

Melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Lartruvo a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint 2016. november 9-én kapta meg az egész Európai Unióban érvényes, feltételes forgalomba hozatali engedélyt. A Lartruvo terápiás javallata:

„doxorubicinnel kombinációban olyan, előrehaladott lágyrészsarcomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem alkalmasak kuratív sebészi vagy sugárkezelésre, és korábban nem részesültek doxorubicin-kezelésben”.

A Lartruvo-t egyetlen, nyílt, randomizált, 1b/2. fázisú klinikai vizsgálat alapján engedélyezték, amelybe doxorubicinnel korábban nem kezelt, kuratív sebészi és sugárkezelésre nem alkalmas, előrehaladott lágyrészsarcomában szenvedő betegeket vontak be (JGDG vizsgálat). Ebben a vizsgálatban a doxorubicinnel kombinációban adott olaratumabbal végzett kezelés a progressziómentes túlélés (PFS) (független értékelés alapján 8,2, illetve 4,4 hónap; vizsgáloi értékelés alapján 6,6, illetve 4,1 hónap, relatív házárd (HR): 0,672 [95% KI: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$) és a teljes túlélés (OS) javulását (26,5 hónap, illetve 14,7 hónap, HR = 0,463; $p = 0,0003$) eredményezte.

Az olaratumab hatásosságának és biztonságosságának megerősítése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultját egyedi kötelezettségként arra kötelezték, hogy 2020 januárjáig nyújtsa be a doxorubicin és olaratumab kombinációját előrehaladott vagy áttétes lágyrészsarcomás betegek körében doxorubicinnel összehasonlító, III. fázisú, randomizált, kettős vak, igazoló vizsgálat (I5B-MCJGDJ [JGDJ] vizsgálat; ANNOUNCE) klinikai vizsgálati jelentését, feltáró biomarkeradatokat is beleértve.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja 2019 januárjában közölte az Európai Gyógyszerügynökséggel a JGDJ vizsgálat magas szintű, előzetes eredményeit. Összesen 509 beteget randomizáltak Lartruvo + doxorubicin kombinációjával (ezt követően a progresszióig Lartruvo monoterápiával) vagy placebo + doxorubicin kombinációjával (ezt követően progresszióig placebo monoterápiával) végzett kezelésre.

A vizsgálat aggályokat vetett fel a hatástalanságot illetően, mivel nem teljesült a teljes populációban vagy a simaizom-sarcomás alpopulációban észlelt túlélés meghosszabbítására vonatkozó, elsődleges végpontja. Ezenkívül a fő másodlagos hatásossági végpontokra nézve sem mutatkozott klinikai előny.

Az Európai Bizottság (EB) 2019. január 25-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett, és felkérte az CHMP-t, hogy értékelje a fenti aggályokat és ezek hatását a Lartruvo előny-kockázat profiljára. Az EB kikérte a CHMP véleményét arra vonatkozóan, hogy a jelen készítmény forgalomba hozatali engedélyét fenn kell-e tartani, módosítani kell-e, fel kell-e függeszteni, vagy vissza kell-e vonni.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

Kedvező hatások

Az ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 3. fázisú vizsgálat volt, amely a doxorubicinnel kombinált olaratumabot hasonlította össze doxorubicinnel kombinált placebóval, helyileg előrehaladott vagy áttétes lágyrészsarcomában szenvedő betegeknél. Célja a kisebb, 1b/2. fázisú JGDG vizsgálatban korábban kimutatott OS előny igazolása volt. Ez utóbbi vizsgálat váratlan túlélési előnyt mutatott az Egyesült Államokban toborzott, előrehaladott/áttétes lágyrészsarcomás betegek körében. Bár ennek a vizsgálatnak az elsődleges végpontja (PFS) nem jelezte a daganat progressziójának egyértelmű késleltetését a kísérletes ágban, a kombinált olaratumabkezeléshez társuló, hosszabb túlélés alapot adott a feltételes forgalomba hozatali engedély kiadására. Az ANNOUNCE (JGDJ) vizsgálatot ezután kérték egyedi kötelezettségként az olaratumab

hatásosságának és biztonságosságának megerősítésére, ugyanabban a populációban, amely számára a Lartruvo jelenleg javallt.

Összesen 509, kuratív sebészi vagy sugárkezelésre nem alkalmas, előrehaladott vagy áttétes lágyrészsarcomában szenvedő beteget (közülük 234 simaizom-sarcomás [LMS] beteget) randomizáltak 1:1 arányban az olaratumabbal és doxorubicinnel kezelt vizsgálati ágban (n=258; LMS n=119) vagy a placebóval és doxorubicinnel kezelt kontroll ágba (n=251; LMS n=114), az előrehaladott/áttétes betegségekre kapott, korábbi szisztémás kezeléseik száma, a daganat szövettani típusa és az ECOG PS alapján rétegezve. A doxorubicint 3 hetente, legfeljebb 8 ciklusban alkalmazták, olaratumabbal/placebóval együtt, amely utóbbit a 8 ciklus után is folytatták betegségprogresszió (PD), elfogadhatatlan toxicitás, halál vagy más kiléptetési kritériumok bekövetkezéséig. Az olaratumab jelenleg ajánlott adagolásával szemben (15 mg/kg minden 3 hetes ciklus 1 és 8 napján) az 1. ciklus 1. és 8. napján egy 20 mg/kg-os telítő adagot alkalmaztak, hogy az expozíciós kvartilisek eredményei szerint végzett farmakokinetikai és kapcsolt eset-kontroll elemzés alapján a toxicitás fokozott kockázata nélkül minimalizálják az olaratumab szubterápiás szérumszintjének kitett betegek számát. A kiindulási beteg- és betegségjellemzők a jelek szerint összességében kiegyensúlyozottak voltak.

A vizsgálat elsődleges végpontja az OS volt az ITT populációban és az LMS populációban. Az ITT populációban a medián OS a vizsgálati ágban 20,37 hónap volt, míg a kontroll ágban 19,75 hónap (HR=1,047 [95% KI: 0,841, 1,303]; p=0,69), és az OS KM-görbék teljesen átfedtek, ami azt jelzi, hogy a doxorubicin Lartruvo-val történő kiegészítése semmilyen kedvező hatással nem volt az OS-re. Az OS további elemzése szerint a becsült HR-ek a legtöbb alcsoportban 0,9 és 1,1 között mozogtak, ami összhangban állt az összesített OS eredményekkel. Az LMS populációban sem mutatkozott különbség az OS-ben.

A vizsgálói értékelés alapján az ITT populációban szignifikáns különbség volt a PFS-ben, ám a kontroll ág javára. A medián PFS a vizsgálati ágban 5,42 hónap volt, a kontroll ágban pedig 6,77 hónap (HR=1,231 [95% KI: 1,009, 1,502]; p=0,042). A PFS-t illetően az LMS populációban nem találtak szignifikáns különbséget a kezelési ágak között.

Az ITT populációban az ORR-re vagy a DRC-re nézve nem figyeltek meg statisztikailag szignifikáns különbséget a vizsgálati ág és a kontrollágak között, és mindkét érték a kontrollágnak kedvezett. Az LMS populációban az ORR a kontrollágban volt jobb (statisztikai szignifikancia nélkül), és a DCT statisztikailag szignifikáns mértékben kedvezőbb volt a kontrollágban.

Az ITT populációban elemzett, többi másodlagos végpont egyikére nézve sem figyeltek meg különbséget. Az ANNOUNCE vizsgálat elemzése azt mutatták, hogy a PDGFR- α státusznak semmilyen prediktív szerepe nem volt az olaratumabra kialakuló választ illetően az OS vagy a PFS szempontjából, és a PDGFR- α az irodalmi adatokkal összhangban gyenge prognosztikai tényező volt. Ami a PDGFR- β -t illeti, az OS vagy a PFS szempontjából semmilyen szignifikáns összefüggést nem találtak a PDGFR- β státusz és az olaratumabra adott válasz között. A jelek szerint a PDGFR- β -nak nem volt egyértelmű prognosztikai szerepe az STS tekintetében sem.

Kedvezőtlen hatások

Az ANNOUNCE vizsgálat eredményei megerősítették a korábbi II. fázisú vizsgálatban látott biztonságossági profilt.

A TEAE gyakorisága összességében mindkét hasonló volt a két kezelési ágban (98,1%, illetve 99,2%). A leggyakrabban jelentett TEAE a hányinger, a neutropénia és a kimerültség volt. A vérképzőszervi toxicitások (neutropénia, trombocitopénia, anémia és lázas neutropénia) és az emésztőszervi toxicitások (hányinger, hányás és hasmenés) gyakorisága kiegyensúlyozottan alakult a kezelési ágak között. Ezenkívül a mozgásszervi (állandósult) fájdalom gyakorisága is hasonló volt a 2 kezelési ágban.

Az infúzióval összefüggő reakciók, a szívritmuszavar és a szív működési zavar az olaratumab esetében különös jelentőségű eseményeknek tekintendők. A potenciális azonnali (azaz az infúziós napján jelentkező) túlérzékenységi reakciók gyakorisága az összes súlyosságú esemény (11,7%, illetve 7,2%) és a legalább 3. fokú események (2,3%, illetve 0,8%) tekintetében magasabb volt a vizsgálati ágban, de halálos kimenetelű eseményeket nem jelentettek. A vizsgálati ágban összesen 6 betegnél fordult elő anafilaxiás reakció, míg a kontrollágban egynél sem. Az összes anafilaxiás reakció az olaratumab első infúziója során jelentkezett. Azonnali, nem anafilaxiás reakciókról a betegek 9,3%-ánál számoltak be, és ezek súlyossága 1/2. fokú volt.

A vizsgálati ágban gyakrabban jelentettek szívritmuszavaros eseményeket (bármilyen fokú: 12,8%, illetve 9,6%; legalább 3. fokú: 2,7%, illetve 0,8%).

A szív működési zavar AESI-kategóriába tartozó, valamennyi súlyosságú esemény incidenciája a vizsgálati ágban 18,3%, a kontrollágban pedig 13,7% volt; ezek többsége perifériás ödéma (13,2%, illetve 9,2%) és ödéma (1,2%, illetve 0%) volt. A szív működési zavarra vagy jelentős balkamrafunkció-csökkenésre utaló AE-vel össze nem függő ödéma esetének kizárásakor a szív működési zavar valószínű incidenciája a vizsgálati ágban 9,3%, míg a kontrollágban 6,8% volt. Ez azonban továbbra is a vizsgálati csoportban magasabb.

A vizsgálati ágban valamivel több SAE jelentkezett, mint a kontrollágban (38,9%, illetve 34,9%). A lázas neutropénia volt a leggyakoribb SAE, amely hasonló gyakorisággal fordult elő mindkét ágban (12,8%, illetve 13,3%). Az expozícióra nézve korrigált nemkívánatos eseményekről nincs adat. Nincs adat a vizsgálati ág betegeinél a fenntartó olaratumab-kezelés alatt észlelt toxicitásról sem.

A kezelés leállítását eredményező TEAE-t tapasztaló betegek gyakorisága a két ágban hasonló volt (4,3%, illetve 4,4%).

A vizsgálati ágban összesen 170 (66,1%), míg a kontroll ágban összesen 158 (63,5%) beteg hunyt el, nagyrészt a vizsgált betegség következtében (63,4%, illetve 61%). A nemkívánatos esemény okozta halálozás összességében hasonló volt a két ágban (7 [2,7%], illetve 6 [2,4%]). Az terapia során vagy a vizsgálati készítmény utolsó adagját követő 30 napon belül bekövetkező halálesetek száma 5 (1,9%), illetve 3 (1,2%) volt (vizsgálati ág: 2 betegnél tüdőembólia, egy-egy betegnél akut légzési elégtelenség, aspiráció és tüdőgyulladás; kontrollág: egy-egy betegnél agyi érrendszeri esemény, ischaemiás stroke és szepszis). Ezek közül a vizsgálati ágban 2 halálos kimenetelű TEAE-t ítélték a vizsgálati kezeléssel összefüggőnek (tüdőgyulladás és aspiráció), a kontrollágban egyet sem.

A korcsoport (<65 év, illetve legalább 65 év) szerinti biztonsági elemzés az idősebb betegek körében nagyobb toxicitást mutatott, bár ez mindkét ágban ugyanúgy fennállt.

Megállapítást nyert, hogy a vizsgálati ágban és a kontrollágban eltérő volt a doxorubicin-expozíció. A protokoll 75 mg/m² doxorubicin alkalmazását írta elő (az olaratumabot vagy placebót követően) az (egyenként 3 hetes) 1–8. ciklus 1. napján. A doxorubicin-kezelés medián időtartama a vizsgálati csoportban 18 hét, a kontrollcsoportban pedig 23 hét volt. A kontrollágban magasabb volt a megkapott ciklusok számának mediánja (6, illetve 7), és a testfelszínre számított kumulatív dózis (mg/m²) mediánja szintén a kontrollcsoportban volt magasabb (409, illetve 483). Ezek az adatok arra utalnak, hogy a doxorubicin tolerálhatósága a csoporttól függően eltért, ami a jelek szerint különbözik a korábbi, II. fázisú vizsgálatban megfigyelttől, amelyben a doxorubicin-expozíció a vizsgálati csoport betegeinél volt magasabb a kontrollcsoportéhoz képest (7, illetve 4).

Előny-kockázat értékelés és megbeszélés

Összefoglalva tehát az ANNOUNCE vizsgálatban semmilyen előny nem volt megfigyelhető, amikor előrehaladott STS-ben szenvedő betegek doxorubicin-kezelését Lartruvo-val egészítették ki.

A jelek szerint sem a mintanagyság, sem a vizsgálat elvégzése, sem a végpontok, sem a statisztikai módszerek, sem a randomizáció nem magyarázza az ANNOUNCE és a II. fázisú JGDG közötti ellentmondást. Az ANNOUNCE vizsgálatban a betegek részvételének alakulása a kezelés leállításának okait illetően nem mutat jelentős különbségeket a két ág között. A kiindulási jellemzők a jelek szerint kiegyensúlyozottak, a randomizálás idején észlelhető szövettan és betegség szempontjából egyaránt.

Az ANNOUNCE vizsgálatban elvégzett összes érzékenységi elemzés mind az ITT populációban, mind az LMS csoportban ugyanabba az irányba mutat (az olaratumabnak nincs kedvező hatása). Az OS Kaplan–Meier-görbéi átfednek. Az alcsoportonkénti elemzések nem azonosítottak olyan alcsoportot, amelyben valamilyen fokú előny mutatkozhat. Még a leállítás utáni terápia is kiegyensúlyozottan alakul. A PFS-t illetően az egyetlen szignifikáns különbséget az ITT populációban észlelték, de a kontrollág javára. Úgy tűnik, hogy sem a PDGFR- α expressziójának feltáró elemzése, sem az immunogenitás nem magyarázza az előny elmaradását.

Az ANNOUNCE vizsgálat alapján új biztonságossági aggály nem merült fel.

A jelek szerint nincs konkrét ok, amely magyarázná a II. fázisú JGDG és a III. fázisú ANNOUNCE vizsgálat eredményei közötti ellentmondást. Az ANNOUNCE vizsgálatot igazoló vizsgálatként kifejezetten az OS-ben észlelhető különbségek kimutatására tervezték. A III. fázisú ANNOUNCE vizsgálatból kapott adatok a betegek nagyobb száma és a keresztezés nélküli, vak elrendezés miatt szükségképpen nagyobb erővel bírnak. A heterogenitás is szerepet játszhatott a két vizsgálatban. Az STS különböző szövettanú – részben eltérő prognózisú és célzott kezelésekkal rendelkező – daganatok széles körét magába foglaló betegség. Elképzelhető, hogy a két vizsgálatban a különféle szövettani típusok eltérő gyakorisága befolyásolhatta az észlelt, eltérő hatásosságot.

Az ANNOUNCE vizsgálat eredményei összességében kiforrottak és megalapozottak annak a következtetésnek a levonásához, hogy a vizsgálat az engedélyezett javallatban az olaratumab-kezeléssel járó terápiás hatásosság hiányát igazolta. Bár az ANNOUNCE vizsgálatban nem merültek fel új biztonságossági aggályok, a vizsgálatban megfigyelt terápiás hatástalanság miatt az olaratumabbal összefüggő bármely biztonságossági aggály negatívvá teszi a Lartruvo előny-kockázat profilját. Következésképpen, mivel az ANNOUNCE vizsgálatot egyedi kötelezettségként írták elő az olaratumab hatásosságának és biztonságosságának igazolására az engedélyezett javallatban, a Lartruvo feltételes forgalomba hozatali engedélyét vissza kell vonni.

A CHMP véleménye

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a Lartruvo-ra vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást.
- A bizottság a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikkének megfelelően áttekintette a Lartruvo feltételes forgalomba hozatali engedélyéhez a kedvező előny-kockázat profil igazolását célzó egyedi kötelezettség teljesítése érdekében elvégzett ANNOUNCE (JGDJ) vizsgálat eredményeit.
- A bizottság megállapította, hogy az önmagában adott doxorubicinhez képest semmilyen előny nem mutatkozott, amikor előrehaladott lágyrészsarcomában szenvedő betegek doxorubicin-kezelését Lartruvo-val egészítették ki.
- A bizottság ebből kifolyólag arra a következtetésre jutott, hogy a Lartruvo terápiás hatásossággal nem rendelkezik, és a Lartruvo előny-kockázat profilja nem kedvező.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 116. cikke alapján a bizottság a Lartruvo forgalomba hozatali engedélyének visszavonását javasolja.