

**Anexa**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Lartruvo a primit autorizație de punere pe piață condiționată în temeiul articolului 14 alineatul (7) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, valabilă în toată Uniunea Europeană, la data de 9 noiembrie 2016. Indicația terapeutică pentru Lartruvo este:

*„în asociere cu doxorubicină, pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom de țesuturi moi în stadiu avansat, care nu sunt eligibili pentru tratamentul curativ prin intervenție chirurgicală sau radioterapie și care nu au fost tratați anterior cu doxorubicină”.*

Lartruvo a primit autorizație pe baza unui singur studiu clinic de fază 1b/2, randomizat, cu medicație cunoscută, care a înrolat subiecți netratați anterior cu doxorubicină, cu sarcom de țesuturi moi (STM) în stadiu avansat, care nu sunt eligibili pentru tratamentul curativ prin intervenție chirurgicală sau radioterapie (studiul JGDG). În acest studiu, tratamentul cu olaratumab în asociere cu doxorubicină a determinat creșterea supraviețuirii fără progresia bolii (SFP) (8,2 luni față de 4,4 luni conform evaluării independente; 6,6 luni față de 4,1 luni, risc relativ [hazard ratio, HR] 0,672 [IÎ 95 %: 0,442 – 1,021],  $p = 0,0615$  conform evaluării de către investigator) și a supraviețuirii generale (SG) (26,5 luni față de 14,7 luni, HR = 0,463;  $p = 0,0003$ ).

Pentru a confirma profilul de eficacitate și de siguranță pentru olaratumab, deținătorului autorizației de punere pe piață i s-a solicitat să depună ca obligație specifică, până în ianuarie 2020, raportul studiului clinic al unui studiu de confirmare de fază III, randomizat, dublu-orb, care să compare combinația dintre doxorubicină și olaratumab cu tratamentul cu doxorubicină la pacienți cu sarcom de țesuturi moi în stadiu avansat sau metastatic (Studiul I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), inclusiv date exploratorii privind biomarkerii.

În ianuarie 2019, deținătorul autorizației de punere pe piață a comunicat Agenției Europene pentru Medicamente rezultatele preliminare de nivel înalt provenite din studiul JGDJ. În total, 509 pacienți au fost randomizați pentru a primi tratament fie cu Lartruvo + doxorubicină (urmat de Lartruvo în monoterapie până la progresia bolii), fie cu placebo + doxorubicină (urmat de placebo în monoterapie până la progresia bolii).

Studiul a generat îngrijorări referitoare la absența eficacității, deoarece nu a atins obiectivul primar reprezentat de creșterea supraviețuirii în cadrul populației generale sau în cadrul subpopulației de pacienți cu leiomiiosarcom. În plus, nu a existat niciun beneficiu clinic în privința principalelor criterii secundare de evaluare a eficacității.

La 25 ianuarie 2019, Comisia Europeană (CE) a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat CHMP să evalueze îngrijorările menționate anterior și impactul lor asupra raportului beneficiu-risc pentru Lartruvo. CE a solicitat CHMP să emită un aviz prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață pentru acest medicament trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată.

## Rezumat general al evaluării științifice

### Efecte favorabile

Studiul ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) a fost un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, efectuat cu terapie combinată cu olaratumab și doxorubicină comparativ cu placebo și doxorubicină la pacienți cu sarcom de țesuturi moi avansat locoregional sau metastatic. A fost conceput pentru a confirma beneficiul în privința SG demonstrat anterior în studiul JGDG de fază 1b/2 de dimensiuni restrânse. Acesta din urmă a demonstrat un beneficiu neașteptat în privința supraviețuirii la pacienți cu STM în stadiu avansat/metastatic recrutați în Statele Unite. Deși criteriul primar de evaluare al studiului respectiv (SFP) nu a evidențiat fără echivoc o amânare a progresiei tumorale corespunzătoare brațului experimental, durata mai lungă a supraviețuirii asociată terapiei

combinat cu olaratumab a susținut acordarea autorizației de punere pe piață condiționată. Prin urmare, studiul ANNOUNCE (JGDJ) a fost solicitat ca obligație specifică în vederea confirmării profilului de eficacitate și siguranță pentru olaratumab în cadrul unei populații identice celei în tratamentul căreia este indicat în prezent Lartruvo.

În total, 509 pacienți adulți cu sarcom de țesuturi moi în stadiu avansat sau metastatic, neeligibili pentru tratamentul curativ prin intervenție chirurgicală sau radioterapie (dintre care 234 aveau leiomiiosarcom, LMS), au fost randomizați în raport 1:1, stratificați în funcție de numărul anterior de terapii sistemice pentru boala în stadiu avansat/metastatic, aspectul histologic al tumorii și valoarea scorului de performanță ECOG, în brațul cu tratament pentru investigație clinică (n = 258; LMS n = 119) cu olaratumab și doxorubicină sau în cel control (n = 251; LMS n = 114) în care s-a administrat placebo plus doxorubicină. Doxorubicina a fost administrată în maximum 8 cicluri de tratament o dată la 3 săptămâni, împreună cu olaratumab/placebo, continuat după 8 cicluri până la progresia bolii, apariția toxicității inacceptabile, deces sau îndeplinirea altor criterii de retragere din studiu. Comparativ cu dozele de olaratumab recomandate în prezent (15 mg/kg în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni), s-a utilizat un ciclu de încărcare de 20 mg/kg în ziua 1 și în ziua 8 a ciclului 1 de tratament, în vederea minimizării numărului de pacienți expuși la concentrații serice de olaratumab mai mici decât cele terapeutice în absența unui risc crescut de apariție a toxicităților, pe baza profilului de farmacocinetică și a analizei comparative caz-control, în funcție de rezultatele asociate cvartilelor corespunzătoare expunerii. Per ansamblu, a existat un echilibru între caracteristicile inițiale ale pacienților și cele clinice.

Criteriul primar de evaluare al acestui studiu a fost SG în cadrul populației cu intenție de tratament (ITT) și în cadrul populației cu LMS. În cadrul populației ITT, durata mediană a SG a fost de 20,37 luni în cadrul brațului cu tratament pentru investigație clinică și de 19,75 luni în cadrul brațului control (HR = 1,047 [IÎ 95 %: 0,841 – 1,303]; p = 0,69), iar curbele KM corespunzătoare supraviețuirii se suprapun complet, indicând faptul că adăugarea Lartruvo la doxorubicină nu a determinat un efect favorabil asupra SG. Analizele suplimentare privind SG au demonstrat că, în majoritatea subgrupurilor, estimările HR au variat între 0,9 și 1,1, în concordanță cu rezultatele generale privind SG. Nu s-au observat diferențe nici în ceea ce privește SG în cadrul populației de pacienți cu LMS.

A existat o diferență semnificativă în ceea ce privește SFP în cadrul populației ITT pe baza evaluării de către investigator, însă în favoarea brațului control. Durata mediană a SFP a fost de 5,42 luni în cadrul brațului pentru investigație clinică și de 6,77 luni în cel control (HR = 1,231 [IÎ 95 %: 1,009 – 1,502]; p = 0,042). Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește SFP între brațele de tratament în cadrul populației LMS.

Nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește rata de răspuns obiectiv sau rata de control al bolii în cadrul populației ITT între brațul pentru investigație clinică și cel control, iar ambele rate au fost în favoarea celui din urmă. În cadrul populației LMS, rata de răspuns obiectiv a fost în favoarea brațului control (fără semnificație statistică), iar rata de control al bolii a fost semnificativă statistic în favoarea brațului control.

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește restul criteriilor secundare de evaluare analizate în cadrul populației ITT. Analizele referitoare la studiul ANNOUNCE au demonstrat că statusul PDGFR- $\alpha$  nu a avut niciun rol predictiv asupra răspunsului la olaratumab din punct de vedere al SG sau SFP și că PDGFR- $\alpha$  a fost un factor de prognostic nefavorabil, în conformitate cu datele din literatura de specialitate. În ceea ce privește PDGFR- $\beta$ , nu s-a identificat nicio asociere semnificativă între statusul PDGFR- $\beta$  și răspunsul la olaratumab din perspectiva SG sau SFP. Nu s-a evidențiat un rol clar de prognostic al PDGFR- $\beta$  nici în STM.

## Efecte nefavorabile

Rezultatele studiului ANNOUNCE au confirmat profilul de siguranță observat în studiul anterior de fază II.

Incidența evenimentelor adverse apărute sub tratament (EAAT) a fost în general similară în ambele brațe de tratament (98,1 % față de 99,2 %). Senzația de greață, neutropenia și fatigabilitatea au fost EAAT raportate cel mai frecvent. Incidența toxicităților hematologice (neutropenie, trombocitopenie, anemie și neutropenie febrilă) și a celor gastrointestinale (senzație de greață, vărsături și diaree) a fost echilibrată între brațele de tratament. În plus, incidența durerii musculo-scheletice (consolidate) a fost similară între cele 2 brațe de tratament.

Reacțiile asociate administrării în perfuzie, aritmia cardiacă și disfuncția cardiacă sunt considerate evenimente de interes special pentru olaratumab. Rata de reacții de hipersensibilitate potențiale imediate (care survin în ziua administrării perfuziei) a fost mai mare în grupul de investigație clinică pentru evenimentele de orice grad (11,7 % față de 7,2 %) și evenimentele de grad  $\geq 3$  (2,3 % față de 0,8 %), însă nu s-au raportat evenimente care să ducă la deces. Per total, 6 pacienți din brațul pentru investigație clinică au dezvoltat reacție anafilactică, comparativ cu niciun pacient din brațul control. Toate reacțiile anafilactice au survenit pe durata primei perfuzii cu olaratumab. Reacțiile imediate de alt tip decât cele anafilactice au fost raportate la 9,3 % din pacienți și au fost de grad 1/2 ca severitate.

Evenimentele de tip aritmie cardiacă au fost raportate mai frecvent în brațul pentru investigație clinică (de orice grad, 12,8 % față de 9,6 %; de grad  $\geq 3$ , 2,7 % față de 0,8 %).

Incidența evenimentelor indiferent de grad în cadrul categoriei de evenimente adverse de interes special de tip disfuncție cardiacă a fost de 18,3 % în brațul pentru investigație clinică și de 13,7 % în cel control, majoritatea fiind reprezentate de edem periferic (13,2 % față de 9,2 %) și edem (1,2 % față de 0 %). În condițiile excluderii evenimentului de tip edem neasociat cu un EA sugestiv pentru disfuncție cardiacă sau pentru reducerea semnificativă a funcției ventriculului stâng, incidența reală a disfuncției cardiace a fost de 9,3 % în brațul pentru investigație clinică și de 6,8 % în cel control. Cu toate acestea, valoarea continuă să fie mai mare în brațul pentru investigație clinică.

În brațul pentru investigație clinică au survenit puține evenimente adverse severe (EAS) suplimentare (38,9 % față de 34,9 %) comparativ cu cel control. Neutropenia febrilă a fost EAS care a survenit cel mai frecvent, având incidență similară în ambele brațe (12,8 % față de 13,3 %). Nu sunt disponibile date privind EA ajustate în funcție de expunere. Nu există date nici cu privire la toxicitatea observată la subiecții din brațul pentru investigație clinică tratați cu olaratumab ca terapie de întreținere.

Frecvența cazurilor de EAAT care au dus la întreruperea tratamentului a fost similară în ambele brațe de tratament (4,3 % față de 4,4 %).

În total, au decedat 170 de pacienți (66,1 %) din brațul pentru investigație clinică față de, respectiv, 158 (63,5 %) din cel control, decese atribuite în principal bolii studiate (63,4 % față de 61 %). Incidența deceselor survenite din cauza evenimentelor adverse a fost, per ansamblu, similară în ambele brațe de tratament (7 [2,7 %] față de 6 [2,4 %]). Decesele din cauza EA survenite pe durata terapiei sau în interval de 30 de zile de la ultima doză de medicament de studiu administrată au fost în număr de 5 (1,9 %) față de 3 (1,2 %) (brațul pentru investigație clinică: embolie pulmonară la 2 subiecți, insuficiență respiratorie acută, aspirație și pneumonie la câte un pacient; braț control: accident vascular cerebral, accident vascular ischemic și sepsis, fiecare la câte un pacient). Dintre acestea, 2 EAAT care au dus la deces au fost considerate corelate cu tratamentul de studiu în brațul pentru investigație clinică (pneumonie și aspirație) comparativ cu niciunul în brațul control.

Analiza siguranței în funcție de categoria de vârstă (< 65 față de ≥ 65 de ani) a demonstrat toxicitate mai mare în rândul subiecților de vârstă mai înaintată, în pofida unei incidențe identice în ambele brațe de tratament.

S-a remarcat diferența în ceea ce privește expunerea la doxorubicină între brațul pentru investigație clinică și cel control. Conform protocolului, urma să se administreze doxorubicină în doză de 75 mg/m<sup>2</sup> (după utilizarea de olaratumab sau placebo) în ziua 1 a ciclurilor 1 - 8 (fiecare cu durată de 3 săptămâni). Cu toate acestea, durata mediană a tratamentului cu doxorubicină a fost de 18 săptămâni și de 23 de săptămâni în grupul pentru investigație clinică și, respectiv, în cel control. Numărul median de cicluri de tratament administrate a fost mai mare în brațul control (6 față de 7), iar valoarea mediană a dozei cumulative raportat la aria suprafeței corporale (mg/m<sup>2</sup>) a fost, de asemenea, mai mare pentru grupul control (409 față de 483). Aceste date par să sugereze un profil diferit de tolerabilitate la doxorubicină în funcție de grupul de tratament, care este diferit de cel observat în studiul anterior de fază II, în care, în rândul pacienților din brațul pentru investigație clinică, gradul de expunere la doxorubicină a fost mai mare față de grupul control (7 față de 4).

#### Evaluarea beneficiu-risc și discuții

Pe scurt, nu s-au observat beneficii ale adăugării Lartruvo la doxorubicină la pacienții cu STM în stadiu avansat în studiul ANNOUNCE.

Dimensiunea eșantionului, derularea studiului, criteriile de evaluare, metodele statistice sau randomizarea nu par să justifice diferențele dintre studiile ANNOUNCE și studiul JGDG de fază II. Distribuția pacienților în cadrul studiului ANNOUNCE nu indică diferențe majore între brațele de tratament în ceea ce privește cauzele de întrerupere a tratamentului. Există un echilibru din perspectiva caracteristicilor inițiale, atât în ceea ce privește aspectul histologic, cât și caracteristicile clinice la momentul randomizării.

Toate analizele de sensibilitate efectuate în studiul ANNOUNCE, atât în cadrul populației ITT, cât și în cel de pacienți cu LMS, indică o direcție similară (absența unui efect favorabil pentru olaratumab). Curbele Kaplan-Meier corespunzătoare SG se suprapun. Analizele de subgrup nu evidențiază existența unui subgrup de interes în privința căruia să existe vreun beneficiu. Un echilibru există și în ceea ce privește tratamentul utilizat după întreruperea terapiei. Singura diferență semnificativă identificată în ceea ce privește SFP s-a manifestat în cadrul populației ITT, însă în favoarea brațului control. Nici analiza exploratorie a expresiei PDGFR-α, nici statusul imunogenității nu pare să explice absența beneficiului.

Studiul ANNOUNCE nu a generat noi semnale de alarmă privind siguranța.

Se pare că decalajul în privința rezultatelor între studiul de fază II JGDG și cel de fază III ANNOUNCE nu poate fi atribuit unui singur motiv. Studiul de confirmare ANNOUNCE a fost conceput în manieră specifică pentru a demonstra diferențe în privința SG. Puterea dovezilor din studiul de fază III ANNOUNCE este în mod obligatoriu mai mare datorită numărului de pacienți și designului de tip mascare a alocării la tratament (orb), care nu a permis trecerea în alt grup de tratament. Și caracterul eterogen ar putea avea un rol în cele două studii. STM este o boală care acoperă o gamă amplă de aspecte histologice tumorale distincte, unele dintre acestea asociate cu un prognostic diferit și cu terapii specifice. Se poate considera că existența unei rate diferite de tipuri histologice distincte între cele două studii ar fi putut avea un impact asupra gradului diferit de eficacitate observat.

Per ansamblu, rezultatele studiului ANNOUNCE sunt caracterizate prin maturitate și robustețe suficiente pentru a formula concluzia potrivit căreia studiul a demonstrat absența eficacității terapeutice asociate tratamentului cu olaratumab în indicația aprobată. Deși nu au apărut îngrijorări noi privind profilul de siguranță în urma studiului ANNOUNCE, orice motive de îngrijorare privind siguranța corespunzătoare olaratumab transformă raportul beneficiu-risc pentru Lartruvo într-unul

negativ având în vedere absența eficacității terapeutice observată în studiu. Prin urmare, deoarece studiul ANNOUNCE a fost impus ca obligație specifică în vederea confirmării profilului de eficacitate și siguranță pentru olaratumab în indicația aprobată, autorizația de punere pe piață condiționată pentru Lartruvo trebuie revocată.

#### **Avizul CHMP**

Întrucât

- Comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Lartruvo.
- Comitetul a analizat rezultatele studiului ANNOUNCE (JGDJ), care a fost efectuat pentru a îndeplini obligația specifică în vederea confirmării raportului beneficiu-risc favorabil pentru autorizația de punere pe piață condiționată pentru Lartruvo, în temeiul articolului 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.
- Comitetul a remarcat că nu s-a observat niciun beneficiu în urma adăugării Lartruvo la doxorubicină în tratamentul pacienților cu sarcom de țesuturi moi în stadiu avansat, comparativ cu utilizarea de doxorubicină în monoterapie.
- În consecință, Comitetul a conchis că Lartruvo nu prezintă eficacitate terapeutică și că raportul beneficiu-risc pentru Lartruvo nu este favorabil.

Prin urmare, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE, Comitetul recomandă revocarea autorizației de punere pe piață pentru Lartruvo.