

Priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

2016 m. lapkričio 9 d., vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 7 dalimi, buvo išduotas sąlyginis Lartruvo registracijos pažymėjimas. Lartruvo terapinė indikacija:

„kartu su doksorubicinu, skiriamas gydant pažengusios stadijos minkštųjų audinių sarkoma sergančius suaugusius pacientus, kurių liga nereaguoja į chirurginį gydymą arba spindulinę terapiją ir kurie anksčiau negydyti doksorubicinu“.

Lartruvo buvo įregistruotas remiantis vienu atviru, atsitiktinių imčių, 1b/2 fazės klinikiu tyrimu (tyrimu JGDG), į kurį buvo įtraukti anksčiau doksorubicinu negydyti pažengusios stadijos minkštųjų audinių sarkoma sergantys tiriamieji, kurių liga nereagavo į chirurginį gydymą ir spindulinę terapiją. Šio tyrimo metu, taikant gydymą olaratumabu ir doksorubicinu, pailgėjo pacientų išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmė (ILNT) (8,2 mėn. palyginti su 4,4 mėn., pagal nepriklausomą vertinimą; 6,6 mėn. palyginti su 4,1 mėn., rizikos santykis (RS) 0,672 [95 proc. PI: 0,442; 1,021], $p = 0,0615$, pagal tyrėjo vertinimą) ir bendra išgyvenimo trukmė (BIT) (26,5 mėn. palyginti su 14,7 mėn., $RS = 0,463$; $p = 0,0003$).

Kad būtų galima patvirtinti olaratumabo veiksmingumą ir saugumą, registruotojas turėjo iki 2020 m. sausio mėn. įvykdyti nustatytą konkretų įsipareigojimą, t. y. pateikti III fazės, atsitiktinių imčių, abipusiai aklo patvirtinamojo klinikinio tyrimo, kuriuo numatyta palyginti doksorubicino ir olaratumabo derinio ir vieno doksorubicino poveikį gydant pažengusios stadijos arba metastazavusia minkštųjų audinių sarkoma sergančius pacientus (tyrimas I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), ataskaitą, įskaitant žvalgomųjų biožymenų tyrimų duomenis.

2019 m. sausio mėn. registruotojas Europos vaistų agentūrai perdavė svarbius tyrimo JGDJ preliminarius rezultatus. Iš viso 509 pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas gydymas Lartruvo ir doksorubicino deriniu (vėliau iki ligai progresuojant taikyta Lartruvo monoterapija) arba placebo ir doksorubicino deriniu (vėliau iki ligai progresuojant taikyta placebo monoterapija).

Atliekant tyrimą, susirūpinta dėl Lartruvo nepakankamo veiksmingumo, nes taikant gydymą šiuo vaistu nepavyko pasiekti pirminio tikslo pailginti bendrosios populiacijos arba lejomiosarkoma sergančių pacientų pogrupio išgyvenimo trukmės. Be to, nenustatyta klinikinės naudos pagal pagrindines antrines veiksmingumo vertinamąsias baigtis.

2019 m. sausio 25 d. Europos Komisija pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti susirūpinimą keliančius klausimus bei jų poveikį Lartruvo naudos ir rizikos santykiui. EK paprašė CHMP pateikti savo nuomonę dėl poreikio panaikinti šio vaistinio preparato registracijos pažymėjimą, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygas arba palikti jį galioti.

Bendroji mokslinio vertinimo santrauka

Teigiamas poveikis

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) buvo atsitiktinių imčių, abipusiai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės tyrimas, kurį atliekant lygintas olaratumabo ir doksorubicino derinio bei placebo ir doksorubicino derinio poveikis gydant pacientus, kuriems diagnozuota lokaliai išplitusi arba metastazavusi minkštųjų audinių sarkoma. Šiuo tyrimu siekta patvirtinti teigiamą poveikį BIT, kuris buvo nustatytas anksčiau, atliekant mažesnės apimties 1b/2 fazės tyrimą JGDG. Atliekant pastarąjį tyrimą, į kurį buvo įtraukti JAV pacientai, sergantys pažengusios stadijos arba metastazavusia minkštųjų audinių sarkoma (MAS), nustatytas netikėtas jų išgyvenimo trukmės pailgėjimas. Nors pagal to tyrimo pirminę vertinamąją baigtį (ILNT) nebuvo nustatyta aiškaus naviko progresavimo sulėtėjimo bandomojo vaisto atšakoje, remiantis nustatyta ilgesne išgyvenimo trukme, kuri buvo susieta su pacientų gydymu vaistų deriniu su olaratumabu, buvo išduotas sąlyginis registracijos pažymėjimas. Reikalavimas atlikti tyrimą

ANNOUNCE (JGDJ) buvo nustatytas kaip konkretus registruotojo įsipareigojimas patvirtinti olaratumabo veiksmingumą ir saugumą toje pačioje populiacijoje, pagal kurios gydymo indikaciją Lartruvo šiuo metu yra įregistruotas.

Iš viso 509 pažengusios stadijos arba metastazavusia minkštųjų audinių sarkoma sergantys suaugę pacientai (iš jų 234 sirgo lejomiosarkoma (LMS)), kurių liga nereagavo į chirurginį gydymą arba spindulinę terapiją, taikytą išgydymo tikslais, atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 1:1, susluoksniuoti pagal tai, kiek kartų anksčiau jiems taikyta pažengusios stadijos arba metastazavusios ligos sisteminė terapija, taip pat pagal histologinį jiems diagnozuoto naviko tipą ir pagal fizinę būklę, vertintą pagal Rytų onkologų bendradarbiavimo grupės (angl. ECOG) skalę, buvo priskirti tiriamojo vaisto atšakai (n=258; LMS n=119), kurioje pacientams buvo taikomas gydymas olaratumabo ir doksorubicino deriniu, arba kontrolinei atšakai (n=251; LMS n=114), kurioje pacientams buvo taikomas gydymas placebo ir doksorubicino deriniu. Doksorubicinas buvo skiriamas kas 3 savaites, ne daugiau kaip 8 ciklus, kartu su olaratumabu arba placebo; užbaigus 8 ciklus, toks gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo, paciento mirties arba kitų gydymo nutraukimo kriterijų atsiradimo. Atsižvelgiant į šiuo metu rekomenduojamą olaratumabo dozavimą (15 mg/kg 1-ą ir 8-ą kiekvieno 3 savaičių ciklo dieną), 1-ą ir 8-ą 1 ciklo dieną pacientams buvo skiriama smūginė 20 mg/kg dozė siekiant, nedidinant toksinio poveikio rizikos, kuo labiau sumažinti pacientų, kurių serume olaratumabo koncentracija nesiekia terapinės koncentracijos, skaičių, remiantis farmakokinetinių charakteristikų ir atitinkamo atvejo ir kontrolės analizės pagal ekspozicijos kvartilius rezultatais. Pradinės pacientų ir jų ligos charakteristikos iš esmės buvo panašios.

Šio tyrimo metu naudota pirminė vertinamoji baigtis buvo BIT numatytų gydyti pacientų (angl. ITT) populiacijoje ir LMS populiacijoje. ITT populiacijoje, tiriamojo vaisto atšakoje vidutinė BIT buvo 20,37 mėn., o kontrolinėje atšakoje – 19,75 mėn. (RS=1,047 [95 proc. PI: 0,841; 1,303]; p=0,69), o BIT Kaplano–Mejerio kreivės visiškai sutapo; tai rodo, kad gydymą doksorubicinu papildžius Lartruvo, BIT nepailgėja. Tolesnės BIT analizės atskleidė, kad daugumoje pogrupių RS įverčiai svyravo nuo 0,9 iki 1,1, o tai atitinka visus su BIT susijusius rezultatus. LMS populiacijoje BIT skirtumų taip pat nenustatyta.

Remiantis tyrėjo vertinimu ITT populiacijoje nustatytas reikšmingas ILPT skirtumas, bet jis buvo palankus kontrolinei atšakai. Tiriamojo vaisto atšakoje vidutinė ILNT buvo 5,42 mėn., o kontrolinėje atšakoje – 6,77 mėn. (RS=1,231 [95 proc. PI: 1,009; 1,502]; p=0,042). LMS populiacijoje reikšmingo ILNT skirtumo tarp gydymo atšakų nenustatyta.

ITT populiacijoje nenustatyta statistiškai reikšmingų bendro atsako į gydymą rodiklio (BAGR, angl. ORR) arba ligos kontrolės rodiklio (LKR, angl. DCR) skirtumų tarp tiriamojo vaisto ir kontrolinės atšakų, be to, abu rodikliai buvo palankūs kontrolinei atšakai. LM populiacijoje BAGR buvo palankus kontrolinei atšakai (statistiškai nereikšmingai), o LKR buvo statistiškai reikšmingai palankus kontrolinei atšakai.

ITT populiacijoje nenustatyta skirtumų pagal kitas antrines vertinamąsias baigtis. Remiantis tyrimo ANNOUNCE duomenų analizėmis, pagal PDGFR- α statusą negalima prognozuoti su BIT arba ILNT susijusio pacientų atsako į gydymą olaratumabu ir PDGFR- α yra nepatikimas prognostinis veiksnys, o tai atitinka moksliniuose straipsniuose paskelbtus duomenis. Dėl PDGFR- β pažymėtina, kad reikšmingos sąsajos tarp PDGFR- β statuso ir su BIT arba ILNT susijusio atsako į gydymą olaratumabu nenustatyta. Atrodo, kad PDGFR- β taip pat nėra aiškus prognostinis veiksnys, numatant MAS gydymo rezultatus.

Neigiamas poveikis

Tyrimo ANNOUNCE rezultatai patvirtino anksčiau atlikto II fazės tyrimo metu nustatytas saugumo charakteristikas.

Gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (GMPNR) rodiklis abiejose gydymo atšakose buvo iš esmės panašus (98,1 proc. palyginti su 99,2 proc.). Dažniausios GMPNR, apie kurias buvo pranešta, buvo pykinimas, neutropenija ir nuovargis. Hematologinio toksinio poveikio reiškinių (neutropenija, trombocitopenija, anemija ir febrilinė neutropenija) ir virškinamojo trakto toksinio poveikio reiškinių (pykinimas, vėmimas ir viduriavimas) rodikliai abiejose gydymo atšakose pasiskirstė vienodai. Be to, raumenų ir skeleto sistemos (visaapimančio) skausmo rodiklis šiose 2 gydymo atšakose buvo panašus.

Su infuzija susijusios reakcijos, širdies aritmija ir širdies disfunkcija laikomos ypač svarbiais olaratumabo sukeliama nepageidaujamais reiškiniais. Tiriomojo vaisto atšakoje galimų iš karto (t. y. infuzijos dieną) pasireiškiančių padidėjusio jautrumo reakcijų rodiklis buvo didesnis – tiek visų laipsnių reiškinų (11,7 proc. palyginti su 7,2 proc.), tiek ≥ 3 laipsnio reiškinų (2,3 proc. palyginti su 0,8 proc.), bet apie tokius mirtinus atvejus pranešimų negauta. Apskritai, anafilaksinė reakcija išsivystė 6-iems tiriomojo vaisto atšakos pacientams ir nė vienam kontrolinės atšakos pacientui. Visais atvejais anafilaksinė reakcija pasireiškė atliekant pirmą olaratumabo infuziją. Staigios neanafilaksinės reakcijos pasireiškė 9,3 proc. pacientų, jos buvo 1/2 laipsnio sunkumo.

Širdies aritmijos reiškiniai buvo dažnesni tiriomojo vaisto atšakoje (visų laipsnių: 12,8 proc. palyginti 9,6 proc.; ≥ 3 laipsnio: 2,7 proc. palyginti su 0,8 proc.).

Visų laipsnių ypač svarbių nepageidaujamų reiškinų (angl. AESI) kategorijos širdies disfunkcijos reiškiniai nustatyti 18,3 proc. tiriomojo vaisto atšakos pacientų ir 13,7 proc. kontrolinės atšakos pacientų; dauguma atvejų tai buvo periferinė edema (13,2 proc. palyginti su 9,2 proc.) ir edema (1,2 proc. palyginti su 0 proc.). Atmetus su edemos, nesusijusios su širdies disfunkcija rodančiu nepageidaujamu reiškinu arba reikšmingu kairiojo skilvelio veiklos sutrikimu, atvejus, tikrasis širdies disfunkcijos atvejų rodiklis tiriomojo vaisto atšakoje buvo 9,3 proc., o kontrolinėje atšakoje – 6,8 proc. Vis dėlto, tiriomojo vaisto atšakoje šis rodiklis išlieka didesnis.

Tiriomojo vaisto atšakoje nustatyta šiek tiek daugiau rimtų nepageidaujamų reiškinų (RNR) nei kontrolinėje atšakoje (38,9 proc. palyginti su 34,9 proc.). Dažniausias RNR buvo febrilinė neutropenija, kurios dažnis abiejose atšakose buvo panašus (12,8 proc., palyginti su 13,3 proc.). Duomenų apie nepageidaujamus reiškinis pagal suvartotą vaisto kiekį nėra. Taip pat nėra duomenų, susijusių su toksiniu poveikiu, kuris pasireiškė tiriomojo vaisto atšakos tiriamiesiems, kai jiems buvo taikomas gydymas palaikomąja olaratumabo doze.

Abiejose atšakose buvo maždaug tiek pat pacientų, kurių gydymas buvo nutrauktas dėl GMPNR (4,3 proc., palyginti su 4,4 proc.).

Mirė iš viso 170 (66,1 proc.) tiriomojo vaisto atšakos ir 158 (63,5 proc.) kontrolinės atšakose pacientų; dauguma atvejų mirtis siejama su tiriamąja liga (63,4 proc., palyginti su 61 proc.). Mirties dėl nepageidaujamų reiškinų atvejų skaičius iš esmės buvo panašus abiejose atšakose (7 [2,7 proc.], palyginti su 6 [2,4 proc.]). Gydymo laikotarpiu arba per 30 dienų nuo paskutinės tiriomojo vaisto dozės sulašinimo dėl nepageidaujamų reiškinų mirė atitinkamai 5 (1,9 proc.) ir 3 (1,2 proc.) pacientai (tiriomojo vaisto atšaka: plaučių embolija – 2 tiriamieji, ūmus kvėpavimo nepakankamumas, aspiracija ir pneumonija – po 1 pacientą; kontrolinė atšaka: galvos smegenų kraujagyslių reiškiniai, išeminis insultas ir sepsis – po 1 pacientą). Iš jų, tiriomojo vaisto atšakoje nustatyti du pacientų mirtį lėmę GMPNR, kurie laikomi susijusiais su tiriamuoju vaistu (pneumonija ir aspiracija); kontrolinėje atšakoje nenustatyta nė vieno tokio atvejo.

Atlikus saugumo analizę pagal amžiaus kategoriją (< 65 m., palyginti su ≥ 65 m.), daugiau toksinio poveikio atvejų nustatyta vyresniems tiriamiesiems, nors jų skaičius abiejose atšakose buvo vienodas.

Atkreiptas dėmesys į tai, tiriomojo vaisto atšakos ir kontrolinės grupės pacientai nevienodą laiką vartojo doksorubiciną. Pagal protokolą 75 mg/m² doksorubicino dozė turėjo būti vartojama (po

olaratumabo arba placebo) 1–8 ciklų (kiekvienas ciklas 3 savaičių trukmės) 1-ą dieną. Tačiau tiriamojo vaisto ir kontrolinėje grupėje vidutinė gydymo doksorubicinu trukmė buvo atitinkamai 18 ir 23 savaitės. Vidutinis gydymo ciklų skaičius kontrolinėje atšakoje buvo didesnis (6, palyginti su 7); kaupiamosios dozės kūno paviršiaus plotui (mg/m^2) mediana kontrolinėje grupėje taip pat buvo didesnė (409, palyginti su 483). Šie duomenys leidžia manyti, kad doksorubicino toleravimas kiekvienoje grupėje skiriasi; jie skiriasi nuo duomenų, surinktų atliekant ankstesnį II fazės tyrimą, kurio metu gydymo doksorubicinu ciklų skaičius tiriamojo vaisto grupėje buvo didesnis nei kontrolinėje grupėje (7, palyginti su 4).

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir aptarimas

Taigi, atliekant tyrimą ANNOUNCE, Lartruvo naudos, kai juo papildomas pažengusios stadijos MAS sergantiems pacientams taikomas gydymas, nenustatyta.

Atrodo, kad imties dydis, tyrimo eiga, vertinamosios baigtys, statistiniai metodai arba atsitiktinės atrankos principas neturėjo įtakos nustatytiems tyrimo ANNOUNCE ir II fazės tyrimo JGDG rezultatų skirtumams. Tarp tyrimo ANNOUNCE atšakų nenustatyta didelių pacientų polinkio į tam tikrus sutrikimus, dėl kurių teko nutraukti jų gydymą, skirtumų. Pradinės charakteristikos atrodo iš esmės panašios – ir pagal histologiją, ir pagal ligą atsitiktinės atrankos procedūros metu.

Visos tyrimo ANNOUNCE metu atliktos jautrumo analizės, tiek ITT populiacijoje, tiek LMS grupėje, patvirtina tokią pat tendenciją (olaratumabas neturi teigiamo poveikio). BIT Kaplano–Majerio kreivės sutampa. Atlikus pogrupių analizes, nenustatyta nė vieno svarbaus pogrupio, kuriame olaratumabas galėtų būti bent kiek naudingas. Net ir nutraukus gydymą taikyta panaši terapija. Vienintelis reikšmingas ILNT skirtumas buvo nustatytas ITT populiacijoje, bet jis buvo palankus kontrolinei atšakai. Nenustatytos naudos negalima paaiškinti nei žvalgomosios PDGFR- α ekspresijos analizės duomenimis, nei imunogenišku.

Atliekant tyrimą ANNOUNCE, jokių naujų susirūpinimą keliančių saugumo klausimų neiškilo.

Atrodo, kad nėra tos vienintelės priežasties, kuria būtų galima paaiškinti, kodėl II fazės tyrimo JGDG ir III fazės tyrimo ANNOUNCE rezultatai skiriasi. ANNOUNCE, kaip patvirtinamasis tyrimas, buvo specialiai sumodeliuotas taip, kad būtų galima patvirtinti BIT skirtumus. III fazės tyrimo ANNOUNCE duomenys yra neišvengiamai tvirtesni, nes šiame tyrime dalyvavo daugiau pacientų, be to, taikytas aklo tyrimo be perėjimo prie kito gydymo režimo modelis. Heterogeniškumas taip pat galėjo turėti įtakos šių dviejų tyrimų rezultatams. MAS – tai liga, kuri apima labai skirtingus navikinius histologinius pakitimus; kai kurių iš jų atveju pacientams nustatoma kitokia prognozė ir taikomas kitoks specifinis gydymas. Gali būti, kad nustatytus veiksmingumo skirtumus lėmė skirtingas šių dviejų tyrimų metu tirtų atvejų, kai buvo nustatyti keli histologiniai pakitimai, skaičius.

Apskritai, tyrimo ANNOUNCE rezultatai yra pakankamai išsamiai pagrįsti ir tvirti, kad būtų galima padaryti išvadą, jog tyrimas patvirtino pagal įregistruotą indikaciją vartojamo olaratumabo nepakankamą terapinį veiksmingumą. Nors atliekant tyrimą ANNOUNCE, nenustatyta naujų susirūpinimą keliančių saugumo klausimų, atsižvelgiant į tyrimo metu nustatytą nepakankamą Lartruvo terapinį veiksmingumą, esant bet kokiems susirūpinimą dėl saugumo keliantiems klausimams, šio vaisto naudos ir rizikos santykis yra neigiamas. Taigi, kadangi reikalavimas atlikti tyrimą ANNOUNCE buvo nustatytas kaip konkretus registruotojo įsipareigojimas patvirtinti pagal įregistruotą indikaciją vartojamo olaratumabo veiksmingumą ir saugumą, sąlyginis Lartruvo registracijos pažymėjimas turėtų būti panaikintas.

CHMP nuomonė

Kadangi

- Komitetas (PRAC) apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Lartruvo;
- komitetas, vadovaudamasis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsniu, peržiūrėjo tyrimo ANNOUNCE (JGDJ), kuris buvo atliktas vykdant Lartruvo sąlyginio registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygose nustatytą konkretų įsipareigojimą, siekiant patvirtinti palankų šio vaisto naudos ir rizikos santykį, rezultatus;
- komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad pažengusios stadijos minkštųjų audinių sarkoma sergančių pacientų gydymą doksorubicinu papildžius Lartruvo, jokio teigiamo poveikio nepastebėta, palyginti su vienu doksorubicinu;
- dėl šios priežasties komitetas priėjo prie išvados, kad Lartruvo nėra terapiškai veiksmingas ir kad jo naudos ir rizikos santykis yra nepalankus.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu, komitetas rekomenduoja panaikinti Lartruvo registracijos pažymėjimą.