

Anness

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Lartruvo ngħata awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali skont l-Artikolu 14(7) tar-Regolament (KE) Nru. 726/2004, valida fl-Unjoni Ewropea kollha, fid-9 ta' Novembru 2016. L-indikazzjoni terapewtika ta' Lartruvo hija:

"flimkien ma' doxorubicin, għall-kura ta' pazjenti adulti b'sarkoma tat-tessut artab avanzata li mhumiex emenabbli għal kura kurattiva b'kirurgija jew radjoterapija u li ma ġewx ikkurati preċedentement b'doxorubicin".

Lartruvo kien awtorizzat abbażi ta' prova klinika unika open-label, randomizzata, ta' fażi 1b/2 li rreġistrat individwi li qatt ma ħadu doxorubicin qabel b'sarkoma tat-tessut artab avanzata mhux emenabbli għal kura b'kirurgija u radjoterapija (l-istudju JGDG). F'din il-prova, il-kura b'olaratumab flimkien ma' doxorubicin irriżultat f'titjib fis-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) (8.2 kontra 4.4 xhur skont valutazzjoni indipendenti; 6.6 kontra 4.1 xhur, proporzjon ta' periklu (HR) ta' 0.672 [95% CI: 0.442, 1.021], p = 0.0615 skont valutazzjoni tal-investigatur) u sopravivenza globali (OS) (26.5 xhur kontra 14.7 xhur, HR = 0.463; p = 0.0003).

Sabiex jikkonferma l-effikaċja u s-sigurtà ta' olaratumab, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kien meħtieġ li jissottometti bħala obbligu speċifiku, sa Jannar 2020, ir-rapport tal-istudju kliniku ta' studju konfermatorju ta' fażi III randomizzat double-blind li jqabbel doxorubicin u olaratumab kontra doxorubicin f'pazjenti b'sarkoma tat-tessut artab avanzata jew metastatika (Studju I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), inkluż data tal-bijomarkatur spjegatorja.

F'Jannar 2019, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkomunika lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini riżultati preliminari ta' livell għoli tal-istudju JGDJ. B'kollox, 509 pazjenti ġew randomizzati għal kura jew b'Lartruvo + doxorubicin (segwita minn monoterapija ta' Lartruvo sal-progressjoni) jew bi placebo + doxorubicin (segwita minn monoterapija ta' placebo sal-progressjoni).

L-istudju ta' bidu għal tħassib dwar in-nuqqas ta' effikaċja, għax ma ssodisfax l-objettiv primarju li jtawwal is-sopravivenza fil-popolazzjoni globali jew fis-subpopolazzjoni ta' lejomijosarkoma. Barra minn hekk, ma kien hemm l-ebda benefiċċju kliniku f'end-points tal-effikaċja sekondarja ewlenin.

Fil-25 ta' Jannar 2019, il-Kummissjoni Ewropea (KE) bdiet proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u talbet lis-CHMP sabiex jivvaluta t-tħassib ta' hawn fuq u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lartruvo. Il-KE talbet lis-CHMP biex jagħti l-opinjoni tiegħu dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal dan il-prodott għandhiex tinzamm, tiġi varjata, tiġi sospiża jew tiġi revokata.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

Effetti favorevoli

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) kienet prova randomizzata, double-blind, ikkontrollata bi placebo, ta' fażi 3 ta' olaratumab u doxorubicin kontra placebo u doxorubicin f'pazjenti b'sarkoma tat-tessut artab lokalment avanzata jew metastatika. Din tfasslet biex tikonferma l-benefiċċju tal-OS li ntwera preċedentement fl-istudju iżgħar ta' fażi 1b/2 JGDG. Tal-aħħar wera benefiċċju mhux mistenni fis-sopravivenza f'pazjenti b'STS avanzata/metastatika li ġew reklutati fl-Istati Uniti. Għalkemm l-end-point primarju ta' dan l-istudju (PFS) ma weriex dewmien ċar fil-progressjoni tat-tumur għall-fergħa sperimentali, is-sopravivenza itwal assoċjata mal-kura kombinata ta' olaratumab appoġġjat l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali. L-istudju ANNOUNCE (JGDJ) imbagħad intalab bħala obbligu speċifiku, jikkonferma l-effikaċja u s-sigurtà ta' olaratumab fl-istess popolazzjoni li attwalment huwa indikat għaliha Lartruvo.

B'kollox, 509 pazjenti adulti b'sarkoma tat-tessut artab avvanzata jew metastatika mhux emenabbli għal kura b'kirurgija jew radjoterapija b'intenzjoni kurattiva (li minnhom 234 kienu lejomijosarkoma, LMS) ġew randomizzati 1:1, stratifikati skont in-numru ta' terapija sistemici preċedenti għal marda avvanzata/metastatika, tip ta' tumor istoloġiku, u ECOG PS, għall-fergħa investigattiva (n=258; LMS n=119) b'olaratumab u doxorubicin jew il-fergħa tal-kontroll (n=251; LMS n=114) bi placebo u doxorubicin. Doxorubicin ingħata għal massimu ta' 8 ċikli kull 3 ġimgħat, flimkien ma' olaratumab/placebo li kompli wara 8 ċikli sa PD, tossiċità mhux aċċettabbli, mewt, jew kriterji oħra tal-irtirar. Meta mqabbel mal-pożoloġija rakkomandata attwalment ta' olaratumab (15 mg/kg f'jiem 1 u 8 ta' kull ċiklu ta' 3 ġimgħat), intuża ċiklu ta' tagħbija ta' 20 mg/kg f'jum 1 u jum 8 ta' ċiklu 1, biex jiġi mminimizzat in-numru ta' pazjenti esposti għal livelli fis-seru subterapewtiċi ta' olaratumab mingħajr riskju miżjud ta' tossiċità, abbażi ta' PK u analiżi ta' kontroll tal-każ imqabbla skont riżultati ta' kwartili ta' esponiment. Il-karatteristiċi tal-pazjent u l-marda fil-linja bażi dehru b'bilanċjati sew b'mod globali.

L-end-point primarju għal dan l-istudju kien OS fil-popolazzjoni ITT u fil-popolazzjoni LMS. Fil-popolazzjoni ITT, l-OS medjana kienet 20.37 xhur fil-fergħa investigattiva u 19.75 xhur fil-fergħa tal-kontroll (HR=1.047 [95% CI: 0.841, 1.303]; p=0.69), u l-kurvi ta' OS KM huma kompletament imrikkba fuq xulxin, li jindikaw li ż-żieda ta' Lartruvo ma' doxorubicin ma kellha l-ebda effett favorevoli fuq l-OS. Analizijiet oħra tal-OS urew li f'hafna mis-sottogruppi, l-istimi tal-HR varjaw minn 0.9 sa 1.1, b'mod konsistenti mar-riżultati globali tal-OS. Lanqas ma dehret differenza fl-OS fil-popolazzjoni LMS.

Kien hemm differenza sinifikanti fil-PFS fil-popolazzjoni ITT abbażi ta' valutazzjoni tal-investigatur, iżda favur il-fergħa tal-kontroll. Il-PFS medjana kienet 5.42 xhur fil-fergħa investigattiva u 6.77 xhur fil-fergħa tal-kontroll (HR=1.231 [95% CI: 1.009, 1.502]; p=0.042). Ma nstabet l-ebda differenza sinifikanti fil-PFS bejn il-fergħat ta' kura fil-popolazzjoni LMS.

Ma ġiet osservata l-ebda differenza statistikament sinifikanti fl-ORR jew DCR fil-popolazzjoni ITT bejn il-fergħa investigattiva u l-fergħat tal-kontroll, u ż-żewġ rati ffavorixxew il-fergħa tal-kontroll. Fil-popolazzjoni LMS, l-ORR kienet favur il-fergħa tal-kontroll (l-ebda sinifikanza statistika) u d-DCR kienet statistikament sinifikanti f'favur il-fergħa tal-kontroll.

Ma ġiet osservata l-ebda differenza f'xi wieħed mill-end-points sekondarji l-oħra li ġew analizzati fil-popolazzjoni ITT. L-analizijiet tal-istudju ANNOUNCE wrew li l-istatus PDGFR- α ma kellux xi rwol ta' tbassir tar-rispons għal olaratumab f'termini ta' OS jew PFS, u li PDGFR- α kien fattur pronjostiku hażin, b'mod konsistenti mad-data tal-letteratura. Fir-rigward ta' PDGFR- β , ma nstabet l-ebda assoċjazzjoni sinifikanti bejn l-istatus ta' PDGFR- β u r-rispons għal olaratumab f'termini ta' OS jew PFS. PDGFR- β lanqas ma deher li kellu rwol pronjostiku ċar fl-STS.

Effetti mhux favorevoli

Ir-riżultati tal-istudju ANNOUNCE kkonfermaw il-profil tas-sigurtà li deher fl-istudju ta' fażi II preċedenti.

Ir-rata ta' TEAE kienet globalment simili fiż-żewġ fergħat ta' kura (98.1% kontra 99.2%). Nawsja, newtropsenja u għeja kienu t-TEAEs li ġew irrappurtati bl-aktar mod frekwenti. Ir-rata ta' tossiċitajiet ematoloġiċi (newtropsenja, tromboċitopenja, anemija, u newtropsenja bid-deni) u tossiċitajiet gastrointestinali (nawsja, rimettar u dijarea) kienu b'bilanċjati bejn il-fergħat ta' kura. Barra minn hekk, ir-rata ta' uġġiħ muskoluskelettriku (konsolidat) kienet simili bejn iż-2 fergħat ta' kura.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, aritmija kardijaka u disfunzjoni kardijaka jitqiesu bħala avvenimenti ta' interess speċjali għal olaratumab. Ir-rata ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva immedjata potenzjali (jiġifieri li seħnew fil-jum tal-infużjoni) kienet ogħla fil-fergħa investigattiva għall-avvenimenti tal-grad kollha (11.7% kontra 7.2%) u avvenimenti ta' Grad ≥ 3 (2.3% kontra 0.8%), iżda ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment fatali. B'kollox, 6 pazjenti fil-fergħa investigattiva kontra l-ebda fil-fergħa tal-kontroll żviluppaw reazzjoni anafilattika. Ir-reazzjonijiet anafilattiċi kollha seħnew

waqt l-ewwel infużjoni ta' olaratumab. Ġew irrappurtati reazzjonijiet mhux anafilattici immedjati f'9.3 % pazjenti u dawn kienu ta' grad 1/2 fis-severità.

Avvenimenti ta' aritmija kardijaka ġew irrappurtati b'mod aktar komuni fil-fergħa investigattiva (kwalunkwe grad 12.8% kontra 9.6%; grad ≥ 3 2.7% kontra 0.8%).

L-inċidenza għall-grad kollha ta' avvenimenti fil-kategorija AESI ta' disfunzjoni kardijaka kienet 18.3 % fil-fergħa investigattiva u 13.7 % fil-fergħa tal-kontroll, il-maġġoranza tal-avvenimenti kienu ta' edema periferali (13.2 kontra 9.2%) u edema (1.2% kontra 0%). Meta jiġi eskluż l-episodju ta' edema mhux assoċjat ma' AE, li jissuġġerixxi disfunzjoni kardijaka jew indeboliment sinifikanti fil-funzjoni ventrikolari tax-xellug, l-inċidenza vera ta' disfunzjoni kardijaka kienet ta' 9.3 % fil-fergħa investigattiva u 6.8 % fil-fergħa tal-kontroll. Madankollu, dan jibqa' oġhla fil-fergħa investigattiva.

Ftit aktar SAE (38.9% kontra 34.9%) seħħew fil-fergħa investigattiva milli fil-fergħa tal-kontroll. Newtopenja bid-deni kienet is-SAE li seħħet bl-aktar mod frekwenti bi frekwenza simili fiż-żewġ fergħat (12.8% kontra 13.3%). M'hemm disponibbli l-ebda data dwar AE aġġustat skont l-esponiment. M'hemm ukoll l-ebda data dwar it-tossicità osservata f'individwi fil-fergħa investigattiva meta ġew ikkurati b'manteniment ta' olaratumab.

Il-frekwenza ta' pazjenti b'TEAE li wassal għat-twaqqif tal-kura kienet simili fiż-żewġ fergħat (4.3% kontra 4.4%).

Total ta' 170 (66.1%) kontra 158 (63.5%) tal-pazjenti mietu fil-fergħa investigattiva meta mqabbla mal-fergħa tal-kontroll, rispettivament, li l-aktar ġew attribwiti għall-marda tal-istudju (63.4% kontra 61%). L-imwiet minħabba avvenimenti avversi kienu globalment simili fiż-żewġ fergħat (7[2.7%] kontra 6 [2.4%]). Mewt minħabba AEs waqt it-terapija jew fi żmien 30 jum mill-aħħar doża tal-medicina tal-istudju kienu 5 (1.9%) kontra 3 (1.2%) (fergħa investigattiva: emboliżmu pulmonari f'2 individwi, insuffiċjenza respiratorja akuta, aspirazzjoni u pulmonite f'pazjent kull wieħed; fergħa tal-kontroll: aċċident ċerebrovaskulari, puplesija iskemika u sepsis, kull waħda f'pazjent wieħed). Minn dawn, 2 TEAE li wasslu għall-imwiet tqiesu bħala relatati mal-kura tal-istudju fil-fergħa investigattiva (pulmonite u aspirazzjoni) kontra l-ebda fil-fergħa tal-kontroll.

L-analiżi tas-sigurtà skont il-kategorija tal-età (<65 kontra ≥ 65 sena) uriet tossicità oġhla f'individwi ikbar fl-età, għalkemm dan seħħ b'mod ugwali fiż-żewġ fergħat.

Ġie nnutat l-esponiment differenti għal doxorubicin bejn il-fergħa investigattiva u l-grupp ta' kontroll. Skont il-protokoll, doxorubicin 75 mg/m² kellu jingħata (wara olaratumab jew placebo) f'jum 1 taċ-ċikli 1 sa 8 (ta' 3 ġimgħat kull wieħed). Madankollu, id-durata medja ta' kura b'doxorubicin keinet 18-il ġimgħa u 23 ġimgħa għall-gruppi investigattivi u tal-kontroll, rispettivament. Il-medjan tan-numru ta' ċikli li ġew riċevuti kien oġhla fil-fergħa tal-kontroll (6 kontra 7) u l-medjan ta' doża kumulattiva skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (mg/m²) kien oġhla wkoll għall-grupp tal-kontroll (409 kontra 483). Din id-data tidher li tissuġġerixxi tollerabilità differenti għal doxorubicin skont il-grupp, li tidher li hija differenti minn dik osservata fil-prova ta' fażi II preċedenti, fejn l-esponiment għal doxorubicin kien oġhla għall-pazjenti fil-grupp investigattiv meta mqabbel mal-grupp tal-kontroll (7 kontra 4).

Valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju u diskussjoni

Fil-qosor, ma ġie osservat l-ebda benefiċċju taż-żieda ta' Lartruvo ma' doxorubicin f'pazjenti b'STS avanzata fl-istudju ANNOUNCE.

Id-daqs tal-kampjun, it-twettiq tal-istudju, l-end-points, il-metodi statistiċi jew ir-randomizzazzjoni ma jidhrux li jispjegaw id-diskrepanza bejn ANNOUNCE u JGDG ta' fażi II. Id-dispożizzjoni tal-pazjenti tal-prova ANNOUNCE ma tindikax differenzi kbar bejn il-fergħat għal raġunijiet ta' twaqqif tal-kura. Il-karatteristiċi tal-linja bażi jidhru li huma bbilanċjati ndaqs, kemm fl-istologija kif ukoll fil-marda fir-randomizzazzjoni.

L-analiżijiet tas-sensittività kollha li saru fl-istudju ANNOUNCE, kemm fil-popolazzjoni ITT kif ukoll fil-grupp LMS, jippuntaw lejn l-istess direzzjoni (l-ebda effett favorevoli ta' olaratumab). Il-kurvi Kaplan-Meier għall-OS jirkbu fuq xulxin. L-analiżijiet tas-sottogrupp ma jurux xi sottogrupp ta' interess fejn jista' jkun hemm xi benefiċċju. Anki t-terapija ta' wara t-twaqqif hija bbilanċjata. L-unika differenza sinifikanti li nstabet fil-PFS kienet fil-popolazzjoni ITT, iżda favur il-fergħa tal-kontroll. La l-analiżi spjegatorja tal-espressjoni ta' PDGFR- α u lanqas l-immunoġenicità ma tidher li tispjega n-nuqqas ta' benefiċċju.

Ma rriżulta l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà mill-istudju ANNOUNCE.

Jidher li l-ebda raġuni waħdanija ma tista' tispjega d-diskrepanza fir-riżultati bejn l-istudji JGDG ta' fażi II u ANNOUNCE ta' fażi III. ANNOUNCE, bħala l-prova konfermatorja, kien imfassal speċifikament biex juri d-differenzi fl-OS. Is-saħħa tal-evidenza mill-istudju ANNOUNCE ta' fażi III hija neċessarjament ogħla minħabba numri ogħla ta' pazjenti u t-tfassil blinded bl-ebda inkroċjata. L-eteroġenità wkoll jista' jkollha rwol fiż-żewġ studji. STS hija marda li tinkludi firxa wiesgħa ta' istoloġiji differenti tat-tumur, xi wħud minnhom bi pronjozi differenti u kuri speċifiċi. Huwa plawżibbli li rata differenti ta' diversi istoloġiji bejn iż-żewġ studji setgħet kellha impatt fl-effikaċja mhux simili li ġiet osservata.

B'mod globali, ir-riżultati tal-istudju ANNOUNCE huma maturi u robusti biex tinsilet il-konklużjoni li l-istudju wera nuqqas ta' effikaċja terapewtika assoċjata ma' kura b'olaratumab fl-indikazzjoni awtorizzata. Għalkemm ma rriżulta l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà mill-istudju ANNOUNCE, kwalunkwe tħassib dwar is-sigurtà assoċjat ma' olaratumab irendi l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lartruvo bħala negattiv fid-dawl tan-nuqqas ta' effikaċja terapewtika li ġie osservat fl-istudju. Konsegwentement, peress li l-istudju ANNOUNCE kien impost bħala obbligu speċifiku biex jikkonferma l-effikaċja u s-sigurtà ta' olaratumab fl-indikazzjoni awtorizzata, l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali għal Lartruvo għandha tiġi revokata.

Opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Lartruvo.
- Il-Kumitat irrevoda r-riżultati tal-istudju ANNOUNCE (JGDJ), li sar biex jissodisfa l-obbligu speċifiku bl-għan li jikkonferma bilanċ favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali għal Lartruvo, skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.
- Il-Kumitat innota li ma ġie osservat l-ebda benefiċċju miż-żieda ta' Lartruvo ma' doxorubicin fil-kura ta' pazjenti b'sarkoma tat-tessut artab avvanzata, meta mqabbla ma' doxorubicin waħdu.
- Bħala konsegwenza, il-Kumitat, ikkonkluda li Lartruvo għandu nuqqas ta' effikaċja terapewtika u li l-benefiċċju u r-riskju ta' Lartruvo mhuwiex favorevoli.

Għalhekk, skont l-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE, il-Kumitat jirrakkomanda r-revoka tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Lartruvo.