

Aneks

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 9 listopada 2016 r. przyznano warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Lartruvo na mocy art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, ważne na terenie Unii Europejskiej. Wskazania lecznicze do stosowania produktu Lartruvo są następujące:

„w skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia operacyjnego lub radioterapii i nie byli wcześniej leczeni doksorubicyną”.

Produkt Lartruvo został dopuszczony do obrotu na podstawie wyników jednego randomizowanego badania klinicznego fazy Ib/II prowadzonego metodą otwartej próby, do którego włączono nieleczone wcześniej doksorubicyną osoby z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich niekwalifikujące się do radykalnego leczenia operacyjnego lub radioterapii (badanie JGDG). W tym badaniu leczenie olaratumabem stosowanym w skojarzeniu z doksorubicyną spowodowało wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) (8,2 w porównaniu z 4,4 miesiąca zgodnie z niezależną oceną; 6,6 w porównaniu z 4,1 miesiąca, ryzyko względne (HR) 0,672 [95% CI: 0,442; 1,021], $p = 0,0615$, zgodnie z oceną badacza) oraz całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival, OS) (26,5 miesiąca w porównaniu z 14,7 miesiąca, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaratumabu podmiot odpowiedzialny w ramach specjalnego zobowiązania miał złożyć do stycznia 2020 roku raport z randomizowanego potwierdzającego badania klinicznego fazy III z podwójnie ślepą próbą porównującego doksorubicynę stosowaną w skojarzeniu z olaratumabem z doksorubicyną stosowaną w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym mięsakiem tkanek miękkich (badanie I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), włącznie z wstępnymi danymi dotyczącymi biomarkerów.

W styczniu 2019 r. podmiot odpowiedzialny przekazał Europejskiej Agencji Leków zaawansowane wstępne wyniki badania JGDJ. Ogółem 509 pacjentów randomizowano do grupy leczonej produktem Lartruvo w skojarzeniu z doksorubicyną (a następnie produktem Lartruvo stosowanym w monoterapii do czasu stwierdzenia progresji choroby) lub do grupy leczonej placebo w skojarzeniu z doksorubicyną (a następnie placebo stosowanym w monoterapii do czasu stwierdzenia progresji choroby).

Badanie wzbudziło zastrzeżenia odnośnie braku skuteczności, ponieważ nie został spełniony cel pierwszorzędowy, czyli wydłużenie czasu przeżycia w całej populacji lub subpopulacji chorych z mięśniakiem mięsakiem gładkokomórkowym (ang. leiomyosarcoma, LMS). Ponadto nie wykazano korzyści klinicznych dotyczących głównych drugorzędowych punktów końcowych związanych ze skutecznością.

W dniu 25 stycznia 2019 r. Komisja Europejska (KE) uruchomiła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do CHMP z wnioskiem o dokonanie oceny wspomnianych wyżej zastrzeżeń oraz ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Lartruvo. Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o zaopiniowanie, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane dla tego produktu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszono czy cofnięte.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Działania korzystne

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) było randomizowanym badaniem fazy 3 z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo dotyczącym porównania stosowania olaratumabu łącznie z doksorubicyną i placebo łącznie z doksorubicyną u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym mięsakiem tkanek miękkich. Badanie miało na celu potwierdzenie korzystnego wpływu na OS wykazanego wcześniej w mniejszym badaniu fazy Ib/II JGDG. W tym ostatnim wykazano nieoczekiwany zysk w postaci wydłużenia czasu przeżycia u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym mięsakiem tkanek miękkich rekrutowanych w Stanach Zjednoczonych. Nawet jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy tego

badania (PFS) nie ujawnił wyraźnego opóźnienia progresji choroby w grupie leczonej eksperymentalnie, dłuższy czas przeżycia związany ze stosowaniem terapii skojarzonej olaratumabem przemawiał za przyznaniem warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Następnie poproszono o przeprowadzenie badania ANNOUNCE (JGDJ) w ramach specjalnego zobowiązania w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaratumabu w tej samej populacji, w której obecnie produkt Lartruvo jest wskazany do stosowania.

Ogółem 509 dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym mięśniakiem tkanek miękkich niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub radioterapii z zamiarem całkowitego wyleczenia (spośród których 234 chorowało na mięśniakomięsaka gładkokomórkowego, LMS) randomizowano w stosunku 1:1, z rozwarstwieniem według liczby schematów leczenia układowego stosowanych wcześniej z powodu nowotworu zaawansowanego/przerzutowego, typu histologicznego oraz wyniku oceny wydolności według kryteriów ECOG, do grupy stosującej badany schemat leczenia (n=258; LMS n=119) olaratumabem i doksorubicyną lub do grupy kontrolnej (n=251; LMS n=114) stosującej placebo i doksorubicynę. Doksorubicynę podawano maksymalnie przez 8 cykli leczenia co 3 tygodnie, wraz z olaratumabem/placebo, które były nadal podawane po ukończeniu 8 cykli do czasu stwierdzenia progresji choroby, nieakceptowanych objawów toksyczności, zgonu lub innych kryteriów wycofania z badania. W porównaniu z zalecanym obecnie schematem dawkowania olaratumabu (15 mg/kg w 1. i 8. dniu każdego cyklu trwającego 3 tygodnie), w 1. dniu i 8. dniu cyklu 1 podano dawkę uderzeniową 20 mg/kg, aby zminimalizować liczbę pacjentów, u których stężenie olaratumabu w surowicy osiągnęłoby poziom subterapeutyczny, nie zwiększając jednocześnie ryzyka wystąpienia objawów toksyczności, w oparciu o wyniki analizy PK i odpowiadającej jej analizy kliniczno-kontrolnej w zależności od kwartyli ekspozycji. Wyjściowa charakterystyka pacjentów i choroby była ogólnie dobrze zrównoważona.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tym badaniu był OS w populacji ITT i w populacji LMS. W populacji ITT mediana OS wyniosła 20,37 miesiąca w grupie stosującej badany schemat leczenia i 19,75 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=1,047 [95% CI: 0,841; 1,303]; p=0,69), a krzywe Kaplana-Meiera dla OS całkowicie nakładają się na siebie, co wskazuje na to, że dodanie produktu Lartruvo do doksorubicyny nie wpłynęło korzystnie na OS. W dodatkowych analizach OS wykazano, że w większości podgrup estymatory HR wahały się w przedziale od 0,9 do 1,1, zgodnie z ogólnymi wynikami dotyczącymi OS. Również w populacji LMS nie odnotowano żadnej różnicy OS.

Na podstawie oceny badaczka stwierdzono istotną różnicę PFS w populacji ITT, ale na korzyść grupy kontrolnej. Mediana PFS wyniosła 5,42 miesiąca w grupie stosującej badany schemat leczenia i 6,77 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=1,231 [95% CI: 1,009; 1,502]; p=0,042). Nie stwierdzono istotnej różnicy PFS między grupami leczenia w populacji LMS.

Nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy ORR lub DCR w populacji ITT między grupą stosującą badany schemat leczenia a grupą kontrolną, a obydwa wskaźniki były korzystniejsze w grupie kontrolnej. W populacji LMS wartość ORR była korzystniejsza w grupie kontrolnej (brak istotności statystycznej), a wartość DCR była statystycznie istotnie korzystniejsza w grupie kontrolnej.

Nie odnotowano różnicy w żadnym z pozostałych analizowanych drugorzędowych punktów końcowych w populacji ITT. W analizach przeprowadzonych w ramach badania ANNOUNCE wykazano, że status PDGFR- α nie pełnił żadnej roli predykcyjnej w odniesieniu do odpowiedzi OS lub PFS na olaratumab i że PDGFR- α był słabym czynnikiem prognostycznym, co odpowiada danym z piśmiennictwa. Nie stwierdzono też istotnego związku między statusem PDGFR- β a odpowiedzią na olaratumab, jeśli chodzi o OS lub PFS. Wydaje się, że także w mięsaku tkanek miękkich PDGFR- β nie ma wyraźnej wartości prognostycznej.

Działania niekorzystne

Wyniki badania ANNOUNCE potwierdziły profil bezpieczeństwa obserwowany we wcześniejszym badaniu fazy II.

Odsetek wynikających z leczenia zdarzeń niepożądanych (TEAE) był na ogół podobny w obu grupach leczenia (98,1% w porównaniu z 99,2%). Najczęściej zgłaszanymi TEAE były nudności, neutropenia i zmęczenie. Odsetek objawów toksyczności hematologicznej (neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość i neutropenia z gorączką) oraz gastrotoksyczności (nudności, wymioty i biegunka) był zrównoważony między grupami leczenia. Ponadto odsetek przypadków bólu kostno-mięśniowego (zbiorczy) był podobny w obydwu grupach leczenia.

Reakcje na wlew, niemiaryowość serca i zaburzenia czynności serca uważa się za zdarzenia o szczególnym znaczeniu dla olaratumabu. Odsetek potencjalnych reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego (tj. występujących w dniu infuzji) był wyższy w grupie stosującej badany schemat leczenia w przypadku zdarzeń wszystkich stopni ciężkości (11,7% w porównaniu z 7,2%) i zdarzeń stopnia ≥ 3 (2,3% w porównaniu z 0,8%), ale nie zgłoszono żadnych incydentów śmiertelnych. Reakcje anafilaktyczne wystąpiły ogółem u 6 pacjentów w grupie stosującej badany schemat leczenia i u żadnego pacjenta w grupie kontrolnej. Wszystkie reakcje anafilaktyczne wystąpiły podczas pierwszej infuzji olaratumabu. U 9,3% pacjentów zgłoszono nieanafilaktyczne reakcje typu natychmiastowego stopnia 1/2.

Niemiaryowość serca zgłaszano częściej w grupie stosującej badany schemat leczenia (dowolnego stopnia: 12,8% w porównaniu z 9,6%; stopnia $>=3$: 2,7% w porównaniu z 0,8%).

Częstość występowania zaburzeń czynności serca wszystkich stopni ciężkości należących do kategorii zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. adverse event of special interest, AESI) wyniosła 18,3% w grupie stosującej badany schemat leczenia i 13,7% w grupie kontrolnej, przy czym większość z tych zdarzeń stanowiły obrzęki obwodowe (13,2% w porównaniu z 9,2%) i obrzęki (1,2% w porównaniu z 0%). Po wyłączeniu obrzęku niezwiązanego ze zdarzeniem niepożądany świadczącym o zaburzeniach czynności serca albo istotnym pogorszeniu czynności lewej komory serca, rzeczywista częstość występowania zaburzeń czynności serca wyniosła 9,3% w grupie stosującej badany schemat leczenia i 6,8% w grupie kontrolnej. Jednak nadal pozostaje ona wyższa w grupie stosującej badany schemat leczenia.

Nieco więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych (38,9% w porównaniu z 34,9%) wystąpiło w grupie stosującej badany schemat leczenia niż w grupie kontrolnej. Neutropenia z gorączką była najczęstszym ciężkim zdarzeniem niepożądany występującym z podobną częstością w obydwu grupach leczenia (12,8% w porównaniu z 13,3%). Nie ma dostępnych danych dotyczących zdarzeń niepożądanych skorygowanych w zależności od poziomu ekspozycji. Nie ma również danych dotyczących objawów toksyczności obserwowanych u osób z grupy stosującej badany schemat leczenia w czasie terapii podtrzymującej olaratumabem.

Odsetek pacjentów z TEAE prowadzącymi do odstawienia leczenia był podobny w obydwu grupach leczenia (4,3% w porównaniu z 4,4%).

Zmarło w sumie 170 (66,1%) pacjentów w grupie stosującej badany schemat leczenia i 158 (63,5%) pacjentów w grupie kontrolnej, przy czym zgony w większości przypisano badanej chorobie (63,4% w porównaniu z 61%). Odsetek zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych był na ogół podobny w obydwu grupach leczenia (7 [2,7%] w porównaniu z 6 [2,4%]). Zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia lub w okresie 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku stwierdzono odpowiednio 5 (1,9%) i 3 (1,2%) (grupa stosująca badany schemat leczenia: zator płucny u 2 osób, ostra niewydolność oddechowa u 1 pacjenta, zachłyśnięcie u 1 pacjenta i zapalenie płuc u 1 pacjenta; grupa kontrolna: incydent naczyniowo-mózgowy u 1 pacjenta, udar niedokrwienne u 1 pacjenta i posocznica u 1 pacjenta). Za związane z leczeniem stosowanym w ramach badania uznano 2

TEAE prowadzące do zgonu w grupie stosującej badany schemat leczenia (zapalenie płuc i zachłyśnięcie) i żadnego w grupie kontrolnej.

W analizie bezpieczeństwa według kategorii wiekowej (<65 lat i >=65 lat) wykazano większą toksyczność u osób starszych, chociaż objawy toksyczności występowały w równej mierze w obydwu grupach leczenia.

Zauważono różnice ekspozycji na dokсорubicynę między grupą stosującą badany schemat leczenia a grupą kontrolną. Zgodnie z protokołem dokсорubicyna w dawce 75 mg/m² miała być podawana (po olaratumabie lub placebo) w 1. dniu cykli 1–8 (każdy po 3 tygodnie). Jednak mediana czasu trwania leczenia dokсорubicyną wynosiła 18 tygodni i 23 tygodnie odpowiednio w grupie stosującej badany schemat leczenia i w grupie kontrolnej. Mediana liczby ukończonych cykli leczenia była większa w grupie kontrolnej (6 w porównaniu z 7), a mediana łącznej dawki w przeliczeniu na pole powierzchni ciała (mg/m²) była również większa w grupie kontrolnej (409 w porównaniu z 483). Dane te wskazują prawdopodobnie na odmienną tolerancję dokсорubicyny w zależności od grupy, co raczej różni się od obserwacji z wcześniejszego badania fazy II, w którym ekspozycja na dokсорubicynę była większa u pacjentów w grupie stosującej badany schemat leczenia niż w grupie kontrolnej (7 w porównaniu z 4).

Ocena stosunku korzyści do ryzyka i omówienie

Reasumując w badaniu ANNOUNCE nie obserwowano żadnych korzyści związanych z dodaniem produktu Lartruvo do dokсорubicyny u pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich.

Liczebność próby, sposób prowadzenia badania, punkty końcowe, metody statystyczne czy randomizacja prawdopodobnie nie tłumaczą rozbieżności między badaniem ANNOUNCE a badaniem fazy II JGDG. Rozkład pacjentów w badaniu ANNOUNCE nie wskazuje na poważne różnice między grupami leczenia dotyczące powodów rezygnacji z leczenia. Wyjściowa charakterystyka wydaje się równomiernie wyważona, zarówno pod względem obrazu histologicznego, jak i choroby w momencie randomizacji.

Wszystkie analizy czułości przeprowadzone w badaniu ANNOUNCE, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji LMS, zmierają w tym samym kierunku (brak korzystnego wpływu olaratumabu). Krzywe Kaplana-Meiera dla OS nakładają się na siebie. W analizach w podgrupach nie ujawniono żadnej podgrupy o szczególnym znaczeniu, która mogłaby odnieść pewną korzyść. Nawet leczenie prowadzone po rezygnacji z terapii jest zrównoważone. Jediną istotną różnicę PFS stwierdzono w populacji ITT, ale na korzyść grupy kontrolnej. Wydaje się, że ani eksploracyjna analiza ekspresji PDGFR- α , ani immunogenność nie tłumaczą braku korzyści.

Badanie ANNOUNCE nie wzbudziło żadnych nowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa.

Wydaje się, że żaden pojedynczy powód nie może tłumaczyć rozbieżności wyników w badaniu fazy II JGDG i badaniu fazy III ANNOUNCE. ANNOUNCE, jako badanie potwierdzające, było specjalnie zaplanowane w taki sposób, by wykazać różnice OS. Siła dowodów z badania fazy III ANNOUNCE musi być większa ze względu na większą liczbę pacjentów oraz zaślepienie badania bez schematu naprzemiennego. Pewne znaczenie w tych dwóch badaniach może mieć także niejednorodność. Mięsak tkanek miękkich jest chorobą bardzo zróżnicowaną pod względem typów histologicznych, przy czym niektóre z nich mogą mieć różne rokowanie i wymagać specjalnego leczenia. Jest prawdopodobne, że różny odsetek kilku typów histologicznych w tych dwóch badaniach mógł mieć wpływ na obserwowaną w nich odmienną skuteczność.

Ogólnie rzecz biorąc, wyniki badania ANNOUNCE są skryształizowane i solidne, co pozwala wyciągnąć wniosek, że w badaniu wykazano brak skuteczności terapeutycznej związanej z leczeniem olaratumabem zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem do stosowania. Nawet jeśli badanie ANNOUNCE nie wzbudziło żadnych nowych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa, wszelkie zagrożenia

bezpieczeństwa związane z olaratumabem świadczą o negatywnym stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Lartruvo przy braku skuteczności terapeutycznej obserwowanym w badaniu. W związku z tym, że badanie ANNOUNCE zostało narzucone jako specjalne zobowiązanie w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania olaratumabu w zatwierdzonym wskazaniu, należy cofnąć warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Lartruvo.

Opinia CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozważył procedurę na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dla produktu Lartruvo;
- Komitet przeanalizował wyniki badania ANNOUNCE (JGDJ), które przeprowadzono w celu wypełnienia specjalnego zobowiązania z zamiarem potwierdzenia korzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Lartruvo na podstawie art. 14a rozporządzenia (WE) nr 726/2004;
- Komitet zauważył, że nie odnotowano żadnych korzyści związanych z dodaniem produktu Lartruvo do doksorubicyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym mięsakiem tkanek miękkich w porównaniu z doksorubicyną stosowaną w monoterapii.
- W związku z tym Komitet stwierdził brak skuteczności terapeutycznej produktu Lartruvo i uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Lartruvo nie jest pozytywny.

Dlatego też, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE, Komitet zaleca cofnięcie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lartruvo.