

**Pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu zālēm *Lartruvo* 2016. gada 9. novembrī piešķīra reģistrācijas apliecību ar nosacījumiem, kas derīga visā Eiropas Savienībā. *Lartruvo* terapeitiskā indikācija ir šāda:

*“kombinācijā ar doksorubicīnu ir indicētas pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir progresējoša mīksto audu sarkoma, kas nepakļaujas atveseļojošai ķirurģiskai ārstēšanai vai radioterapijai, un kuri iepriekš nav ārstēti ar doksorubicīnu”.*

*Lartruvo* tika reģistrēta, pamatojoties uz vienu atklātā tipa nejaušinātu 1.b/2. fāzes klīnisko pētījumu, kurā bija iesaistīti doksorubicīnu iepriekš nelietojuši pacienti ar progresējušo mīksto audu sarkomu, kam nebija piemērota ķirurģiska ārstēšana un radioterapija (pētījums *JGDG*). Šajā pētījumā ārstēšana ar olaratumaba un doksorubicīna kombināciju pagarināja dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS*) (8,2 mēneši pret 4,4 mēnešiem saskaņā ar neatkarīgu novērtējumu; 6,6 mēneši pret 4,1 mēnesi, riska koeficients (*HR*) 0,672 (95 % *TI*: 0,442, 1,021),  $p = 0,0615$  saskaņā ar pētnieka vērtējumu) un kopējo dzīvildzi (*OS*) (26,5 mēneši pret 14,7 mēnešiem,  $HR = 0,463$ ;  $p = 0,0003$ ).

Lai apstiprinātu olaratumaba efektivitāti un drošumu, reģistrācijas apliecības īpašniekam kā īpašu pienākumu lūdza līdz 2020. gada janvārim iesniegt klīniskā pētījuma ziņojumu par III fāzes nejaušinātu, dubultaklu apstiprinājuma pētījumu, kurā doksorubicīna un olaratumaba kombinācija salīdzināta ar atsevišķi lietotu doksorubicīnu pacientiem ar progresējušu vai metastātisku mīksto audu sarkomu (pētījums *I5B-MCJGDJ (JGDJ); ANNOUNCE*), tostarp biomarķieru izpētes datus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks 2019. gadā ziņoja Eiropas Zāļu aģentūrai augsta līmeņa sākotnējos rezultātus no *JGDJ* pētījumā. Kopumā 509 pacienti tika nejaušināti iedalīti grupās, kas saņēma ārstēšanu vai nu ar *Lartruvo* + doksorubicīnu (kam sekoja *Lartruvo* monoterapija līdz slimības progresēšanai), vai ar placebo + doksorubicīnu (kam sekoja placebo monoterapija līdz slimības progresēšanai).

Pētījums radīja bažas par efektivitātes trūkumu, jo netika sasniegts primārais mērķis pagarināt dzīvildzi vispārējā pētījuma populācijā vai apakšgrupā ar leiomiosarkomu. Turklāt nebija klīniska ieguvuma nozīmīgos sekundārajos efektivitātes mērķa kritērijos.

Eiropas Komisija (EK) 2019. gada 25. janvārī ierosināja procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un lūdza *CHMP* izvērtēt minētās bažas un to ietekmi uz *Lartruvo* riska un ieguvuma attiecību. EK lūdza *CHMP* sniegt atzinumu par šo zāļu reģistrācijas apliecības saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

### Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

#### Labvēlīgā ietekme

*ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ)* bija nejaušināts, dubultakls, ar placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums, kurā olaratumaba un doksorubicīna kombināciju salīdzināja ar placebo un doksorubicīna kombināciju pacientiem ar lokāli progresējušu vai metastātisku mīksto audu sarkomu (*MAS*). Tas bija izstrādāts, lai apstiprinātu kopējās dzīvildzes ieguvumu, kas iepriekš tika uzrādīts mazākā 1.b/2. fāzes pētījumā *JGDG*. *JGDG* pētījumā tika uzrādīts negaidīts dzīvildzes ieguvums Amerikas Savienotajās Valstīs pētījumā iesaistītajiem pacientiem ar progresējušu/metastātisku *MAS*. Lai gan šā pētījuma primārais mērķa kritērijs (*PFS*) skaidri nenorādīja uz aizkavētu audzēja progresēšanu eksperimentālajā grupā, ar olaratumaba kombinēto terapiju saistītā lielākā dzīvildze pamatoja reģistrācijas apliecības ar nosacījumiem piešķiršanu. Tad *ANNOUNCE (JGDJ)* pētījums tika pieprasīts kā īpašs pienākums, lai pārliecinātos par olaratumaba efektivitāti un drošumu tajā pašā pacientu populācijā, kurai šobrīd ir indicētas *Lartruvo*.

Kopumā 509 pieauguši pacienti ar progresējušu vai metastātisku mīksto audu sarkomu, kas nepakļaujas atveseļojošai ķirurģiskai ārstēšanai vai radioterapijai (no kuriem 234 pacientiem bija leiomyosarkoma jeb LMS), tika nejaušināti iedalīti attiecībā 1:1, stratificēti pēc progresējušas/metastātiskas slimības ārstēšanai iepriekš saņemto sistēmisko terapiju skaita, audzēja histoloģiskā tipa un *ECOG PS*, iedalot pacientus izpētes grupā ( $n=258$ ; LMS  $n=119$ ), kas saņēma olaratumaba un doksorubicīna kombināciju, vai kontroles grupā ( $n=251$ ; LMS  $n=114$ ), kas saņēma placebo un doksorubicīna kombināciju. Doksorubicīnu ievadīja ne vairāk kā 8 ciklos ik pēc 3 nedēļām kopā ar olaratumabu/placebo, ko turpināja ievadīt pēc šiem 8 cikliem līdz slimības progresēšanai, nepieņemamai toksicitātei, nāvei vai citiem izstāšanās kritērijiem. Salīdzinot ar pašlaik ieteiktajām olaratumaba devām (15 mg/kg katrā 3 nedēļu cikla 1. un 8. dienā), tika izmantots piesātinošais cikls ar 20 mg/kg devu 1. cikla 1. un 8. dienā, lai mazinātu to pacientu skaitu, kuriem ir subterapeitisks olaratumaba līmenis serumā, bet nepaaugstinātu toksicitātes risku, pamatojoties uz farmakokinētiku un atbilstošo gadījumu kontroles analīzi pēc ekspozīcijas kvartiju rezultātiem. Pacientu un slimības raksturojums bāzīnijā šķita kopumā labi līdzsvarots.

Primārais mērķa kritērijs šajā pētījumā bija kopējā dzīvildze ārstēšanai paredzētajā (*ITT*) populācijā un LMS populācijā. *ITT* populācijā mediānā kopējā dzīvildze bija 20,37 mēneši izpētes grupā un 19,75 mēneši kontroles grupā ( $HR = 1,047$  (95% TI: 0,841, 1,303);  $p = 0,69$ ), un kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera (KM) līknes pilnībā pārklājās, kas liecina, ka *Lartruvo* pievienošanai doksorubicīnam nebija labvēlīgas ietekmes uz kopējo dzīvildzi. Turpmākajās kopējās dzīvildzes analīzēs konstatēja, ka vairumā apakšgrupu *HR* aplēses ir robežās no 0,9 līdz 1,1, kas atbilst vispārējiem kopējās dzīvildzes rezultātiem. Arī LMS populācijā nenovēroja kopējās dzīvildzes atšķirības.

Pamatojoties uz pētnieka vērtējumu, *ITT* populācijā bija nozīmīga *PFS* atšķirība, bet labāks rādītājs bija kontroles grupā. Mediānā *PFS* bija 5,42 mēneši izpētes grupā un 6,77 mēneši kontroles grupā ( $HR = 1,231$  (95% TI: 1,009, 1,502);  $p = 0,042$ ). LMS populācijā nekonstatēja nozīmīgu *PFS* atšķirību starp ārstēšanas grupām.

*ITT* populācijā nenovēroja nozīmīgas kopējās atbildes reakcijas rādītāja (*ORR*) vai slimības kontroles rādītāja (*DCR*) atšķirības starp izpētes grupu un kontroles grupu, un abi rādītāji kontroles grupā bija labāki. LMS populācijā *ORR* bija labāks kontroles grupā (statistiski nenozīmīgi), un *DCR* kontroles grupā bija statistiski nozīmīgi labāks.

*ITT* populācijā nenovēroja atšķirības nevienā citā no analizētajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem. *ANNOUNCE* pētījumā veiktās analīzes liecina, ka PDGFR- $\alpha$  statusam nav noteicošas ietekmes atbildes reakcijas uz olaratumabu prognozēšanā kopējās dzīvildzes vai *PFS* kontekstā un PDGFR- $\alpha$  ir vājš prognostiskais faktors, kā norādīts arī zinātniskajās publikācijās. Attiecībā uz PDGFR- $\beta$  nekonstatēja nekādu nozīmīgu sakarību starp PDGFR- $\beta$  statusu un atbildes reakciju uz olaratumabu kopējās dzīvildzes vai *PFS* kontekstā. Šķiet, ka arī PDGFR- $\beta$  nav skaidras prognostiskās vērtības MAS gadījumā.

### Nelabvēlīga iedarbība

*ANNOUNCE* pētījuma rezultāti apstiprināja iepriekšējā II fāzes pētījumā novēroto drošuma profilu.

Ar ārstēšanu saistīto blakusparādību biežuma rādītājs abās ārstēšanas grupās kopumā bija līdzīgs (98,1 % un 99,2 %). Visbiežāk ziņotās ar ārstēšanu saistītās blakusparādības bija slikta dūša, neitropēnija un nogurums. Hematoloģiskās toksicitātes (neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija un febrilā neitropēnija) un gastrointestinālās toksicitātes (slikta dūša, vemšana un caureja) rādītāji abās ārstēšanas grupās bija līdzsvaroti. Arī muskuļu un skeleta sāpju (konsolidētais) rādītājs abās grupās bija līdzīgs.

Par īpaši interesējošām komplikācijām saistībā ar olaratumabu uzskata ar infūziju saistītās reakcijas, sirds aritmiju un sirdsdarbības traucējumus. Potenciālu tūlītēju (tas ir, infūzijas dienā notiekošu) paaugstinātas jutības reakciju rādītājs izpētes grupā bija augstāks attiecībā uz visu pakāpju

komplīkācijām (11,7 % pret 7,2 %) un  $\geq 3$ . pakāpes komplīkācijām (2,3 % pret 0,8 %), bet netika ziņots par letālām komplīkācijām. Anafilaktiska reakcija radās kopumā 6 pacientiem izpētes grupā un nevienam pacientam kontroles grupā. Visas anafilaktiskās reakcijas notika pirmās olaratumaba infūzijas laikā. Par tūlītējām neanafilaktiskām reakcijām ziņoja 9,3 % pacienti, un tām bija 1./2. smaguma pakāpe.

Par sirds aritmijām biežāk ziņoja izpētes grupā (jebkādas pakāpes komplīkācija: 12,8 % pret 9,6 %;  $\geq 3$ . pakāpe: 2,7 % pret 0,8 %).

Visu pakāpju īpaši interesējošu ar sirdsdarbības traucējumiem saistītu komplīkāciju sastopamība bija 18,3 % izpētes grupā un 13,7 % kontroles grupā, un vairākumā gadījumā šīs komplīkācijas bija perifērā tūska (13,2 % pret 9,2 %) un tūska (1,2 % pret 0 %). Izslēdzot tūskas gadījumu, kas nebija saistīts ar komplīkācijām, kuras liecina par sirdsdarbības traucējumiem vai nozīmīgu sirds kreisā kambara funkcijas samazināšanos, patiesā sirdsdarbības traucējumu sastopamība bija 9,3 % izpētes grupā un 6,8 % kontroles grupā. Taču šis rādītājs tāpat ir augstāks izpētes grupā.

Izpētes grupā bija nedaudz vairāk nopietnu blakusparādību (38,9 % pret 34,9 %) nekā kontroles grupā. Visbiežākā nopietnā blakusparādība bija febrila neitropēnija, kas abās grupās bija līdzīgi bieži sastopama (12,8 % pret 13,3 %). Nav pieejami dati par blakusparādībām, kas pielāgoti atkarībā no ekspozīcijas. Nav arī datu par izpētes grupas pacientiem novēroto toksicitāti, ārstējot ar olaratumaba uzturošo terapiju.

Abās grupās līdzīgi bieži radās ar ārstēšanu saistītas blakusparādības, kuru dēļ pacienti pārtrauca dalību pētījumā (4,3 % pret 4,4 %).

Kopumā izpētes grupā un kontroles grupā nomira attiecīgi 170 (66,1 %) un 158 pacienti (63,5 %), un vairumā gadījumu nāves iemesls bija pētītā slimība (63,4 % pret 61 %). Ar blakusparādībām saistīto nāves gadījumu skaits abās grupās bija līdzīgs (7 (2,7 %) pret 6 (2,4 %)). Ar blakusparādībām saistīto nāves gadījumu skaits ārstēšanas laikā vai 30 dienu laikā pēc pētāmo zāļu pēdējās devas bija 5 (1,9 %) pret 3 (1,2 %) (izpētes grupā: plaušu embolija 2 pacientiem, akūta elpošanas mazspēja, aspirācija un pneimonijs – pa vienam pacientam; kontroles grupā: cerebrovaskulārs notikums, išēmiskā trieka un sepse – pa vienam pacientam). Divas no šīm ar ārstēšanu saistītajām blakusparādībām, kas izraisīja nāvi, tika uzskatītas par saistītām ar pētāmo terapiju izpētes grupā (pneimonijs un aspirācija), salīdzinot ar nevienu šādu gadījumu kontroles grupā.

Drošuma analīzē pa vecuma kategorijām (< 65 gadi pret > 65 gadiem) lielāku toksicitāti konstatēja gados vecākiem pacientiem, lai gan tā abās grupās bija līdzīga.

Tika ņemtas vērā doksorubicīna ekspozīcijas atšķirības izpētes grupā un kontroles grupā. Saskaņā ar protokolu bija jāievada 75 mg/m<sup>2</sup> doksorubicīna deva (pēc olaratumaba vai placebo) 1.–8. cikla (katrs ilgst 3 nedēļas) 1. dienā. Taču mediānais doksorubicīna terapijas ilgums bija 18 nedēļas un 23 nedēļas attiecīgi izpētes grupā un kontroles grupā. Mediānais saņemto ārstēšanas ciklu skaits kontroles grupā bija augstāks (6 pret 7), un mediānā kumulatīvā deva attiecībā pret ķermeņa virsmas laukumu (mg/m<sup>2</sup>) arī kontroles grupā bija augstāka (409 pret 483). Šie dati varētu liecināt par atšķirīgu doksorubicīna panesamību atkarībā no grupas, kas atšķiras no iepriekšējā II fāzes pētījumā novērotās, kur doksorubicīna ekspozīcija pacientiem izpētes grupā bija augstāka nekā kontroles grupā (7 pret 4).

#### Ieguvumu un riska novērtējums un diskusija

Kopsavilkumā jānorāda, ka *ANNOUNCE* pētījumā netika novērots, ka *Lartruvo* pievienošana doksorubicīnam sniegtu kādu ieguvumu pacientiem ar MAS.

Parauga lielums, pētījuma norise, mērķa kritēriji, statistiskās metodes vai randomizācija, šķiet, nav iemesls nesakritībām starp *ANNOUNCE* pētījumu un II fāzes *JGDG* pētījumu. *ANNOUNCE* pētījuma pacientu dispoziģija nenorāda uz būtiskām atšķirībām starp grupām attiecībā uz terapijas

pārtraukšanas iemesliem. Bāzlinijā raksturojums randomizācijas brīdī šķiet līdzīgi līdzsvarots gan histoloģijas, gan slimības ziņā.

Visas *ANNOUNCE* pētījumā veiktās jutīguma analīzes gan *ITT* populācijā, gan LMS grupā norāda uz vienu un to pašu tendenci (olaratumabam nav labvēlīgas ietekmes). Kopējās dzīvildzes Kaplan-Meijera līknes pārklājas. Apakšgrupu analīzes nenorāda ne uz vienu interesējošu apakšgrupu, kurā varētu būt kāds ieguvums. Pat terapija pēc dalības pārtraukšanas ir līdzsvarota. Vienīgo nozīmīgo *PFS* atšķirību konstatēja *ITT* populācijā, bet labāks rādītājs bija kontroles grupā. Ne *PDGFR*-a ekspresijas, ne imūngenicitātes izpētošās analīzes neizskaidro ieguvuma neesamību.

*ANNOUNCE* pētījumā neradās jaunas bažas par drošumu.

Šķiet, ka rezultātu nesakritību starp II fāzes *JGDG* pētījumu un III fāzes *ANNOUNCE* pētījumu nevar izskaidrot ar vienu atsevišķu iemeslu. *ANNOUNCE* kā apstiprinošais pētījums bija īpaši izstrādāts, lai uzrādītu kopējās dzīvildzes atšķirības. Pierādījumi, kas iegūti III fāzes *ANNOUNCE* pētījumā, noteikti ir pārliecinošāki, jo šajā pētījumā bija vairāk pacientu un pētījums bija aklināts bez krusteniskās metodes. Abus pētījumus varētu ietekmēt arī neviendabīgums. *MAS* ir slimība, kas ietver daudzas dažādas audzēju histoloģijas, un dažām no tām ir atšķirīga prognoze un specifiska ārstēšana. Iespējams, ka vairāku histoloģiju atšķirīgais skaits abos pētījumus varētu būt ietekmējis novērotās efektivitātes atšķirības.

Kopumā *ANNOUNCE* pētījuma rezultāti ir pietiekami un pamatoti, lai secinātu, ka šis pētījums norāda uz to, ka olaratumaba terapijai trūkst terapeitiskās efektivitātes apstiprinātajā indikācijā. Lai gan *ANNOUNCE* pētījums neradīja jaunas bažas par drošumu, jebkādas ar olaratumabu saistītās bažas par drošumu padara *Lartruvo* riska un ieguvuma attiecību negatīvu, jo pētījumā netika novērota terapeitiskā efektivitāte. Tā kā bija prasība veikt *ANNOUNCE* pētījumu kā specifisku pienākumu, lai pārliecinātos par olaratumaba efektivitāti un drošumu apstiprinātajā indikācijā, līdz ar to *Lartruvo* reģistrācijas apliecība ar nosacījumiem ir jāatsauc.

#### **CHMP atzinums**

Tā kā:

- komiteja izskatīja Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā noteikto procedūru attiecībā uz *Lartruvo*;
- komiteja izskatīja rezultātus no *ANNOUNCE (JGDJ)* pētījuma, ko veica, lai izpildītu specifisku pienākumu nolūkā apstiprināt labvēlīgu riska un ieguvuma attiecību zāļu *Lartruvo* reģistrācijai ar nosacījumiem saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 14. pantu;
- komiteja ņēma vērā, ka, pievienojot *Lartruvo* doksorubicīnam, netika novēroti nekādi ieguvumi pacientu ar progresējušu mīksto audu sarkomu ārstēšanā salīdzinājumā ar atsevišķi lietotu doksorubicīnu;
- tādēļ komiteja secināja, ka *Lartruvo* trūkst terapeitiskās efektivitātes un *Lartruvo* riska un ieguvuma attiecība nav labvēlīga.

Tāpēc saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu Komiteja iesaka atsaukt *Lartruvo* reģistrācijas apliecību.