

Anexo
Conclusões científicas

Conclusões científicas

A 9 de novembro de 2016, foi concedida a Lartruvo uma Autorização de Introdução no Mercado condicional nos termos do n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, válida em toda a União Europeia. A indicação terapêutica de Lartruvo é:

«em associação com doxorrubicina para o tratamento de doentes adultos com sarcoma dos tecidos moles avançado não passível de tratamento curativo com cirurgia ou radioterapia e que não foram anteriormente tratados com doxorrubicina».

Lartruvo foi autorizado com base num ensaio clínico monocêntrico de fase 1b/2, sem ocultação e aleatorizado em doentes sem tratamento prévio com doxorrubicina, com sarcoma dos tecidos moles avançado, não passível de cirurgia ou radioterapia (estudo JGDJ). Neste ensaio, o tratamento com olaratumab em associação com doxorrubicina resultou na melhoria da sobrevivência livre de progressão (PFS) (8,2 vs. 4,4 meses, segundo uma avaliação independente; 6,6 vs. 4,1 meses, taxa de risco (HR) de 0,672 [IC de 95 %: 0,442; 1,021], $p = 0,0615$, segundo avaliação do investigador) e sobrevivência global (OS) (26,5 meses vs. 14,7 meses, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

De modo a confirmar a eficácia e segurança de olaratumab, o titular da Autorização de Introdução no Mercado tinha de submeter em janeiro de 2020, conforme as obrigações específicas, o relatório do estudo clínico de fase III, confirmatório, aleatorizado e de dupla ocultação comparando doxorrubicina mais olaratumab *versus* doxorrubicina em doentes com sarcoma de tecidos moles avançado ou metastático (Estudo I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE)(incluindo dados de biomarcadores exploratórios).

Em janeiro de 2019, o titular da Autorização de Introdução no Mercado comunicou à Agência Europeia de Medicamentos os resultados preliminares mais relevantes do estudo JGDJ. No total, foram aleatorizados 509 doentes para o tratamento com Lartruvo + doxorrubicina (seguido de monoterapia com Lartruvo até ocorrer progressão) ou com placebo + doxorrubicina (seguido de monoterapia com placebo até ocorrer progressão).

O estudo em causa deu origem a preocupações quanto à falta de eficácia, uma vez que não se verificou o objetivo primário de prolongar a sobrevivência na população geral ou na subpopulação com leiomiossarcoma. Além disso, não se verificou qualquer benefício clínico nos principais objetivos secundários de eficácia.

A 25 de janeiro de 2019, a Comissão Europeia (CE) iniciou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, e pediu ao CMUH para avaliar as preocupações supra e o seu impacto na relação risco-benefício de Lartruvo. A CE solicitou ao CHMP que emitisse o seu parecer sobre se a autorização de introdução no mercado para este medicamento deveria ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Resumo da avaliação científica

Efeitos favoráveis

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) era um ensaio de fase 3, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado por placebo comparando olaratumab mais doxorrubicina *versus* placebo mais doxorrubicina em doentes com sarcoma de tecidos moles localmente avançado ou metastático. Foi concebido para confirmar o benefício da OS demonstrado anteriormente no estudo de fase 1b/2, um estudo com menos participantes do que o estudo JGDJ. O último estudo demonstrou um aumento inesperado da sobrevivência em doentes com sarcoma de tecidos moles avançado/metastático recrutados nos Estados Unidos. Embora o objetivo primário desse estudo (PFS) não tenha demonstrado retardamento evidente na progressão do tumor no braço experimental, a maior taxa de sobrevivência associada ao tratamento concomitante com olaratumab suportou a concessão da Autorização de Introdução no

Mercado condicional. O estudo ANNOUNCE (JGDJ) foi então requerido como uma obrigação específica para a confirmação da segurança e eficácia de olaratumab na mesma população para a qual Lartruvo é atualmente indicado.

No geral, 509 doentes adultos com sarcoma de tecidos moles avançado ou metastático não passível de tratamento curativo com cirurgia ou radioterapia (dos quais 234 tinham leiomiossarcoma, LMS) foram aleatorizados na proporção de 1:1, estratificados por número de tratamentos sistémicos anteriores para doença avançada/metastática, tipo histológico de tumor e ECOG *performance status*, para o braço experimental (n = 258; LMS, n = 119) com olaratumab mais doxorubicina ou para o braço de controlo (n = 251; LMS, n = 114) com placebo mais doxorubicina. Foi administrada doxorubicina para um máximo de 8 ciclos a cada 3 semanas, juntamente com olaratumab/placebo, a qual foi continuada após 8 ciclos até à progressão da doença, desenvolvimento de toxicidade inaceitável, morte ou outros critérios para a revogação. Em comparação com a dose atualmente recomendada de olaratumab (15 mg/kg nos dias 1 e 8 de cada ciclo de 3 semanas), foi usado um ciclo de carga de 20 mg/kg nos dias 1 e 8 do ciclo 1, para minimizar o número de doentes expostos a níveis séricos subterapêuticos de olaratumab sem um aumento acrescido do risco de toxicidade, com base na farmacocinética e no estudo caso-controlo combinado através da exposição dos resultados dos quartis. As características dos doentes e as características da doença basais aparentaram estar bastante equilibradas.

O objetivo primário deste estudo era a OS na população ITT e na população LMS. Na população ITT, a mediana da OS foi de 20,37 meses no braço experimental e de 19,75 meses no braço de controlo (HR=1,047 [IC de 95 %: 0,841; 1,303]; p = 0,69) e as curvas de Kaplan-Meier (KM) da OS estão completamente sobrepostas, indicando que a adição de Lartruvo ao tratamento com doxorubicina não teve nenhum efeito favorável na OS. Mais análises à OS demonstraram que na maioria dos subgrupos, a estimativa da HR variou entre 0,9 e 1,1, valores esses consistentes com os resultados gerais da OS. Também não se observou qualquer diferença na OS na população LMS.

Verificou-se uma diferença significativa na PFS na população ITT com base na avaliação do investigador, mas favorável para o braço de controlo. A mediana da PFS foi de 5,42 meses no braço experimental e de 6,77 meses no braço de controlo (HR = 1,231 [IC de 95 %: 1,009; 1,502]; p = 0,042). Não se observou uma diferença significativa na PFS entre os braços de tratamento na população LMS.

Não se observou uma diferença estatisticamente significativa na ORR ou na DCR na população ITT entre o braço experimental e o braço de controlo, sendo que ambas as taxas eram mais favoráveis no braço de controlo. Na população LMS, a ORR foi mais favorável no braço de controlo (sem valor estatístico significativo) e a DCR foi estatisticamente significativa no braço de controlo.

Não se observou qualquer diferença nos outros objetivos secundários analisados na população ITT. As análises do estudo ANNOUNCE demonstraram que o nível de PDGFR- α não teve qualquer função preditiva na resposta ao olaratumab em termos de OS e PFS e que o PDGFR- α é um mau fator de prognóstico, facto esse consistente com os dados da literatura. Em relação ao PDGFR- β , não se observou qualquer associação significativa entre o nível de PDGFR- β e a resposta ao olaratumab em termos de OS ou PFS. O PDGFR- β também não aparenta ter uma função de prognóstico evidente no sarcoma dos tecidos moles.

Efeitos desfavoráveis

Os resultados do estudo ANNOUNCE confirmaram o perfil de segurança observado no estudo de fase II anterior.

No geral, a taxa de EATE foi similar em ambos os braços de tratamento (98,1 % vs. 99,2 %). Náuseas, neutropenia e fadiga foram os EATE mais frequentemente notificados. A taxa de toxicidades hematológicas (neutropenia, trombocitopenia, anemia neutropenia febril) e de toxicidades

gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) foi equilibrada entre os braços de tratamento. Além disso, a taxa de dor musculoesquelética (consolidada) foi semelhante entre os 2 braços de tratamento.

As reações relacionadas com a perfusão, arritmia cardíaca e disfunção cardíaca são consideradas eventos de especial interesse para o olaratumab. A taxa de potenciais reações de hipersensibilidade imediatas (isto é, ocorrendo no dia da perfusão) foi superior no braço experimental para todos graus de eventos (11,7 % vs. 7,2 %) e eventos de grau ≥ 3 (2,3 % vs. 0,8 %), contudo, não foram notificados eventos fatais. No geral, 6 doentes no braço experimental *versus* nenhum doente no braço de controlo, desenvolveram uma reação anafilática. Todas as reações anafiláticas ocorreram durante a primeira perfusão de olaratumab. As reações anafiláticas não imediatas foram notificadas em 9,3 % dos doentes, sendo de grau 1/2 em termos de gravidade.

Os eventos de arritmia cardíaca foram notificados mais frequentemente no braço experimental (qualquer grau: 12,8 % vs. 9,6 %; grau ≥ 3 : 2,7 % vs. 0,8 %).

A incidência de todos os graus de eventos na categoria de disfunção cardíaca nos AESI foi de 18,3 % no braço experimental e de 13,7 % no braço de controlo, sendo que a maioria desses eventos foi edemas periféricos (13,2 % vs. 9,2 %) e edema (1,2 % vs. 0 %). Ao excluir o evento de edema não associado a um evento adverso sugestivo de disfunção cardíaca ou a uma diminuição significativa da função do ventrículo esquerdo, a incidência efetiva de disfunção cardíaca foi de 9,3 % no braço experimental e de 6,8 % no braço de controlo. Contudo, o valor continua a ser superior no braço experimental.

Ocorreram mais eventos adversos graves (EAG) (38,9 % vs. 34,9 %) no braço experimental do que no braço de controlo. A neutropenia febril foi o EAG mais frequente, com uma incidência semelhante em ambos os braços de tratamento (12,8 % vs. 13,3 %). Não estão disponíveis dados sobre EA associados à exposição. Também não existem dados relativos à toxicidade observada nos doentes do braço experimental quando tratados com manutenção de olaratumab.

A frequência de doentes com EATE que resultou na descontinuação do tratamento foi semelhante em ambos os braços de tratamento (4,3 % vs. 4,4 %).

Um total de 170 (66,1 %) vs. 158 (63,5 %) doentes morreu no braço experimental vs. braço de controlo, respetivamente, na sua maioria devido à doença do estudo (63,4 % vs. 61 %). As mortes relacionadas com eventos adversos foram, no geral, semelhantes em ambos os braços (7 [2,7 %] vs. 6 [2,4 %]). O número de mortes resultantes de EA durante o tratamento ou 30 dias após a administração da última dose do fármaco do estudo foi 5 (1,9 %) vs. 3 (1,2 %) (braço experimental: embolia pulmonar em 2 doentes, falha respiratória, aspiração e pneumonia (um doente cada); braço de controlo: acidente vascular cerebral, AVC isquémico e sépsis, um doente para cada evento). Destes casos, 2 EATE que resultarem em morte foram considerados relacionados com o tratamento do estudo no braço experimental (pneumonia e aspiração) *versus* nenhum caso no braço de controlo.

A análise de segurança consoante a categoria etária (< 65 vs. ≥ 65 anos de idade) demonstrou um maior nível de toxicidade em doentes mais velhos, embora a incidência fosse equitativa em ambos os braços.

Foi observada uma exposição diferente à doxorrubicina entre o braço experimental e o grupo de controlo. De acordo com o protocolo, deviam ser administrados 75 mg/m² de doxorrubicina (após a administração de olaratumab ou placebo) no dia 1 dos ciclos 1 a 8 (de 3 semanas cada). Contudo, a duração média do tratamento com doxorrubicina foi de 18 semanas e de 23 semanas para os grupos experimental e de controlo, respetivamente. A mediana do número de ciclos recebidos foi superior no braço de controlo (6 vs. 7) e a mediana da dose cumulativa por área de superfície corporal (mg/m²) foi superior para o grupo de controlo (409 vs. 483). Estes dados aparentam sugerir uma tolerabilidade diferente à doxorrubicina consoante o grupo, o que aparenta ser diferente ao observado no ensaio de

fase II anterior, onde a exposição à doxorrubicina foi superior nos doentes do grupo experimental em comparação com o grupo de controlo (7 vs. 4).

Avaliação risco-benefício e discussão

Em resumo, não foi observado no estudo ANNOUNCE qualquer benefício em adicionar Lartruvo ao tratamento com doxorrubicina em doentes com sarcoma dos tecidos moles.

A dimensão do estudo, a sua realização, os objetivos, os métodos estatísticos ou a aleatorização não explicam a discrepância entre os resultados do estudo ANNOUNCE e o JGDG de fase II. A disposição dos doentes no ensaio ANNOUNCE não evidencia grandes diferenças entre os braços, quanto aos motivos para a descontinuação do tratamento. As características basais aparentam estar bastante equilibradas, em termos histológicos e de doença aquando da aleatorização.

Todas as análises à sensibilidade realizadas no estudo ANNOUNCE, na população ITT e no grupo LMS, evidenciam o mesmo resultado (nenhum efeito favorável do olaratumab). As curvas de Kaplan-Meier para a OS estão sobrepostas. As análises ao subgrupo não revelaram qualquer subgrupo de interesse onde pudesse haver qualquer benefício. Mesmo o tratamento pós-descontinuação é equilibrado. A única diferença significativa na taxa de PFS foi observada na população ITT, mas mais favorável no braço de controlo. Nem a análise exploratória da expressão de PDGFR- α nem a imunogenicidade explicam a ausência de benefícios.

O estudo ANNOUNCE não originou novas preocupações quanto à segurança.

Aparentemente, não existe nenhum motivo que possa explicar as discrepâncias nos resultados entre os estudos JGDG de fase II e o estudo ANNOUNCE de fase III. ANNOUNCE, como estudo confirmatório, foi concebido especificamente para mostrar diferenças na OS. A solidez dos dados do estudo ANNOUNCE de fase II é necessariamente superior, devido ao maior número de doentes participantes e ao desenho do estudo em ocultação e não transversal. A heterogeneidade também pode desempenhar um papel em ambos os estudos. O sarcoma dos tecidos moles é uma doença que engloba uma grande variedade de diferentes tipos histológicos de tumores, alguns deles com diferentes prognósticos e tratamentos específicos. É plausível que uma taxa diferente nos vários tipos histológicos entre os dois estudos possa ter tido impacto na diferente eficácia observada.

No geral, os resultados do estudo ANNOUNCE são sólidos e consolidados para estabelecer a conclusão de que o estudo demonstrou a ausência de eficácia terapêutica associada ao tratamento com olaratumab na indicação autorizada. Embora não tenham surgido novas preocupações de segurança no estudo ANNOUNCE, todas as preocupações de segurança associadas ao olaratumab tornam a relação risco-benefício do Lartruvo negativa, tendo em consideração a ausência de eficácia terapêutica observada no estudo. Consequentemente, como o estudo ANNOUNCE foi imposto como uma obrigação específica para confirmar a eficácia e segurança do olaratumab na indicação autorizada, a autorização de Introdução no Mercado condicional para o Lartruvo deve ser revogada.

Parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativos ao Lartruvo.
- O Comité reviu os resultados do estudo ANNOUNCE (JGDJ), o qual foi realizado para satisfazer a obrigação específica tendo em vista a confirmação de uma relação risco-benefício favorável à autorização de Introdução no Mercado condicional para Lartruvo, nos termos do artigo 14.º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

- O Comité reconheceu que não foi observado qualquer benefício em adicionar Lartruvo ao tratamento com doxorubicina em doentes com sarcoma dos tecidos moles avançado, quando comparado com um regime monoterapêutico com doxorubicina.
- Como consequência, o Comité concluiu que Lartruvo carece de eficácia terapêutica e que a relação benefício-risco de Lartruvo não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o Comité recomenda a revogação da Autorização de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm Lartruvo.