

**Príloha**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Pre liek Lartruvo bolo 9. novembra 2016 vydané povolenie na uvedenie na trh s podmienkou podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) č. 726/2004 platné v celej Európskej únii. Terapeutická indikácia lieku Lartruvo je:

*„v kombinácii s doxorubicínom na liečbu dospelých pacientov s pokročilým sarkómom mäkkých tkanív, ktorí nie sú vhodní na kuratívnu chirurgickú alebo rádioterapeutickú liečbu a ktorí neboli v minulosti liečení doxorubicínom“.*

Liek Lartruvo bol povolený na základe jediného otvoreného, randomizovaného klinického skúšania vo fáze 1b/2 zahŕňajúceho účastníkov, ktorí ešte neboli liečení doxorubicínom a mali pokročilý sarkóm mäkkých tkanív, ktorý nebol vhodný na chirurgickú a rádioterapeutickú liečbu (štúdia JGDG). Liečba olaratumabom v kombinácii s doxorubicínom v tomto skúšaní viedla k zlepšeniu prežitia bez progresie (PFS) (8,2 v porovnaní so 4,4 mesiaca podľa nezávislého posúdenia; 6,6 v porovnaní so 4,1 mesiaca, miera rizika (HR) 0,672 [95 % IS: 0,442; 1,021],  $p = 0,0615$  podľa posúdenia skúšajúceho) a celkového prežitia (OS) (26,5 mesiaca v porovnaní so 14,7 mesiaca, HR = 0,463;  $p = 0,0003$ ).

Na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti olaratumabu bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh požiadaný, aby do januára 2020 predložil v rámci konkrétnej povinnosti správu z potvrdzujúcej randomizovanej dvojito zaslepenej klinickej štúdie vo fáze III porovnávajúcej doxorubicín plus olaratumab s doxorubicínom u pacientov s pokročilým alebo metastatickým sarkómom mäkkých tkanív (štúdia I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE) vrátane údajov o exploračnom biologickom markeri.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v januári 2019 informoval Európsku agentúru pre lieky o predbežných výsledkoch vysokej úrovne zo štúdie JGDJ. Celkovo bolo 509 pacientov randomizovaných na liečbu buď liekom Lartruvo + doxorubicín (nasledoval liek Lartruvo v monoterapii až do progresie) alebo placebom + doxorubicínom (nasledovalo placebo v monoterapii až do progresie).

Štúdia vyvolala výhrady týkajúce sa nedostatočnej účinnosti, pretože nebol splnený hlavný cieľ predĺžiť prežitie v celkovej populácii alebo v subpopulácii s leiomyosarkómom. Okrem toho sa nepozoroval klinický prínos v kľúčových sekundárnych parametroch účinnosti.

Európska komisia (EK) začala 25. januára 2019 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala výbor CHMP, aby posúdil uvedené výhrady a ich vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Lartruvo. Európska komisia požiadala výbor CHMP, aby vydal stanovisko, či sa má povolenie na uvedenie na trh pre tento liek zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia**

#### Priaznivé účinky

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované skúšanie vo fáze 3, v ktorom sa skúmal olaratumab plus doxorubicín v porovnaní s placebom plus doxorubicín u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým sarkómom mäkkých tkanív. Cieľom tohto skúšania bolo potvrdiť prínos pre celkové prežitie, ktorý sa predtým preukázal v menšej štúdii JGDG vo fáze 1b/2. V tejto štúdii sa preukázal neočakávaný prínos pre prežitie u pacientov s pokročilým/metastatickým STS zaregistrovaných v Spojených štátoch. Hoci sa na základe primárneho parametra tejto štúdie (PFS) neodhalilo v experimentálnej skupine zjavné oddialenie progresie nádoru, dlhšie prežitie súvisiace s kombinovanou liečbou zahŕňajúcou olaratumab podporilo vydanie podmieneného povolenia na uvedenie na trh. Štúdia ANNOUNCE (JGDJ) sa následne vyžadovala ako konkrétna povinnosť na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti olaratumabu v rovnakej populácii, pre ktorú je liek Lartruvo v súčasnosti indikovaný.

Celkovo bolo 509 dospelých pacientov s pokročilým alebo metastatickým sarkómom mäkkých tkanív, ktorý nebol vhodný na chirurgickú alebo rádioterapeutickú liečbu za kuratívny účelom (234 pacientov malo leiomyosarkóm, LMS), randomizovaných v pomere 1:1, pričom boli stratifikovaní podľa počtu predchádzajúcich systémových terapií na pokročilé/metastatické ochorenie, histologického nádorového typu a stavu výkonnosti podľa ECOG do skúšobnej skupiny (n = 258; LMS n = 119) s olaratumabom plus doxorubicín alebo do kontrolnej skupiny (n = 251; LMS n = 114) s placebom plus doxorubicín. Doxorubicín sa podával maximálne počas 8 cyklov každé 3 týždne spolu s olaratumabom/placebom, čo pokračovalo po 8 cykloch až do PD, neprijateľnej toxicity, smrti alebo iných kritérií odstúpenia. V porovnaní s dávkovaním olaratumabu, ktoré sa odporúča v súčasnosti (15 mg/kg v 1. a 8. deň každého 3-týždňového cyklu), sa použil nárazový cyklus s dávkou 20 mg/kg v 1. a 8. deň cyklu na minimalizovanie počtu pacientov vystavených subterapeutickým sérovým hladinám olaratumabu bez zvýšeného rizika toxicity na základe farmakokinetiky a párovej analýzy kontroly prípadov podľa výsledkov kvartilov vystavenia. Zdá sa, že východiskové charakteristiky pacientov a ochorenia boli celkovo dobre vyvážené.

Primárnym parametrom pre túto štúdiu bolo celkové prežitie v ITT populácii a v populácii s LMS. V ITT populácii bolo priemerné celkové prežitie 20,37 mesiaca v skúšobnej skupine a 19,75 mesiaca v kontrolnej skupine (HR = 1,047 [95 % IS: 0,841; 1,303]; p = 0,69) a KM krivky celkového prežitia sa úplne prekrývajú, z čoho vyplýva, že pridanie lieku Lartruvo k doxorubicínu nemalo priaznivý účinok na celkové prežitie. Ďalšie analýzy celkového prežitia preukázali, že vo väčšine podskupín boli odhady HR v rozsahu od 0,9 do 1,1, čo je konzistentné s výsledkami celkového prežitia. Takisto sa nepozoroval žiaden rozdiel v celkovom prežití v populácii s LMS.

Pozoroval sa významný rozdiel v PFS v ITT populácii na základe posúdenia skúšajúceho, ale v prospech kontrolnej skupiny. Priemerné PFS bolo 5,42 mesiaca v skúšobnej skupine a 6,77 mesiaca v kontrolnej skupine (HR = 1,231 [95 % IS: 1,009; 1,502] (p = 0,042). Nezistil sa významný rozdiel v PFS medzi liečebnými skupinami v populácii s LMS.

Nepozoroval sa štatisticky významný rozdiel v ORR alebo DCR v ITT populácii medzi skúšobnou skupinou a kontrolnou skupinou a obidve meradlá boli v prospech kontrolnej skupiny. V populácii s LMS bolo ORR v prospech kontrolnej skupiny (bez štatistickej významnosti) a DCR bolo štatisticky významné v prospech kontrolnej skupiny.

Nepozoroval sa rozdiel v žiadnom z iných sekundárnych parametrov analyzovaných v ITT populácii. Analýzy štúdie ANNOUNCE preukázali, že stav PDGFR- $\alpha$  nemal prediktívnu úlohu odpovede na olaratumab, pokiaľ ide o celkové prežitie alebo PFS a že PDGFR- $\alpha$  bol slabým prognostickým faktorom, čo je konzistentné s údajmi z literatúry. Pokiaľ ide o PDGFR- $\beta$ , nezistila sa významná súvislosť medzi stavom PDGFR- $\beta$  a odpoveďou na olaratumab, pokiaľ ide o celkové prežitie alebo PFS. Takisto sa nezdá, že by PDGFR- $\beta$  mal zjavnú prognostickú úlohu pri STS..

### Nepriaznivé účinky

Výsledky štúdie ANNOUNCE potvrdili bezpečnostný profil pozorovaný v predchádzajúcej štúdiu vo fáze II.

Miera nežiaducich účinkov vznikajúcich pri liečbe (TEAE) bola celkovo podobná v oboch liečebných skupinách (98,1 % v porovnaní s 99,2 %). Najčastejšie hlásené TEAE boli nauzea, neutropénia a únava. Miera hematologických toxicít (neutropénia, trombocytopenia, anémia a febrilná neutropénia) a gastrointestinálnych toxicít (nauzea, vracanie a hnačka) bola medzi liečebnými skupinami vyvážená. Okrem toho, miera (konsolidovaná) muskuloskeletálnej bolesti bola medzi týmito dvomi liečebnými skupinami podobná.

V prípade olaratumabu sa považujú za udalosti mimoriadneho záujmu reakcie súvisiace s infúziou, srdcová arytmia a dysfunkcia srdca. Miera potenciálnych okamžitých (t. j. vyskytujúcich sa v deň

infúzie) reakcií z precitlivenosti bola vyššia v skúšobnej skupine v prípade udalostí všetkých stupňov (11,7 % v porovnaní so 7,2 %) a udalostí  $\geq 3$ . stupňa (2,3 % v porovnaní s 0,8 %), neboli však hlásené žiadne smrteľné udalosti. Anafylaktická reakcia sa vyvinula celkovo u 6 pacientov v skúšobnej skupine v porovnaní so žiadnym pacientom v kontrolnej skupine. Všetky anafylaktické reakcie sa vyskytli počas prvej infúzie olaratumabu. Okamžité neanafylaktické reakcie boli hlásené u 9,3 % pacientov a boli 1./2. stupňa.

Udalosti srdcovej arytmie boli častejšie hlásené v skúšobnej skupine (akéhokoľvek stupňa 12,8 % v porovnaní s 9,6 %;  $\geq 3$ . stupňa 2,7 % v porovnaní s 0,8 %).

Výskyt všetkých stupňov udalostí v kategórii dysfunkcie srdca podľa AESI bol 18,3 % v skúšobnej skupine a 13,7 % v kontrolnej skupine, pričom väčšinu udalostí tvoril periférny edém (13,2 % v porovnaní s 9,2 %) a edém (1,2 % v porovnaní s 0 %). Pri vylúčení udalosti edému nesúvisiaceho s nežiaducou udalosťou, čo naznačuje dysfunkciu srdca alebo významné zníženie funkcie ľavej srdcovej komory, bol skutočný výskyt dysfunkcie srdca 9,3 % v skúšobnej skupine a 6,8 % v kontrolnej skupine. Tento však ostáva vyšší v skúšobnej skupine.

V skúšobnej skupine sa vyskytlo niekoľko ďalších závažných nežiaducich udalostí (38,9 % v porovnaní s 34,9 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou. Najčastejšia závažná nežiaduca udalosť, ktorá sa vyskytovala v podobnej frekvencii v oboch skupinách (12,8 % v porovnaní s 13,3 %), bola febrilná neutropénia. K dispozícii nie sú žiadne údaje o nežiaducich udalostiach upravených podľa vystavenia. Takisto nie sú k dispozícii údaje o toxicite pozorovanej u účastníkov v skúšobnej skupine liečených olaratumabom v rámci udržiavacej liečby.

Frekvencia pacientov s TEAE vedúcimi k prerušeniu liečby bola podobná v oboch skupinách (4,3 % v porovnaní so 4,4 %).

V skúšobnej skupine zomrelo celkovo 170 pacientov (66,1 %) v porovnaní so 158 pacientmi (63,5 %) v kontrolnej skupine, čo sa väčšinou pripisovalo skúmanému ochoreniu (63,4 % v porovnaní so 61 %). Úmrtia spôsobené nežiaducimi udalosťami boli celkovo podobné v oboch skupinách (7 [2,7 %] v porovnaní so 6 [2,4 %]). Vyskytlo sa 5 úmrtí (1,9 %) spôsobených nežiaducimi udalosťami počas liečby alebo do 30 dní po poslednej dávke skúšaného lieku v porovnaní s 3 úmrtiami (1,2 %) (skúšobná skupina: pľúcna embólia u 2 účastníkov, akútne zlyhanie dýchania, aspirácia a pneumónia u jedného pacienta z každej udalosti; kontrolná skupina: cerebrovaskulárna príhoda, ischemická mŕtvica a sepsa, každá udalosť u jedného pacienta). Z toho dve fatálne TEAE súviseli so skúšanou liečbou v skúšobnej skupine (pneumónia a aspirácia) v porovnaní so žiadnou v kontrolnej skupine.

Na základe analýzy bezpečnosti podľa vekovej kategórie ( $< 65$  rokov v porovnaní s  $\geq 65$  rokov) sa preukázala vyššia toxicita u starších účastníkov, hoci sa to vyskytovalo rovnako v oboch skupinách.

Zaznamenalo sa odlišné vystavenie doxorubicínu v skúšobnej skupine ako v kontrolnej skupine. Podľa protokolu sa mal doxorubicín podávať v dávke  $75 \text{ mg/m}^2$  (po olaratumabe alebo placebe) na 1. deň 1. až 8. cyklu (pričom každý trval 3 týždne). Priemerné trvanie liečby doxorubicínom však bolo 18 týždňov v skúšobnej skupine a 23 týždňov v kontrolnej skupine. Priemerný počet podaných cyklov bol vyšší v kontrolnej skupine (6 v porovnaní so 7) a priemerná kumulatívna dávka na plochu povrchu tela ( $\text{mg/m}^2$ ) bola takisto vyššia v kontrolnej skupine (409 v porovnaní so 483). Zdá sa, že z týchto údajov vyplýva odlišná znášateľnosť doxorubicínu v závislosti od skupiny, pričom sa zdá, že sa odlišuje od znášateľnosti pozorovanej v predchádzajúcom skúšaní vo fáze II, v ktorom bolo vystavenie doxorubicínu vyššie v prípade pacientov v skúšobnej skupine ako v kontrolnej skupine (7 v porovnaní so 4).

Posúdenie prínosu a rizika a diskusia

U pacientov s pokročilým STS sa teda v štúdiu ANNOUNCE nepozoroval žiadny prínos pridania lieku Lartruvo k doxorubicínu.

Zdá sa, že veľkosť vzorky, vedenie štúdie, parametre, štatistické metódy alebo randomizácia nevysvetľujú nesúlad medzi štúdiou ANNOUNCE a štúdiou JGDG vo fáze II. Dispozícia pacientov v skúšaní ANNOUNCE nenaznačuje veľké rozdiely medzi skupinami, pokiaľ ide o dôvody prerušenia liečby. Zdá sa, že východiskové charakteristiky sú rovnomerne vyvážené, pokiaľ ide o histológiu aj ochorenie pri randomizácii.

Všetky analýzy citlivosti vykonané v štúdiu ANNOUNCE, v ITT populácii aj v skupine s LMS, sa uberajú rovnakým smerom (žiadny priaznivý účinok olaratumabu). Kaplanove-Meierove krivky celkového prežitia sa prekrývajú. Analýzy podskupín neodhaľujú žiadnu podskupinu, ktorá by bola predmetom záujmu a v ktorej by sa mohol pozorovať nejaký prínos. Dokonca aj liečba po prerušení je vyvážená. Jediný významný rozdiel zistený v PFS sa zistil v ITT populácii, ale v prospech kontrolnej skupiny. Zdá sa, že neprítomnosť prínosu nevysvetľuje ani prieskumná analýza expresie PDGFR- $\alpha$  ani imunogenita.

Zo štúdie ANNOUNCE nevyplývajú žiadne nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti.

Zdá sa, že jediný dôvod nemôže vysvetliť nesúlad vo výsledkoch medzi štúdiou JGDG vo fáze II a štúdiou ANNOUNCE vo fáze III. ANNOUNCE ako potvrdzujúce skúšanie bolo konkrétne navrhnuté na preukázanie rozdielov v celkovom prežití. Sila dôkazov zo štúdie ANNOUNCE vo fáze III je nevyhnutne vyššia vzhľadom na vyšší počet pacientov a zaslepený návrh bez skríženia. V týchto dvoch štúdiách by mohla hrať úlohu aj heterogenita. STS je ochorenie, ktoré zahŕňa široký rozsah rôznych nádorových histológií, pričom niektoré z nich majú odlišnú prognózu a špecifické terapie. Je pravdepodobné, že odlišná miera niekoľkých histológií medzi týmito dvomi štúdiami mohla ovplyvniť odlišnú pozorovanú účinnosť.

Výsledky štúdie ANNOUNCE sú celkovo zrelé a presvedčivé na vyvodenie záveru, že v štúdiu sa preukázala nedostatočná terapeutická účinnosť spojená s liečbou olaratumabom v schválenej indikácii. Hoci v štúdiu ANNOUNCE nevznikli žiadne nové výhrady týkajúce sa bezpečnosti, akékoľvek výhrady týkajúce sa bezpečnosti súvisiace s olaratumabom vedú k negatívnemu pomeru prínosu a rizika lieku Lartruvo vzhľadom na nedostatočnú terapeutickú účinnosť pozorovanú v štúdiu. Keďže štúdia ANNOUNCE bola uložená ako konkrétna povinnosť na potvrdenie účinnosti a bezpečnosti olaratumabu v schválenej indikácii, podmienené povolenie na uvedenie lieku Lartruvo na trh má byť zrušené.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Kedže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Lartruvo,
- výbor preskúmal výsledky štúdie ANNOUNCE (JGDJ), ktorá sa uskutočnila na splnenie konkrétnej povinnosti s cieľom potvrdiť priaznivý pomer prínosu a rizika pre podmienené povolenie na uvedenie lieku Lartruvo na trh podľa článku 14, písm. a) nariadenia (ES) č. 726/2004,
- výbor konštatoval, že sa nepozoroval žiaden prínos pridania lieku Lartruvo k doxorubicínu pri liečbe pacientov s pokročilým sarkómom mäkkých tkanív v porovnaní s doxorubicínom podávaným v monoterapii,
- výbor preto dospel k záveru, že liek Lartruvo nemá dostatočnú terapeutickú účinnosť a že pomer prínosu a rizika lieku Lartruvo nie je priaznivý.

Výbor preto podľa článku 116 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolenia na uvedenie lieku Lartruvo na trh.