

Priloga
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravilo Lartruvo je 9. novembra 2016 pridobilo pogojno dovoljenje za promet v skladu s členom 14(7) Uredbe (ES) št. 726/2004, veljavno po vsej Evropski uniji. Terapevtska indikacija za zdravilo Lartruvo je:

„v kombinaciji z doksorubicinom pri odraslih bolnikih z napredovalim sarkomom mehkih tkiv, ki jih ni mogoče učinkovito zdraviti z operacijo ali radioterapijo in ki z doksorubicinom še niso bili zdravljeni.“

Zdravilo Lartruvo je bilo odobreno na podlagi enkratnega odprtega, randomiziranega kliničnega preskušanja faze 1b/2, ki je vključevalo z doksorubicinom še nezdravljene preskušance z napredovalim sarkomom mehkih tkiv, ki jih ni bilo mogoče zdraviti z operacijo in radioterapijo (študija JGDG). Pri tem preskušanju je zdravljenje z olaratumabom v kombinaciji z doksorubicinom privedlo do podaljšanja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (8,2 meseca v primerjavi s 4,4 meseca po neodvisni oceni; 6,6 meseca v primerjavi s 4,1 meseca, razmerje obetov (HR) 0,672 [95-odstotni interval zaupanja: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$ po oceni raziskovalca) in skupnega preživetja (OS) (26,5 meseca v primerjavi s 14,7 meseca, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

Da bi potrdili učinkovitost in varnost olaratumaba, je moral imetnik dovoljenja za promet z zdravilom do januarja 2020 v okviru posebne zahteve predložiti poročilo o kliničnem preskušanju za randomizirano, dvojno slepo potrditveno študijo III. faze, v kateri so doksorubicin in olaratumab primerjali z doksorubicinom pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim sarkomom mehkih tkiv (študija I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), vključno z raziskovalnimi podatki o bioloških označevalcih.

Januarja 2019 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Evropski agenciji za zdravila poročal o predhodnih rezultatih študije JGDJ. Skupno je bilo 509 bolnikov razporejenih bodisi na zdravljenje s kombinacijo zdravila Lartruvo in doksorubicina (čemur je sledila monoterapija z zdravilom Lartruvo do napredovanja) bodisi s kombinacijo placeba in doksorubicina (čemur je sledila monoterapija s placebom do napredovanja bolezni).

Študija je vzbudila pomisleke o pomanjkanju učinkovitosti, ker niti v splošni populaciji niti v podpopulaciji z leiomiosarkomom ni bil dosežen primarni cilj podaljšanja preživetja. Poleg tega ni bilo klinične koristi pri ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih učinkovitosti.

Evropska komisija je 25. januarja 2019 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in od odbora CHMP zahtevala, da oceni zgornje pomisleke in njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilu Lartruvo. Evropska komisija je odbor CHMP prosila, naj poda mnenje glede tega, ali naj se dovoljenje za promet s tem zdravilom ohrani, spremeni, začasno umakne ali prekliče.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Ugodni učinki

Študija ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) je bilo randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje III. faze, v katerem so pri bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim sarkomom mehkih tkiv primerjali kombinacijo olaratumaba in doksorubicina s kombinacijo placeba in doksorubicina. Zasnovano je bilo za potrditev podaljšanja skupnega preživetja, ki so ga predhodno ugotovili v manjši študiji JGDG faze 1b/2. V njej so ugotovili nepričakovano podaljšanje preživetja pri bolnikih z napredovalim/metastatskim sarkomom mehkih tkiv, ki so bili v študijo vključeni v Združenih državah. Čeprav primarni opazovani dogodek pri tej študiji (PFS) ni jasno pokazal poznejšega napredovanja tumorja pri preiskovani skupini, je daljše preživetje, povezano s kombiniranim zdravljenjem z olaratumabom, podprlo izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom. Študijo ANNOUNCE (JGDJ) je bilo nato treba izvesti kot posebno zahtevo za potrditev učinkovitosti in varnosti olaratumaba pri enaki populaciji, za katero je trenutno indicirano zdravilo Lartruvo.

Skupno so 509 odraslih bolnikov z napredovalim ali metastatskim sarkomom mehkih tkiv, ki jih ni bilo mogoče zdraviti z operacijo ali radioterapijo z namenom ozdravitve (od tega jih je 234 imelo leiomiosarkom, LMS), randomizirali v razmerju 1 : 1, stratificirano po številu predhodnih sistemskih zdravljenj za napredovalo/metastatsko bolezen, histološki vrsti tumorja in oceni zmogljivosti po ECOG, v preiskovano skupino (n = 258; LMS, n = 119), ki je prejela olaratumab in doksorubicin, ali kontrolno skupino (n = 251; LMS, n = 114), ki je prejela placebo in doksorubicin. Doksorubicin so dajali največ osem ciklov vsake tri tedne v kombinaciji z olaratumabom/placebom, ki so ga dajali po osmih ciklih do napredovanja bolezni, nesprejemljive toksičnosti, smrti ali drugih odtegnitvenih meril. V primerjavi s trenutno priporočenim odmerjanjem olaratumaba (15 mg/kg 1. in 8. dan vsakega tritedenskega cikla) so uporabili obremenitveni cikel 20 mg/kg 1. in 8. dan 1. cikla, da bi zmanjšali število bolnikov, izpostavljenih podterapevtskim serumskim ravnom olaratumaba brez povečanega tveganja za toksičnost, na podlagi farmakokinetike in analize ujemajočih se primerov in kontrol s kvartilnimi rezultati izpostavljenosti. Izhodiščne značilnosti bolnikov in bolezni so se na splošno zdele dobro uravnotežene.

Primarni opazovani dogodek pri tej študiji je bilo skupno preživetje pri populaciji z namenom zdravljenja in populaciji z LMS. Pri populaciji z namenom zdravljenja je bila mediana skupnega preživetja 20,37 meseca pri preiskovani skupini in 19,75 meseca pri kontrolni skupini (HR = 1,047 [95-odstotni interval zaupanja: 0,841, 1,303]; p = 0,69), Kaplan-Meierjevi krivulji skupnega preživetja pa se popolnoma prekrivata, kar kaže, da dodatek zdravila Lartruvo k doksorubicinu ni ugodno vplival na skupno preživetje. Nadaljnje analize skupnega preživetja so pokazale, da so pri večini podskupin ocene razmerja obojev segale od 0,9 do 1,1, skladno s splošnimi rezultati skupnega preživetja. Nobene razlike v skupnem preživetju niso opazili niti pri populaciji z LMS.

Na podlagi ocene preiskovalca se je močno razlikovalo preživetje brez napredovanja bolezni pri populaciji z namenom zdravljenja, vendar v korist kontrolne skupine. Mediana preživetja brez napredovanja bolezni je bila 5,42 meseca pri preiskovani skupini in 6,77 meseca pri kontrolni skupini (HR = 1,231 [95-odstotni interval zaupanja: 1,009, 1,502]; p = 0,042). Pri populaciji z LMS niso ugotovili nobene pomembne razlike v preživetju brez napredovanja bolezni med zdravljenimi skupinami.

Med preiskovano skupino in kontrolno skupino niso opazili nobene statistično pomembne razlike v skupni stopnji odziva ali stopnji obvladovanja bolezni v populaciji z namenom zdravljenja, obe stopnji pa sta bili v korist kontrolne skupine. Pri populaciji z LMS je bila skupna stopnja odziva v korist kontrolne skupine (brez statistične razlike), stopnja obvladovanja bolezni pa je bila statistično pomembna v korist kontrolne skupine.

Pri populaciji z namenom zdravljenja niso opazili nobene razlike pri nobenem drugem analiziranem sekundarnem opazovanem dogodku. Analize študije ANNOUNCE so pokazale, da status PDGFR- α ni imel nobene napovedne vrednosti glede odziva na olaratumab v smislu skupnega preživetja ali preživetja brez napredovanja bolezni in da je bil PDGFR- α slab prognostični dejavnik, kar se sklada s podatki iz literature. Glede PDGFR- β niso ugotovili nobene pomembne povezave med statusom PDGFR- β in odzivom na olaratumab v smislu skupnega preživetja ali preživetja brez napredovanja bolezni. Zdelo se je, da tudi PDGFR- β nima jasne prognostične vloge pri sarkomih mehkih tkiv.

Neugodni učinki

Rezultati študije ANNOUNCE so potrdili varnostni profil, ki so ga opazili v predhodni študiji II. faze.

Delež neželenih dogodkov zaradi zdravljenja je bil na splošno podoben pri obeh zdravljenih skupinah (98,1 % v primerjavi z 99,2 %). Neželeni dogodki zaradi zdravljenja, o katerih so poročali najpogosteje, so bili slabost, nevtropenija in utrujenost. Stopnji hematološke toksičnosti (nevtropenija, trombocitopenija, anemija in febrilna anemija) in gastrointestinalne toksičnosti (slabost, bruhanje in

diareja) sta bili med zdravljenima skupinama uravnoveženi. Poleg tega je bila med obema zdravljenima skupinama podobna stopnja (združene) mišično-skeletne bolečine.

Z infuzijo povezane reakcije, srčne aritmije in srčna disfunkcija se štejejo za dogodke posebnega pomena za olaratumab. Delež morebitnih takojšnjih (tj. na dan infuzije) preobčutljivostnih reakcij je bil večji pri preiskovani skupini pri dogodkih vseh stopenj (11,7 % v primerjavi s 7,2 %) in dogodkih stopnje ≥ 3 (2,3 % v primerjavi z 0,8 %), vendar pa niso poročali o nobenem smrtnem dogodku. Skupno se je anafilaktična reakcija pojavila pri šestih bolnikih v preiskovani skupini in nobenem v kontrolni skupini. Vse anafilaktične reakcije so se pojavile med prvim infundiranjem olaratumaba. O takojšnjih neanafilaktičnih reakcijah so poročali pri 9,3 % bolnikov, pri čemer so bile stopnje resnosti 1/2.

O srčnih aritmijah so pogosteje poročali v preiskovani skupini (katera koli stopnja 12,8 % v primerjavi z 9,6 %; stopnja ≥ 3 2,7 % v primerjavi z 0,8 %).

Incidenca vseh stopenj dogodkov v kategoriji srčne disfunkcije kot neželenega dogodka posebnega pomena je bila 18,3 % pri preiskovani skupini in 13,7 % pri kontrolni skupini, pri čemer je večina dogodkov vključevala periferni edem (13,2 % oziroma 9,2 %) in edem (1,2 % oziroma 0 %). Ob izključitvi edemov, ki niso bili povezani z neželenim dogodkom, ki je kazal na srčno disfunkcijo ali pomembno zmanjšanje funkcije levega prekata, je bila prava incidenca srčne disfunkcije 9,3 % pri preiskovani skupini in 6,8 % pri kontrolni skupini. Ta torej ostaja višja v preiskovani skupini.

Pri preiskovani skupini se je pojavilo le nekaj več hudih neželenih dogodkov kot pri kontrolni skupini (38,9 % oziroma 34,9 %). Najpogostejši hudi neželeni dogodek je bila febrilna nevtropenija, ki se je s podobno pogostostjo pojavila v obeh skupinah (12,8 % oziroma 13,3 %). Podatki o neželenih dogodkih, prilagojenih po izpostavitvi, niso na voljo. Prav tako ni podatkov o toksičnosti, ugotovljeni pri preskušancih v preiskovani skupini, zdravljenih z vzdrževalnim odmerkom olaratumaba.

Pogostost bolnikov z neželenimi dogodki zaradi zdravljenja, ki so vodili v prekinitev zdravljenja, je bila podobna v obeh skupinah (4,3 % oziroma 4,4 %).

V preiskovani in kontrolni skupini je umrlo skupno 170 (66,1 %) oziroma 158 (63,5 %) bolnikov, kar so večinoma pripisali proučevani bolezni (63,4 % oziroma 61 %). Skupno število smrti zaradi neželenih dogodkov je bilo podobno pri obeh skupinah (7 [2,7 %] oziroma 6 [2,4 %]). Smrti zaradi neželenih dogodkov ob zdravljenju ali v 30 dneh po zadnjem odmerku proučevanega zdravila je bilo 5 (1,9 %) oziroma 3 (1,2 %) (preiskovana skupina: pljučna embolija pri dveh preskušancih, akutna respiratorna insuficienca, aspiracija in pljučnica, vsaka od teh pri enem bolniku; kontrolna skupina: cerebrovaskularni insult, ishemična možganska kap in sepsa, vsak od teh pri enem bolniku). Od teh sta se pri preiskovani skupini za povezana s študijskim zdravilom štela dva neželena dogodka zaradi zdravljenja, ki sta vodila v smrt (pljučnica in aspiracija), pri kontrolni skupini pa nobeden.

Analiza varnosti po kategoriji starosti (< 65 ali ≥ 65 let) je pokazala večjo toksičnost pri starejših preskušancih, čeprav se je ta v enaki meri pojavila v obeh skupinah.

Med preiskovano in kontrolno skupino so ugotovili razliko v izpostavljenosti doksorubicinu. Po protokolu naj bi se doksorubicin v odmerku 75 mg/m² dajal (po olaratumabu ali placebo) 1. dan ciklov od 1 do 8 (od teh naj bi vsak trajal tri tedne). Mediana trajanja zdravljenja z doksorubicinom pa je bila 18 tednov pri preiskovani oziroma 23 tednov pri kontrolni skupini. Mediana števila prejetih ciklov je bila večja pri kontrolni skupini (6 oziroma 7), prav tako pa je bila pri kontrolni skupini večja mediana kumulativnega odmerka na telesno površino (mg/m²) (409 oziroma 483). Ti podatki naj bi kazali na razliko v toleranci za doksorubicin med skupinama, ki se zdi drugačna, kot so jo ugotovili v predhodnem preskušanju II. faze, pri katerem je bila izpostavljenost doksorubicinu večja pri bolnikih v preiskovani skupini kot pri bolnikih v kontrolni skupini (7 oziroma 4).

Ocena razmerja med tveganji in koristmi ter razprava

Če povzamemo, v študiji ANNOUNCE pri bolnikih z napredovalim sarkomom mehkih tkiv niso opazili koristi dodajanja zdravila Lartruvo doksorubicinu.

Zdi se, da neskladja med študijo ANNOUNCE in študijo II. faze JGDG ni mogoče razložiti z velikostjo vzorca, izvedbo študije, opazovanimi dogodki, statističnimi metodami ali randomizacijo. Razporeditev med bolniki v preskušanju ANNOUNCE ne kaže na večje razlike med skupinama glede razlogov za prekinitev zdravljenja. Osnovne značilnosti se zdijo enakomerno uravnotežene tako histološko kot glede bolezni pri randomizaciji.

Vse analize občutljivosti, ki so jih izvedli v študiji ANNOUNCE, in sicer pri populaciji z namenom zdravljenja in tudi pri skupini z LMS, kažejo v isto smer (brez ugodnega učinka olaratumaba). Kaplan-Meierjevi krivulji skupnega preživetja se prekrivata. Analize podskupin ne razkrivajo interesne podskupine, ki bi lahko imela korist. Tudi zdravljenje po prekinitvi je uravnoteženo. Edino pomembno razliko v zvezi s preživetjem brez napredovanja bolezni so ugotovili v populaciji z namenom zdravljenja, vendar v korist kontrolne skupine. Zdi se, da odsotnosti koristi ni mogoče razložiti niti z raziskovalno analizo izražanja PDGFR- α niti z imunogenostjo.

V študiji ANNOUNCE niso opazili novih pomislekov glede varnosti.

Zdi se, da neskladja med rezultati študije II. faze JGDG in študije III. faze ANNOUNCE ni mogoče razložiti z nobenim posameznim vzrokom. Študija ANNOUNCE je bila kot potrditveno preskušanje posebej zasnovana za to, da bi pokazala razliko v skupnem preživetju. Moč dokazov iz študije III. faze ANNOUNCE je nedvomno večja zaradi večjega števila bolnikov in slepe zasnove brez navzkrižnega prehajanja. Na rezultate v obeh študijah bi lahko vplivala tudi heterogenost. Sarkom mehkih tkiv je bolezen, ki zajema širok spekter različnih tumorskih histologij, od katerih imajo nekatere drugačno prognozo in posebno zdravljenje. Verjetno je, da bi bil lahko razlog za ugotovljeno razliko v učinkovitosti različen delež posameznih histologij v obeh študijah.

Na splošno so rezultati študije ANNOUNCE dovolj zreli in trdni, da lahko sklepamo, da je študija pokazala pomanjkanje terapevtske učinkovitosti pri zdravljenju z olaratumabom ob odobreni indikaciji. Čeprav v študiji ANNOUNCE niso bili zaznani novi pomisleki glede varnosti, pomeni ob pomanjkanju terapevtske učinkovitosti, ugotovljene v študiji, vsak pomislek glede varnosti, povezan z olaratumabom, negativno razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilu Lartruvo. Ker je bila študija ANNOUNCE odrejena kot posebna zahteva za potrditev učinkovitosti in varnosti olaratumaba pri odobreni indikaciji, je treba pogojno dovoljenje za promet z zdravilom Lartruvo preklicati.

Mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Lartruvo;
- odbor je pregledal rezultate študije ANNOUNCE (JGDJ), ki je bila izvedena za izpolnitev posebne zahteve, da bi potrdili ugodno razmerje med tveganji in koristmi za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom Lartruvo v skladu s členom 14(a) Uredbe (ES) št. 726/2004;
- odbor je ugotovil, da pri zdravljenju bolnikov z napredovalim sarkomom mehkih tkiv ob dodajanju zdravila Lartruvo doksorubicinu niso ugotovili nobene koristi v primerjavi z doksorubicinom samim;
- odbor je zato sklenil, da zdravilo Lartruvo ni klinično učinkovito in da razmerje med tveganji in koristmi pri zdravilu Lartruvo ni ugodno.

Odbor zato v skladu s členom 116 Direktive 2001/83/ES priporoča preklic dovoljenja za promet z zdravilom Lartruvo.