

Prilog
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Dana 9. studenoga 2016. za lijek Lartruvo izdano je uvjetno odobrenje za stavljanje u promet u skladu s člankom 14. stavkom 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koje vrijedi na prostoru Europske unije.

Terapijska indikacija za lijek Lartruvo glasi:

„u kombinaciji s doksorubicinom za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim sarkomom mekog tkiva koji nisu pogodni za kurativno kirurško ili radioterapijsko liječenje i koji prethodno nisu bili liječeni doksorubicinom“.

Lijek Lartruvo odobren je na temelju jednog otvorenog, randomiziranoga kliničkog ispitivanja faze 1b/2 na bolesnicima s uznapredovalim sarkomom mekog tkiva koji prethodno nisu bili liječeni doksorubicinom i koji nisu pogodni za kirurško i radioterapijsko liječenje (studija JGDG). U tom je ispitivanju liječenje olaratumabom u kombinaciji s doksorubicinom rezultiralo poboljšanjem stope preživljenja bez progresije bolesti (PFS) (8,2 mjeseci naspram 4,4 mjeseca prema neovisnoj procjeni; 6,6 mjeseci naspram 4,1 mjeseca, omjer rizika (HR) 0,672 [95 % CI: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$ prema ocjeni ispitivača) i opće stope preživljenja (OS) (26,5 mjeseci naspram 14,7 mjeseci, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost olaratumaba, nositelju odobrenja za stavljanje u promet nametnuta je posebna obveza da do siječnja 2020. dostavi izvješće o kliničkom ispitivanju o randomiziranom dvostruko slijepom potvrdnom ispitivanju faze III. u kojemu se uspoređuje kombinacija doksorubicina i olaratumaba s doksorubicinom u bolesnika s uznapredovalim metastatskim sarkomom mekog tkiva (ispitivanje I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), uključujući istraživačke podatke o biomarkerima.

U siječnju 2019. nositelj odobrenja za stavljanje u promet obavijestio je Europsku agenciju za lijekove o preliminarnim rezultatima na visokoj razini ispitivanja JGDJ. Ukupno je randomizirano 509 bolesnika za liječenje ili Lartruvom i doksorubicinom (nakon kojega je uslijedila monoterapija Lartruvom do progresije) ili placebom i doksorubicinom (nakon čega je uslijedila monoterapija placebom do progresije).

Ispitivanje je izazvalo zabrinutost zbog nedovoljne djelotvornosti jer nije ispunjen primarni cilj produženja preživljenja u ukupnoj populaciji ili u subpopulaciji s lejomiosarkomom. Nadalje, u ključnim sekundarnim krajnjim točkama djelotvornosti nije utvrđena klinička korist.

Europska komisija pokrenula je 25. siječnja 2019. postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je od CHMP-a zatražila da ocijeni prethodno navedene zabrinutosti i njihov mogući učinak na omjer koristi i rizika lijeka Lartruvo. Europska komisija zatražila je od CHMP-a da iznese svoje mišljenje o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet ovog lijeka zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Povoljni učinci

Ispitivanje ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) bilo je randomizirano, dvostruko slijepo placebom kontrolirano ispitivanje faze 3 u kojemu se liječenje olaratumabom u kombinaciji s doksorubicinom uspoređivalo s liječenjem placebom u kombinaciji s doksorubicinom u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim sarkomom mekog tkiva. Cilj ispitivanja bio je potvrditi korist za OS koja je prethodno utvrđena u manjem ispitivanju (JGDG) faze 1b/2. U tom ispitivanju došlo je do neočekivanog porasta preživljenja u bolesnika iz Sjedinjenih Američkih Država s uznapredovalim/metastatskim sarkomom mekog tkiva. Iako primarna krajnja točka tog ispitivanja (PFS) nije ukazivala na jasnu odgodu progresije tumora za eksperimentalnu skupinu, dulje preživljenje povezano s liječenjem kombinacijom olaratumaba bilo je potkrepljujući razlog za dodjeljivanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u

promet. Tada je, kao posebna obveza, zatraženo ispitivanje ANNOUNCE (JGDJ) kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost olaratumaba u istoj populaciji za koju je trenutačno indiciran lijek Lartruvo.

Ukupno 509 odraslih bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim sarkomom mekog tkiva koji nisu pogodni za kurativno kirurško ili radioterapijsko liječenje (od čega je njih 234 imalo lejomiosarkom, LMS) randomizirano je u omjeru 1:1 (bili su stratificirani prema broju prethodnih sistemskih terapija za uznapredovalu/metastatsku bolest, histološkom tipu tumora i ECOG PS-u) u ispitivanu skupinu (n=258; LMS n=119) kojoj se davao olaratumab u kombinaciji s doksorubicinom ili u kontrolnu skupinu (n=251; LMS n=114) kojoj se davao placebo u kombinaciji s doksorubicinom. Doksorubicin se davao bolesnicima u najviše osam ciklusa svaka tri tjedna, a nakon osam ciklusa nastavljalo se s kombinacijom olaratumaba i placeba sve do pojave progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti, smrti, ili drugih kriterija za prekid liječenja. U usporedbi s trenutačno predloženim doziranjem olaratumaba (15 mg/kg 1. i 8. dana svakoga ciklusa od tri tjedna), ciklus opterećenja s 20 mg/kg 1. i 8. dana prvog ciklusa primjenjivao se radi smanjenja broja bolesnika izloženih subterapijskim razinama olaratumaba u serumu bez povećanog rizika od toksičnosti, na temelju farmakokinetike i odgovarajuće kontrolne studije slučaja prema rezultatima izloženosti u kvartilima. Osnovne karakteristike bolesnika i bolesti općenito su djelovale kao dobro uravnotežene.

Primarna krajnja točka za to ispitivanje bio je OS u populaciji koju se namjerava liječiti i u populaciji s LMS-om. U populaciji koju se namjerava liječiti medijan OS-a bio je 20,37 mjeseci u ispitivanoj skupini i 19,75 mjeseci u kontrolnoj skupini (HR = 1,047 [95 % CI: 0,841, 1,303]; p=0,69), a KM krivulje OS-a potpuno se preklapaju, što ukazuje na to da dodavanje lijeka Lartruvo doksorubicinu nije imalo povoljne učinke na OS. Dodatnim analizama OS-a pokazalo se da se u većini podskupina procjene za HR kreću od 0,9 do 1,1, što je u skladu s ukupnim rezultatima za OS. Također nije zamijećena razlika u OS-u za populaciju s LMS-om.

Postojala je značajna razlika u PFS-u kod populacije koju se namjeravalo liječiti na temelju ocjene ispitivača, ali u korist kontrolne skupine. Medijan PFS-a bio je 5,42 mjeseci u ispitivanoj skupini i 6,77 mjeseci u kontrolnoj skupini (HR = 1,231 [95 % CI: 1,009, 1,502]; p=0,042). Nije utvrđena značajna razlika u PFS-u između liječenih skupina u populaciji s LMS-om.

Nije zamijećena statistički značajna razlika u stopi objektivnoga odgovora (ORR) ili stopi kontrole bolesti (DCR) kod populacije koju se namjeravalo liječiti između ispitivane skupine i kontrolnih skupina, a obje su stope bile povoljnije u kontrolnoj skupini. U populaciji s LMS-om, kontrolna skupina imala je pozitivan ORR (bez statističkog značaja), dok je DCR bio statistički značajno pozitivan za kontrolnu skupinu.

Nije zamijećena razlika ni u jednoj od drugih sekundarnih krajnjih točaka koje su analizirane kod populacije koju se namjeravalo liječiti. Analize iz ispitivanja ANNOUNCE pokazale su da status PDGFR- α nema nikakvu ulogu u predviđanju odgovora na olaratumab s obzirom na OS ili PFS te da je PDGFR- α loš prognostički čimbenik, što je u skladu s podacima iz literature. Kad je riječ o PDGFR- β , nije otkrivena značajna povezanost između statusa PDGFR- β i odgovora na olaratumab s obzirom na OS ili PFS. Čini se da PDGFR- β nije imao jasnu prognostičku ulogu ni kod sarkoma mekog tkiva.

Nepovoljni učinci

Rezultati ispitivanja ANNOUNCE potvrdili su sigurnosni profil utvrđen u prethodnom ispitivanju faze II.

Stopa pojave štetnih događaja nastalih tijekom liječenja (TEAE) općenito je slična u objema liječenim skupinama (98,1 % naspram 99,2 %). Mučnina, neutropenija i umor najčešće su prijavljivani TEAE-ovi. Stopa hematološke toksičnosti (neutropenija, trombocitopenija, anemija i neutropenija praćena vrućicom) i gastrointestinalne toksičnosti (mučnina, povraćanje i proljev) podjednako su bile zastupljene u liječenim skupinama. Osim toga, stopa (konsolidirane) mišićno-koštane boli bila je slična u dvjema liječenim skupinama.

Reakcije povezane s davanjem infuzije, srčana aritmija i srčana disfunkcija smatraju se nuspojavama od posebnog interesa za olaratumab. Stopa potencijalnih trenutnih (odnosno na dan dobivanja infuzije) reakcija preosjetljivosti bila je viša u ispitivanoj skupini za nuspojave svih stupnjeva (11,7 % naspram 7,2 %) i nuspojave 3. i višeg stupnja (2,3 % naspram 0,8 %), ali nije bilo prijavljenih smrtonosnih nuspojava. Općenito, u šest bolesnika u ispitivanoj skupini razvila se anafilaktička reakcija, dok u kontrolnoj skupini nije bilo takvih slučajeva. Sve anafilaktičke reakcije dogodile su se tijekom prve infuzije olaratumaba. Trenutne neanafilaktičke reakcije, stupnja 1/2, zabilježene su u 9,3 % bolesnika.

Srčana aritmija bila je češća u ispitivanoj skupini (bilo koji stupanj: 12,8 % naspram 9,6 %; stupanj ≥ 3 : 2,7 % naspram 0,8 %).

Učestalost svih stupnjeva srčane disfunkcije u kategoriji nuspojava od posebnog interesa u ispitivanoj skupini bila je 18,3 %, a u kontrolnoj skupini 13,7 %, pri čemu se u većini slučajeva radilo o perifernom edemu (13,2 % naspram 9,2 %) i edemu (1,2 % naspram 0 %). Ako se isključi pojava edema koji nije povezan sa štetnim događajem koji upućuje na srčanu disfunkciju ili znatno smanjenje funkcije lijeve klijetke, stvarna pojava srčane disfunkcije iznosila je 9,3 % u ispitivanoj skupini i 6,8 % u kontrolnoj skupini. Međutim, stopa je i dalje viša u ispitivanoj skupini.

Neznatno više ozbiljnih nuspojava (38,9 % naspram 34,9 %) bilo je u ispitivanoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom. Neutropenija praćena vrućicom bila je najčešća ozbiljna nuspojava slične učestalosti u objema skupinama (12,8 % naspram 13,3 %). Nema dostupnih prilagođenih podataka o štetnim događajima s obzirom na izloženost. Također nema podataka u pogledu zamijećene toksičnosti u ispitanika iz ispitivane skupine kada su primali terapiju održavanja olaratumabom.

Učestalost bolesnika s TEAE-ima koji su doveli do prekida liječenja slična je u objema skupinama (4,3 % naspram 4,4 %).

U ispitivanoj skupini preminulo je ukupno 170 bolesnika (66,1 %) naspram 158 bolesnika (63,5 %) u kontrolnoj skupini, i to većinom od ispitivane bolesti (63,4 % naspram 61 %). Smrtni slučajevi uslijed štetnih događaja općenito su bili slični u objema skupinama (7 [2,7 %] naspram 6 [2,4 %]). Broj smrtnih slučajeva uslijed štetnih događaja tijekom liječenja ili u razdoblju od 30 dana nakon uzimanja zadnje doze ispitivanog lijeka iznosio je 5 (1,9 %) naspram 3 (1,2 %) (ispitivana skupina: plućna embolija (dva ispitanika), akutno respiratorno zatajenje (jedan ispitanik), aspiracija (jedan ispitanik) i upala pluća (jedan ispitanik); kontrolna skupina: cerebrovaskularni događaj (jedan ispitanik), ishemijski napad (jedan ispitanik) i sepsa (jedan ispitanik)). Od prethodno navedenih TEAE-ova, za dva od njih koji su doveli do smrtnih slučajeva smatra se da su povezani s liječenjem u okviru ispitivanja u ispitivanoj skupini (upala pluća i aspiracija) naspram nijednoga u kontrolnoj skupini.

Analiza sigurnosti prema dobnim kategorijama (< 65 naspram ≥ 65 godina) pokazala je višu razinu toksičnosti u starijih ispitanika, iako je ona podjednako zabilježena u objema skupinama.

Zamijećena je razlika u izloženosti doksorubicinu između ispitivane i kontrolne skupine. Prema protokolu, doksorubicin (75 mg/m^2) trebalo je davati (nakon olaratumaba ili placeba) 1. dana ciklusa 1 do 8 (svaki ciklus u trajanju od tri tjedna). Međutim, medijan trajanja liječenja doksorubicinom jest 18 tjedana za ispitivanu i 23 tjedna za kontrolnu skupinu. Medijan broja primljenih ciklusa liječenja bio je viši u kontrolnoj skupini (6 i 7), kao i medijan kumulativne doze po tjelesnoj površini (mg/m^2) (409 naspram 483). Ti podatci ukazuju na razlike u pogledu podnošljivosti doksorubicina ovisno o skupini, što se razlikuje od zamijećene podnošljivosti u prethodnom ispitivanju faze II., kad je izloženost doksorubicinu bila viša u bolesnika u ispitivanoj skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom (7 naspram 4).

Procjena koristi i rizika i rasprava

Ukratko, u ispitivanju ANNOUNCE nije primijećena korist od dodavanja lijeka Lartruvo doksorubicinu u bolesnikâ s uznapredovalim sarkomom mekog tkiva.

Veličina uzorka, provedba ispitivanja, krajnje točke, statističke metode ili randomizacija ne pružaju objašnjenje za razlike u rezultatima ispitivanja ANNOUNCE i ispitivanja JGDG faze II. Raspoloživost bolesnika u ispitivanju ANNOUNCE ne ukazuje na velike razlike između skupina kad je riječ o razlozima za prekid liječenja. Osnovne karakteristike randomizacije ravnomjerne su u pogledu histologije i bolesti.

Sve analize osjetljivosti provedene u okviru ispitivanja ANNOUNCE u populaciji koju se namjeravalo liječiti i u skupini koja ima LMS dovode do istoga zaključka (nema pozitivnog učinka od olaratumaba). Krivulje Kaplan-Meier za OS se preklapaju. Analizom podskupina nije utvrđeno da bi određena interesna podskupina mogla imati neke koristi. Čak je i terapija nakon prekida liječenja uravnotežena. Jedina značajna razlika pronađena za PFS bila je u populaciji koju se namjerava liječiti, ali u kontrolnoj skupini. Čini se da ni istraživačka analiza ekspresije PDGFR-a ni imunogenost ne pružaju objašnjenje za nepostojanje koristi.

Iz ispitivanja ANNOUNCE nisu proizašla nova sigurnosna pitanja.

Čini se da nema niti jednog razloga kojim bi se mogla objasniti tolika razlika između ispitivanja faze II. (JGDG) i ispitivanja faze III. (ANNOUNCE). Ispitivanje ANNOUNCE kao potvrdno ispitivanje posebno je osmišljeno kako bi pokazalo razlike u OS-u. Dokazi iz ispitivanja faze III. ANNOUNCE nužno su jači zbog većeg broja bolesnika i slijepog ispitivanja bez unakrsne usporedbe. Heterogenost bi također mogla imati važnu ulogu u tim dvama ispitivanjima. Sarkom mekoga tkiva bolest je koja obuhvaća širok raspon različitih histologija tumora, pri čemu postoje različite prognoze i posebna liječenja. Moguće je i da je različita stopa nekoliko histoloških nalaza između dvaju ispitivanja imala učinak na primijećenu različitu djelotvornost.

Općenito, rezultati ispitivanja ANNOUNCE dovoljno su pouzdani i čvrsti kako bi se moglo zaključiti da je ispitivanje ukazalo na nedostatak terapijske djelotvornosti povezane s liječenjem olaratumabom u odobrenoj indikaciji. Iako iz ispitivanja ANNOUNCE nisu proizašle nove zabrinutosti u pogledu sigurnosti, zbog svih razloga za zabrinutost u pogledu sigurnosti povezanih s olaratumabom omjer rizika i koristi lijeka Lartruvo ocjenjuje se negativnim s obzirom na terapijsku nedjelotvornost koja je uočena u ispitivanju. Stoga je, s obzirom na to da je ispitivanje ANNOUNCE nametnuto kao posebna obveza radi potvrde djelotvornosti i sigurnosti olaratumaba u odobrenoj indikaciji, potrebno opozvati uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka Lartruvo u promet.

Mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak upućivanja u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Lartruvo;
- Odbor je pregledao rezultate ispitivanja ANNOUNCE (JGDJ) koje je provedeno radi ispunjavanja posebne obveze u svrhu potvrde pozitivnog omjera koristi i rizika za uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka Lartruvo u promet, u skladu s člankom 14.a Uredbe (EZ) br. 726/2004.;
- Odbor je primijetio da nije uočena korist od dodavanja lijeka Lartruvo doksorubicinu u liječenju bolesnika s uznapredovalim sarkomom mekog tkiva u usporedbi s terapijom u kojoj se primjenjuje samo doksorubicin.
- Odbor je posljedično zaključio da lijek Lartruvo nije terapijski djelotvoran te da omjer rizika i koristi od lijeka Lartruvo nije pozitivan.
- Stoga, u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, Odbor preporučuje ukidanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Lartruvo.