

Annexe
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 9 novembre 2016, une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, valide dans toute l'Union européenne, a été délivrée pour Lartruvo au titre de l'article 14, paragraphe 7, du règlement (CE) n° 726/2004. L'indication thérapeutique de Lartruvo est la suivante:

«en association à la doxorubicine, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine».

Lartruvo a été autorisé sur la base d'une étude clinique ouverte randomisée de phase Ib/II qui avait recruté des patients naïfs de traitement par doxorubicine atteints d'un sarcome des tissus mous avancé non éligibles à un traitement chirurgical et à une radiothérapie (étude JGDG). Lors de cette étude, un traitement par olaratumab associé à la doxorubicine a entraîné une amélioration de la survie sans progression (SSP) (8,2 contre 4,4 mois selon une évaluation indépendante; 6,6 contre 4,1 mois, hazard ratio (HR) 0,672 [IC à 95 %: 0,442; 1,021], $p = 0,0615$ selon l'évaluation de l'investigateur) et de la survie globale (SG) (26,5 mois contre 14,7 mois, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité d'olaratumab, il a été demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre avant janvier 2020, à titre d'obligation spécifique, le rapport d'étude clinique de l'étude confirmatoire randomisée, en double aveugle, de phase III comparant la doxorubicine associée à l'olaratumab à la doxorubicine seule chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous métastatique ou avancé (étude I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), incluant les données exploratoires des biomarqueurs.

En janvier 2019, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a communiqué à l'Agence européenne des médicaments des résultats préliminaires de haut niveau issus de l'étude JGDJ. Au total, 509 patients ont été randomisés pour recevoir un traitement soit par Lartruvo + doxorubicine (suivi par l'administration de Lartruvo en monothérapie jusqu'à progression de la maladie), soit par placebo + doxorubicine (suivi par l'administration d'un placebo en monothérapie jusqu'à progression de la maladie).

L'étude a suscité des préoccupations quant à l'absence d'efficacité car elle n'a pas répondu à l'objectif primaire de prolongation de la survie au sein de la population globale ou au sein de la sous-population atteinte d'un léiomyosarcome. Par ailleurs, aucun bénéfice clinique n'a été observé pour les principaux critères secondaires d'efficacité.

Le 25 janvier 2019, la Commission européenne (CE) a entamé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé au Comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'évaluer les préoccupations susmentionnées et leur impact sur le rapport bénéfice-risque du Lartruvo. La CE a demandé au CHMP de donner son avis sur le point de savoir si l'autorisation de mise sur le marché pour ce produit devrait être maintenue, modifiée, suspendue ou révoquée.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Effets favorables

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, consacrée à l'association olaratumab + doxorubicine par comparaison à l'association placebo + doxorubicine chez des patients atteints d'un sarcome des tissus mous (STM) localement avancé ou métastatique. Elle avait été conçue pour confirmer le bénéfice sur la SG préalablement démontré dans le cadre de l'étude JGDG de phase Ib/II plus succincte. En effet, cette dernière avait montré une amélioration inattendue de la survie chez des patients atteints d'un STM avancé/métastatique recrutés aux États-Unis. Même si le critère d'évaluation primaire de cette étude (à savoir la SSP) n'a pas révélé de ralentissement évident dans la progression de la tumeur du

côté du groupe expérimental, la survie plus longue associée au traitement combiné incluant l'olaratumab a contribué à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Il avait ensuite été imposé à l'étude ANNOUNCE (JGDJ), au titre d'une obligation spécifique, de confirmer l'efficacité et la sécurité d'olaratumab chez la même population pour laquelle Lartruvo est actuellement indiqué.

Au total, 509 patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé ou métastatique non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie (parmi lesquels 234 présentaient un léiomyosarcome, LMS) ont été randomisés selon un rapport de 1:1, en fonction du nombre de traitements systémiques antérieurs suivis pour une maladie avancée/métastatique, du type histologique de la tumeur, et de l'indice de performance ECOG, dans le groupe expérimental (n = 258; LMS n = 119) avec olaratumab + doxorubicine ou dans le groupe témoin (n = 251; LMS n = 114) avec placebo + doxorubicine. La doxorubicine a été administrée pour une durée maximale de 8 cycles de 3 semaines, avec maintien de l'association olaratumab/placebo après 8 cycles jusqu'à progression de la maladie, survenue d'une toxicité inacceptable, d'un décès ou de tout autre critère d'arrêt du traitement. En comparaison avec la posologie d'olaratumab actuellement recommandée (soit 15 mg/kg les jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines), un cycle de charge de 20 mg/kg les jours 1 et 8 du cycle 1 a été utilisé afin de réduire au minimum le nombre de patients exposés à des taux sériques d'olaratumab en deçà du seuil thérapeutique sans risque accru de toxicité, d'après l'analyse pharmacocinétique (PK) et l'analyse des cas témoins appariés par résultats des quartiles d'exposition. Dans l'ensemble, un bon équilibre semble avoir été trouvé entre les caractéristiques des patients de la maladie à l'inclusion.

Le critère d'évaluation primaire de cette étude était la survie globale (SG) au sein de la population en intention de traiter (ITT) et au sein de la population LMS. Chez la population ITT, la SG moyenne était de 20,37 mois dans le groupe expérimental et de 19,75 mois dans le groupe témoin (HR = 1,047 [IC à 95 %: 0,841; 1,303]; p = 0,69), et les courbes de Kaplan-Meier de la survie globale se chevauchent totalement, ce qui indique que l'ajout de Lartruvo à la doxorubicine n'a eu aucun effet bénéfique sur la survie globale. D'autres analyses de la survie globale ont montré que dans la majorité des sous-groupes, les estimations du hazard ratio allaient de 0,9 à 1,1; ce qui est cohérent avec l'ensemble des résultats de la survie globale. Aucune différence n'a été observée non plus sur la survie globale au sein de la population LMS.

Une différence significative a été notée dans la survie sans progression chez la population ITT d'après l'évaluation de l'investigateur, mais en faveur du groupe témoin. La SSP moyenne était de 5,42 mois dans le groupe expérimental et de 6,77 mois dans le groupe témoin (HR = 1,231 [IC à 95 %: 1,009; 1,502]; p = 0,042). Aucune différence significative n'a été constatée au niveau de la SSP entre les groupes de traitement chez la population LMS.

Aucune différence statistiquement significative dans le taux de réponse objective (TRO) ou dans le taux de contrôle de la maladie (TCM) n'a été observée au sein de la population ITT entre le groupe expérimental et le groupe témoin. De plus, ces deux taux étaient en faveur du groupe témoin. Chez la population LMS, le TRO était favorable au groupe témoin (aucune différence statistiquement significative) et le TCM s'avérait statistiquement significatif en faveur du groupe témoin.

Aucune différence n'a été notée dans tous les autres critères d'évaluation secondaires analysés chez la population ITT. Les analyses de l'étude ANNOUNCE ont montré que le statut du récepteur alpha du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR- α) ne jouait aucun rôle prédictif de la réponse à l'olaratumab en termes de survie globale ou de survie sans progression, et que le PDGFR- α constituait un mauvais facteur pronostic, ce qui est cohérent avec les données issues de la littérature. En ce qui concerne le PDGFR- β , aucune association significative n'a été détectée entre le statut du PDGFR- β et la

réponse à l'olatumab en termes de SG ou de SSP. Le PDGFR- β ne semblait pas jouer un rôle pronostique évident non plus dans le STM.

Effets défavorables

Les résultats de l'étude ANNOUNCE ont confirmé le profil de sécurité observé lors de l'étude de phase II antérieure.

Le taux d'événements indésirables survenant au cours du traitement (TEAE) était globalement similaire dans les deux groupes de traitement (98,1 % contre 99,2 %). Les TEAE les plus couramment rapportés étaient des nausées, une neutropénie et de la fatigue. Le taux de toxicités hématologiques (neutropénie, thrombocytopenie, anémie et neutropénie fébrile) et de toxicités gastro-intestinales (nausée, vomissement et diarrhée) était équilibré entre les deux groupes de traitement. De plus, le taux de douleur musculo-squelettique (consolidée) était semblable entre les deux groupes de traitement.

Des réactions liées à la perfusion, une arythmie cardiaque et une insuffisance cardiaque sont des événements présentant un intérêt particulier pour l'olatumab. Le taux de réactions d'hypersensibilité immédiate potentielles (c.-à.-d. survenant le jour de la perfusion) était plus élevé dans le groupe expérimental pour les événements de tous grades (11,7 % contre 7,2 %) et les événements de grade ≥ 3 (2,3 % contre 0,8 %), mais aucun événement fatal n'a été rapporté. Dans l'ensemble, 6 patients dans le groupe expérimental contre aucun dans le groupe témoin n'ont développé une réaction anaphylactique. Toutes les réactions anaphylactiques sont survenues au cours de la première perfusion d'olatumab. Des réactions non anaphylactiques immédiates ont été rapportées chez 9,3 % des patients, avec une sévérité de grade 1/2.

Des événements d'arythmie cardiaque ont été plus couramment rapportés dans le groupe expérimental (tous grades: 12,8 % contre 9,6 %; grade ≥ 3 : 2,7 % contre 0,8 %).

L'incidence pour tous les grades d'événements dans la catégorie des événements indésirables d'intérêt particulier (AESI) de l'insuffisance cardiaque était de 18,3 % dans le groupe expérimental et de 13,7 % dans le groupe témoin, la majorité étant des événements d'œdème périphérique (13,2 % contre 9,2 %) et d'œdème (1,2 % contre 0 %). À l'exception des œdèmes non associés à un événement indésirable (EI) évocateur d'une insuffisance cardiaque ou d'une réduction significative de la fonction du ventricule gauche, la véritable incidence de l'insuffisance cardiaque était de 9,3 % dans le groupe expérimental et de 6,8 % dans le groupe témoin. Cela reste toutefois plus élevé dans le groupe expérimental.

Un nombre un peu plus important d'événements indésirables graves ou EIG (38,9 % contre 34,9 %) sont survenus dans le groupe expérimental que dans le groupe témoin. La neutropénie fébrile a été l'EIG la plus courante, survenant avec une fréquence similaire dans les deux groupes (12,8 % contre 13,3 %). Aucune donnée sur les événements indésirables (EI) ajustés par l'exposition n'est disponible. Il n'y a pas non plus de donnée concernant la toxicité observée chez les patients du groupe expérimental traités par maintien du traitement par olatumab.

La fréquence des patients présentant des TEAE entraînant un arrêt du traitement était similaire dans les deux groupes (4,3 % contre 4,4 %).

Au total, 170 (66,1 %) patients sont décédés dans le groupe expérimental contre 158 (63,5 %) dans le groupe témoin, respectivement, la majorité des décès étant attribuée à la maladie faisant l'objet de l'étude (63,4 % contre 61 %). Les décès dus à des événements indésirables ont été globalement similaires dans les deux groupes (7 [2,7 %] contre 6 [2,4 %]). Les décès dus à des EI sous traitement ou survenant dans les 30 jours suivant la dernière dose du médicament de l'étude ont été au nombre de 5 (1,9 %) contre 3 (1,2 %) (groupe expérimental: embolie pulmonaire chez 2 patients, insuffisance respiratoire aiguë, aspiration et pneumonie observée chez un seul patient pour chacune; groupe

témoin: accident vasculaire cérébral, AVC ischémique et septicémie, chacun observé chez un seul patient). Parmi ces EI, 2 TEAE entraînant la mort ont été considérés comme étant liés au traitement de l'étude dans le groupe expérimental (pneumonie et aspiration) contre aucun dans le groupe témoin.

Une analyse de la sécurité par tranche d'âge (<65 ans contre ≥65 ans) a montré une toxicité plus élevée chez les patients plus âgés, bien que cette observation ait été équivalente dans les deux groupes.

Une exposition différente à la doxorubicine entre le groupe expérimental et le groupe témoin a été notée. Conformément au protocole, 75 mg/m² de doxorubicine devait être administrés (après l'olaratumab ou un placebo) le jour 1 des cycles 1 à 8 (d'une durée de 3 semaines chacun). Cependant, la durée moyenne du traitement par doxorubicine était de 18 semaines et 23 semaines pour les groupes expérimental et témoin, respectivement. La moyenne du nombre de cycles suivis était supérieure dans le groupe témoin (6 contre 7) et la moyenne de la dose cumulée en fonction de la surface corporelle (en mg/m²) était également plus élevée pour le groupe témoin (409 contre 483). Ces données semblent suggérer une tolérabilité différente à la doxorubicine selon le groupe, ce qui semble aller à l'encontre de ce qui a été observé lors de l'étude de phase II antérieure, où l'exposition à la doxorubicine était plus élevée pour les patients du groupe expérimental que pour ceux du groupe témoin (7 contre 4).

Évaluation bénéfique/risque et discussion

En résumé, aucun bénéfice lié à l'ajout de Lartruvo à la doxorubicine chez les patients atteints d'un STM avancé n'a été observé dans l'étude ANNOUNCE.

La taille de l'échantillon, la conduite de l'étude, les critères d'évaluation, les méthodes statistiques ou la randomisation ne semblent pas expliquer l'écart entre l'étude ANNOUNCE et l'étude JGDG de phase II. La répartition des patients de l'étude ANNOUNCE n'indique pas de différences majeures entre les groupes de traitement concernant les raisons de l'arrêt du traitement. Les caractéristiques à l'inclusion semblent bien équilibrées, à la fois sur le plan de l'histologie et de la maladie, lors de la randomisation.

Toutes les analyses de la sensibilité menées dans l'étude ANNOUNCE, à la fois chez la population ITT et dans le groupe LMS, vont dans le même sens (aucun effet bénéfique de l'olaratumab). Les courbes de Kaplan-Meier pour la SG se chevauchent. Les analyses du sous-groupe ne révèlent aucun sous-groupe d'intérêt pouvant présenter un quelconque bénéfice. Même la thérapie après l'arrêt du traitement est équilibrée. L'unique différence significative dans la SSP a été observée chez la population ITT, mais en faveur du groupe témoin. Ni l'analyse exploratoire de l'expression du PDGFR- α , ni l'immunogénicité ne semble expliquer l'absence de bénéfice.

Aucun nouveau problème de sécurité n'est apparu à la suite de l'étude ANNOUNCE.

Il apparaît que rien ne semble expliquer la divergence des résultats entre l'étude JGDG de phase II et l'étude ANNOUNCE de phase III. En tant qu'étude confirmatoire, ANNOUNCE avait été spécifiquement conçue pour faire apparaître les différences dans la survie globale. La solidité de la preuve issue de l'étude ANNOUNCE de phase III est nécessairement plus conséquente en raison du nombre plus important de patients et de sa conduite en aveugle sans crossing-over. L'hétérogénéité pourrait également jouer un rôle dans les deux études. Le STM est une maladie qui englobe un large éventail d'histologies tumorales diverses, certaines avec un pronostic et des traitements spécifiques différents. Il est plausible qu'un taux différent de plusieurs histologies entre les deux études ait pu avoir une incidence dans la divergence d'efficacité observée.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude ANNOUNCE sont aboutis et fiables et permettent de conclure que l'étude a montré l'absence d'efficacité thérapeutique associée à un traitement par olaratumab dans

l'indication autorisée. Même si aucun problème de sécurité n'est apparu à la suite de l'étude ANNOUNCE, tout problème de sécurité associé à l'olaratumab rend le rapport bénéfice/risque de Lartruvo négatif compte tenu de l'absence d'efficacité thérapeutique observée pendant l'étude. Par conséquent, puisque l'étude ANNOUNCE avait été imposée à titre d'obligation spécifique pour confirmer l'efficacité et la sécurité d'olaratumab dans l'indication autorisée, l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du Lartruvo doit être retirée.

Avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 20, du règlement (CE) n° 726/2004 pour Lartruvo.
- Le comité a examiné les résultats de l'étude ANNOUNCE (JGDJ), qui a été conduite pour satisfaire à l'obligation spécifique dans le but de confirmer un rapport bénéfice/risque favorable pour l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de Lartruvo, conformément à l'article 14-bis du règlement (CE) n° 726/2004.
- Le comité a noté qu'aucun bénéfice lié à l'ajout de Lartruvo à la doxorubicine dans le traitement des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé n'avait été observé, par comparaison avec la doxorubicine seule.
- Par conséquent, le comité a conclu que Lartruvo est dépourvu d'efficacité thérapeutique et que le rapport bénéfice/risque de Lartruvo est défavorable.

Aussi, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande le retrait de l'autorisation de mise sur le marché pour Lartruvo.