4%).

Uuritava ravimi rühmas ja kontrollrühmas suri kokku vastavalt 170 (66,1%) ja 158 patsienti (63,5%) peamiselt uuritava haiguse tõttu (63,4% vs. 61%). Surmajuhumite arv kõrvalnähtude tõttu oli mõlemas ravirühmas üldiselt sarnane (7 [2,7%] vs. 6 [2,4%]). Surmajuhumite arv ravi ajal või 30 päeva jooksul pärast viimase annuse manustamist ilmnenu kõrvalnähtude tõttu oli vastavalt 5 (1,9%) ja 3 (1,2%) (uuritava ravimi rühmas kopsuarteri trombemboolia 2 patsiendil, äge hingamispuudulikkus, aspiratsioon ja pneumoonia kõik ühel patsiendil; kontrollrühmas äge ajuverevarustuse häire, isheemiline insult ja sepsis kõik ühel patsiendil). Neist 2 surmaga lõppenud TEAE-d peeti uuritava ravimi rühmas seotuks uuringuravimiga (pneumoonia ja aspiratsioon), samas kui kontrollrühmas selliseid juhte ei olnud.

Ohutusanalüüs vanuserühmade kaupa (< 65 -aastased vs. ≥ 65 -aastased) näitas suuremat toksilisust vanematel patsientidel, kuid see ilmnis võrdselt mõlemas uuringurühmas.

Märgiti, et doksorubiitsiini ekspositsioon oli uuritava ravimi rühmas ja kontrollrühmas erinev. Uuringuplaani kohaselt manustati doksorubiitsiini annuses 75 mg/m² (pärast olaratumabi või platseebot) 1. kuni 8. tsükli (kõik 3 nädalat) 1. päeval. Samas oli doksorubiitsiiniravi kestuse mediaan uuritava ravimi rühmas ja kontrollrühmas vastavalt 18 nädalat ja 23 nädalat. Saadud ravikuuride mediaanarv oli kontrollrühmas suurem (6 vs. 7) ja ka kumulatiivse annuse mediaan kehapiindala kohta (mg/m²) oli kontrollrühmas suurem (409 vs. 483). Need andmed näivad viitavat doksorubiitsiini erinevale talutavusele ravirühmades, mis näib erinev varasema II faasi uuringu tulemustest, kus doksorubiitsiini ekspositsioon oli uuritava ravimi rühma patsientidel suurem kui kontrollrühma patsientidel (7 vs. 4).

Kasulikkuse ja riski hindamine ja arutelu

Kokkuvõttes ei täheldatud uuringus ANNOUNCE, et kaugelearenenud STS-iga patsientidel oleks olnud Lartruvo lisamisest doksorubiitsiinile mingit kasu.

Valimi suurus, uuringu läbiviimine, tulemusnäitajad, statistilised meetodid või randomiseerimine ei näi selgitavat lahknevust uuringu ANNOUNCE ja II faasi uuringu JGDG tulemuste vahel. Patsientide jaotumine uuringus ANNOUNCE ei näita olulisi erinevusi rühmade vahel ravi lõpetamise põhjuste osas.

Algtaseme näitajad tunduvad olevat ravirühmade vahel tasakaalus, seda nii randomiseerimisaegse histoloogilise tüübi kui ka haiguse näitajate puhul.

Kõik uuringus ANNOUNCE tehtud tundlikkusanalüüsid (nii ITT populatsioonis kui ka LMSi alarühmas) osutavad samas suunas (olaratumabi soodne mõju puudub). Üldise elumuse Kaplani-Meieri kõverad kattuvad. Alarühmade analüüs ei näita ühtegi huvipakkuvat alarühma, kus saaks tuvastada mingigi kasu. Isegi uuringuravi lõpetamise järgne ravi on ravirühmade vahel tasakaalus. Ainus oluline erinevus PFS-is oli ITT populatsioonis, ent kontrollrühma kasuks. Kasu puudumist ei selgita ka PDGFR- α ekspressiooni uurimuslik analüüs ega immunogeensus.

Uusi ohutusprobleeme uuringust ANNOUNCE ei ilmnenu.

Ükski ainupõhjus ei näi selgitavat II faasi uuringu JGDG ja III faasi uuringu ANNOUNCE tulemuste erinevusi. Uuring ANNOUNCE oli kinnitava uuringuna spetsiaalselt kavandatud üldise elumuse erinevuse näitamiseks. III faasi uuringu ANNOUNCE tõendid on kindlasti tugevamad, arvestades suuremat patsientide arvu ja pimeuuringu meetodikat ilma patsientide ravi vahetuseta ravirühmade vahel. Kahes uuringus võib teatud rolli mängida ka heterogeensus. STS on haigus, mis hõlmab kasvaja väga erinevaid histoloogilisi tüüpe, millest mõned vajavad erinevat prognoosi ja spetsiifilist ravi. On tõenäoline, et mitme histoloogilise tüübi erinev esinemismäär kahes uuringus võis mõjutada täheldatud erinevusi ravi efektiivsuses.

Üldkokkuvõttes on uuringu ANNOUNCE tulemused piisavalt küpsed ja kindlad, et järeldada, et nimetatud uuring näitas olaratumabi ravi efektiivsuse puudumist heakskiidetud näidustusel. Kuigi uuringus ANNOUNCE ei ilmnenu uusi ohutusprobleeme, muudavad olaratumabi mis tahes ohutusprobleemid uuringus täheldatud terapeutilise efektiivsuse puudumise tõttu Lartruvo riski ja kasulikkuse tasakaalu negatiivseks. Kuna uuring ANNOUNCE oli nõutud erikohustusena kinnitamaks olaratumabi efektiivsust ja ohutust heakskiidetud näidustusel, tuleks seetõttu Lartruvo tingimuslik müügiluba tühistada.

Inimravimite komitee arvamus

Arvestades, et

- komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Lartruvo puhul;
- komitee vaatas läbi uuringu ANNOUNCE (JGDJ) tulemused, seejuures tehti uuring, et täita Lartruvo tingimusliku müügiloaga seotud erikohustust soodsa kasulikkuse ja riski tasakaalu kinnitamiseks määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 14-a alusel;
- komitee märkis, et Lartruvo lisamisel doksorubitsiinile ei täheldatud kauglearenenud pehmete kudede sarkoomiga patsientide ravimisel ainult doksorubitsiiniga võrreldes mingit kasu;
- komitee järeldas seetõttu, et Lartruvo puudub terapeutiline efektiivsus ning et Lartruvo kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole soodne.

Seetõttu soovib komitee direktiivi 2001/83/EÜ artikli 116 kohaselt Lartruvo müügiloa tühistada.