

**Allegato**

**Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Il 9 novembre 2016 Lartruvo ha ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7, del regolamento (CE) n. 726/2004, valida in tutta l'Unione europea. L'indicazione terapeutica di Lartruvo è:

*"in associazione a doxorubicina per il trattamento dei pazienti adulti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata che non sono candidabili a trattamenti curativi di tipo chirurgico o radioterapico e che non sono stati precedentemente trattati con doxorubicina".*

Lartruvo è stato autorizzato sulla base di un'unica sperimentazione clinica di fase 1b/2 randomizzata, in aperto, che ha arruolato soggetti non precedentemente trattati con doxorubicina affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata non candidabili a trattamenti di tipo chirurgico e radioterapico (studio JGDG). In questa sperimentazione, il trattamento con olaratumab in associazione a doxorubicina ha determinato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) (8,2 vs 4,4 mesi secondo un'analisi indipendente; 6,6 vs 4,1 mesi, hazard ratio (HR) 0,672 [95% CI: 0,442, 1,021],  $p = 0,0615$  secondo la valutazione da parte dello sperimentatore) e della sopravvivenza globale (OS) (26,5 mesi vs 14,7 mesi, HR = 0,463;  $p = 0,0003$ ).

Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di olaratumab, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio era tenuto a presentare, entro gennaio 2020, come obbligo specifico, il report di uno studio clinico di conferma di fase III randomizzato in doppio cieco che mette a confronto doxorubicina più olaratumab versus doxorubicina in pazienti con sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatico (Studio I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), includendo i dati esploratori sui biomarcatori.

Nel gennaio 2019, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha comunicato all'Agenzia europea per i medicinali i risultati preliminari dello studio JGDJ di alto livello. In totale, sono stati randomizzati 509 pazienti al trattamento con Lartruvo + doxorubicina (seguito da Lartruvo in monoterapia fino alla progressione della malattia) o con placebo + doxorubicina (seguito da placebo in monoterapia fino alla progressione della malattia).

Lo studio ha destato preoccupazioni riguardo alla mancanza di efficacia, in quanto non ha raggiunto l'obiettivo primario di prolungare la sopravvivenza dell'intera popolazione o della sottopopolazione affetta da leiomiomasarcoma. Inoltre, non vi è stato alcun beneficio clinico nei principali endpoint secondari di efficacia.

Il 25 gennaio 2019 la Commissione europea (CE) ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e ha chiesto al CHMP di valutare le preoccupazioni di cui sopra e il relativo impatto sul rapporto rischi/benefici di Lartruvo. La Commissione europea ha invitato il CHMP a formulare un parere riguardo all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di tale medicinale.

### Riassunto generale della valutazione scientifica

#### Effetti positivi

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) è stata una sperimentazione di fase 3 randomizzata, in doppio cieco, controllata verso placebo, condotta su olaratumab più doxorubicina versus placebo più doxorubicina in pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli localmente avanzato o metastatico, progettata per confermare il beneficio in termini di OS precedentemente dimostrato nello studio JGDG di fase 1b/2 di minore portata. Quest'ultimo ha mostrato un miglioramento inatteso della sopravvivenza nei pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli (STS) avanzato/metastatico reclutati negli Stati Uniti. Nonostante l'endpoint primario di tale studio (PFS) non avesse rivelato un chiaro ritardo nella progressione tumorale per il braccio sperimentale, la maggiore sopravvivenza associata al trattamento combinato con olaratumab ha avvalorato la concessione di un'autorizzazione all'immissione in commercio

condizionata. È stato quindi richiesto, come obbligo specifico, che lo studio ANNOUNCE (JGDJ) confermasse l'efficacia e la sicurezza di olaratumab nella stessa popolazione per la quale Lartruvo è attualmente indicato.

Complessivamente sono stati randomizzati, 1:1, 509 pazienti adulti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata o metastatico non candidabili a trattamenti di tipo chirurgico e radioterapico con intento curativo (di questi, 234 erano affetti da leiomiosarcoma, LMS), stratificati per numero di terapie sistemiche precedenti destinate a malattia avanzata/metastatica, tipo di tumore istologico e performance status secondo ECOG, nel braccio sperimentale (n = 258; LMS n = 119) con olaratumab più doxorubicina o nel braccio di controllo (n = 251; LMS n = 114) con placebo più doxorubicina. Doxorubicina è stata somministrata per un massimo di 8 cicli ogni 3 settimane insieme a olaratumab/placebo, che è stato continuato dopo 8 cicli fino a progressione della malattia (PD), tossicità inaccettabile, morte o altri criteri di ritiro. Rispetto alla posologia attualmente raccomandata di olaratumab (15 mg/kg nei giorni 1 e 8 di ogni ciclo di 3 settimane), è stato utilizzato un ciclo iniziale pari a 20 mg/kg nel giorno 1 e 8 del ciclo 1, per ridurre al minimo il numero di pazienti esposti a livelli sierici di olaratumab subterapeutici senza aumentare il rischio di tossicità, in base alla farmacocinetica e a un'analisi caso-controllo dei risultati di esposizione dei quartili. Le caratteristiche del paziente e della malattia al basale sono risultate complessivamente ben bilanciate.

L'endpoint primario per questo studio era costituito dalla OS nella popolazione ITT e nella popolazione con LMS. Nella popolazione ITT, la OS mediana era di 20,37 mesi nel braccio sperimentale e di 19,75 mesi nel braccio di controllo (HR=1,047 [95% CI: 0,841, 1,303]; p = 0,69), e le curve di K-M della OS si sono sovrapposte completamente, indicando che l'aggiunta di Lartruvo a doxorubicina non ha avuto alcun effetto positivo sulla OS. Ulteriori analisi della sopravvivenza globale hanno mostrato che nella maggior parte dei sottogruppi le stime dell'HR variavano da 0,9 a 1,1, in linea con i risultati complessivi della OS. Non è stata osservata alcuna differenza in termini di OS nemmeno nella popolazione con LMS.

Vi è stata una differenza significativa in termini di PFS nella popolazione ITT sulla base della valutazione da parte dello sperimentatore, ma a favore del braccio di controllo. La PFS mediana era di 5,42 mesi nel braccio sperimentale e di 6,77 mesi nel braccio di controllo (HR = 1,231 [95% CI: 1,009, 1,502]; p = 0,042). Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa in termini di PFS tra i bracci di trattamento nella popolazione con LMS.

Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di tasso di risposta complessiva (ORR) o di tasso di controllo della malattia (DCR) nella popolazione ITT tra il braccio sperimentale e i bracci di controllo ed entrambi i tassi hanno favorito il braccio di controllo. Nella popolazione con LMS, l'ORR era a favore del braccio di controllo (nessuna significatività statistica) e il DCR era statisticamente significativo a favore del braccio di controllo.

Non è stata osservata alcuna differenza in nessuno degli altri endpoint secondari analizzati nella popolazione ITT. Le analisi dello studio ANNOUNCE hanno mostrato che lo stato del PDGFR- $\alpha$  non svolgeva alcun ruolo predittivo nella risposta a olaratumab in termini di OS o PFS, e che il PDGFR- $\alpha$  era un fattore prognostico insoddisfacente, in linea con i dati della letteratura. Per quanto riguarda il PDGFR- $\beta$ , non è stata riscontrata alcuna associazione significativa tra lo stato del PDGFR- $\beta$  e la risposta a olaratumab in termini di OS o PFS. Anche il PDGFR- $\beta$  non sembrava svolgere un chiaro ruolo prognostico in presenza di STS..

#### Effetti negativi

I risultati dello studio ANNOUNCE hanno confermato il profilo di sicurezza del precedente studio di fase II.

Il tasso di evento avverso emergente dal trattamento (TEAE) è risultato complessivamente simile in entrambi i bracci di trattamento (98,1 % vs 99,2 %). I TEAE più frequentemente segnalati sono stati nausea, neutropenia e affaticamento. Il tasso di tossicità ematologiche (neutropenia, trombocitopenia, anemia e neutropenia febbrile) e tossicità gastrointestinali (nausea, vomito e diarrea) è risultato bilanciato tra i bracci di trattamento. Inoltre, il tasso di dolore muscoloscheletrico (consolidato) è stato simile tra i due bracci di trattamento.

Le reazioni correlate a infusione, l'aritmia cardiaca e la disfunzione cardiaca sono considerate eventi di particolare interesse per olaratumab. Il tasso di potenziali reazioni di ipersensibilità immediate (ovvero che si verificano il giorno dell'infusione) è stato più elevato nel braccio sperimentale per gli eventi di tutti i gradi (11,7 % vs 7,2 %) e per gli eventi di grado  $\geq 3$  (2,3 % vs 0,8 %), ma non sono stati segnalati eventi mortali. Complessivamente, sei pazienti del braccio sperimentale vs nessuno del braccio di controllo hanno sviluppato una reazione anafilattica. Tutte le reazioni anafilattiche si sono verificate durante la prima infusione di olaratumab. Le reazioni non anafilattiche immediate sono state segnalate nel 9,3 % dei pazienti e presentavano una gravità di grado 1/2.

Eventi di aritmia cardiaca sono stati segnalati più comunemente nel braccio sperimentale (qualsiasi grado 12,8 % vs 9,6 %; grado  $\geq 3$  2,7 % vs 0,8 %).

L'incidenza per tutti i gradi degli eventi nella categoria degli eventi avversi di particolare interesse (AESI) in riferimento alla disfunzione cardiaca è stata del 18,3 % nel braccio sperimentale e del 13,7 % nel braccio di controllo, per la maggior parte eventi di edema periferico (13,2 % vs 9,2 %) ed edema (1,2 % vs 0 %). L'incidenza reale di disfunzione cardiaca è stata del 9,3 % nel braccio sperimentale e del 6,8 % nel braccio di controllo, escludendo l'evento di edema non associato a un evento avverso che suggerisce una disfunzione cardiaca o una significativa diminuzione della funzione ventricolare sinistra. Tuttavia, tale dato resta superiore nel braccio sperimentale.

Si è verificato qualche altro evento avverso grave (38,9 % vs 34,9 %) nel braccio sperimentale rispetto al braccio di controllo. La neutropenia febbrile è stata l'evento avverso grave più frequente, manifestatosi con una frequenza simile in entrambi i bracci (12,8 % vs 13,3 %). Non sono disponibili dati relativi agli eventi avversi corretti da esposizione. Non vi sono, inoltre, dati relativi alla tossicità osservata nei soggetti del braccio sperimentale se trattati mantenendo olaratumab.

La frequenza dei pazienti che manifestavano TEAE, con conseguente interruzione del trattamento, è stata simile in entrambi i bracci (4,3 % vs 4,4 %).

I pazienti deceduti sono stati in totale 170 (66,1 %) vs 158 (63,5 %) rispettivamente nel braccio sperimentale e in quello di controllo, per lo più da attribuire alla malattia in studio (63,4 % vs 61 %). I decessi dovuti a eventi avversi sono stati complessivamente simili in entrambe i bracci (7 [2,7 %] vs 6 [2,4 %]). I decessi dovuti a eventi avversi nel corso della terapia o entro 30 giorni dall'ultima dose di farmaco in studio sono stati 5 (1,9 %) vs 3 (1,2 %) (braccio sperimentale: due soggetti con embolia polmonare, insufficienza respiratoria acuta, aspirazione e polmonite, ciascuno in un paziente; braccio di controllo: accidente cerebrovascolare, ictus ischemico e sepsi, ciascuno in un paziente). Di questi, due TEAE che hanno determinato il decesso sono stati considerati correlati al trattamento in studio nel braccio sperimentale (polmonite e aspirazione) vs nessuno nel braccio di controllo.

L'analisi della sicurezza per categoria di età (< 65 vs  $\geq 65$  anni) ha mostrato una maggiore tossicità nei soggetti più anziani, anche se ciò si è verificato in egual misura in entrambi i bracci.

È stata constatata la diversa esposizione a doxorubicina tra il braccio sperimentale e il gruppo di controllo. Secondo il protocollo, doveva essere somministrata una dose di doxorubicina pari a 75 mg/m<sup>2</sup> (dopo olaratumab o placebo) il giorno 1 dei cicli da 1 a 8 (di 3 settimane ciascuno). Tuttavia, la durata mediana del trattamento con doxorubicina è stata di 18 settimane e 23 settimane rispettivamente per i gruppi sperimentale e di controllo. La mediana del numero di cicli ricevuti era

superiore nel braccio di controllo (6 vs 7) e la mediana della dose cumulativa per superficie corporea ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) era ancora più alta per il gruppo di controllo (409 vs 483). Questi dati sembrano suggerire una diversa tollerabilità a doxorubicina a seconda del gruppo, che sembra essere diversa da quella osservata nel precedente studio di fase II, in cui l'esposizione a doxorubicina era maggiore per i pazienti del gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo (7 vs 4).

#### Valutazione rischio/beneficio e discussione

In sintesi, nello studio ANNOUNCE non è stato osservato alcun beneficio dall'aggiunta di Lartruvo a doxorubicina nei pazienti affetti da STS in fase avanzata.

Le dimensioni del campione, la conduzione dello studio, gli endpoint, i metodi statistici o la randomizzazione non sembrano spiegare la discrepanza tra lo studio ANNOUNCE e lo studio JGDG di fase II. Per quanto riguarda i motivi dell'interruzione del trattamento, la predisposizione dei pazienti dello studio ANNOUNCE non indica differenze rilevanti tra i bracci. Le caratteristiche al basale sembrano essere uniformemente bilanciate, sia da un punto di vista istologico che patologico alla randomizzazione.

Tutte le analisi di sensibilità effettuate nello studio ANNOUNCE, sia nella popolazione ITT sia nel gruppo con LMS, puntano nella stessa direzione (nessun effetto positivo di olaratumab). Le curve Kaplan-Meier per la OS si sovrappongono. Le analisi dei sottogruppi non rivelano alcun sottogruppo di interesse in cui potrebbero presentarsi dei benefici. Anche la terapia post-interruzione è equilibrata. L'unica differenza significativa riscontrata nella PFS si è manifestata nella popolazione ITT, ma a favore del braccio di controllo. Né l'analisi esplorativa dell'espressione di PDGFR- $\alpha$  né l'immunogenicità sembrano spiegare l'assenza di beneficio.

Dallo studio ANNOUNCE non sono emerse nuove preoccupazioni in termini di sicurezza.

Sembra che nessuna singola ragione possa spiegare la discrepanza dei risultati tra gli studi JGDG di fase II e ANNOUNCE di fase III. ANNOUNCE, in qualità di sperimentazione di conferma, è stata specificamente progettata per mostrare le differenze nella OS. La solidità delle prove derivanti dallo studio ANNOUNCE di fase III è necessariamente maggiore a causa del maggior numero di pazienti e del disegno in cieco senza crossover. Anche l'eterogeneità potrebbe svolgere un ruolo nei due studi. La STS è una malattia che comprende una vasta gamma di diverse istologie tumorali, alcune delle quali con prognosi diverse e trattamenti specifici. È plausibile che un diverso tasso di varie istologie tra i due studi possa aver avuto un impatto sulla diversa efficacia osservata.

Nel complesso, i risultati dello studio ANNOUNCE sono ben ponderati e solidi per trarre la conclusione che tale studio ha mostrato la mancanza di efficacia terapeutica associata al trattamento con olaratumab nell'indicazione autorizzata. Malgrado dallo studio ANNOUNCE non siano emerse nuove preoccupazioni in termini di sicurezza, eventuali preoccupazioni associate a olaratumab rendono negativo il rapporto rischi/benefici di Lartruvo in considerazione della mancanza di efficacia terapeutica osservata nello studio. Di conseguenza, poiché lo studio ANNOUNCE è stato imposto come obbligo specifico al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di olaratumab nell'indicazione autorizzata, è opportuno revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per Lartruvo.

#### **Parere del CHMP**

Considerando quanto segue:

- il comitato ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Lartruvo;
- il comitato ha riesaminato i risultati dello studio ANNOUNCE (JGDJ), condotto per adempiere all'obbligo specifico al fine di confermare un rapporto rischi/benefici favorevole ai fini

dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per Lartruvo, ai sensi dell'articolo 14-bis del regolamento (CE) n. 726/2004;

- il comitato ha precisato che non è stato osservato alcun beneficio dall'aggiunta di Lartruvo a doxorubicina nel trattamento di pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli in fase avanzata, rispetto a doxorubicina in monoterapia;
- il comitato, di conseguenza, ha concluso che Lartruvo è privo di efficacia terapeutica e che il rapporto rischi/benefici di Lartruvo non è favorevole.

Pertanto, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il comitato raccomanda la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Lartruvo.