

Bilaga
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 9 november 2016 beviljades Lartruvo ett villkorligt godkännande för försäljning i enlighet med artikel 14.7 i förordning (EG) nr 726/2004, som gäller i hela EU. Den terapeutiska indikationen för Lartruvo är:

"i kombination med doxorubicin för behandling av vuxna patienter med avancerat mjukdelssarkom där kurativ behandling inte är möjlig med operation eller strålbehandling och som inte tidigare har behandlats med doxorubicin".

Lartruvo godkändes baserat på en enda öppen, randomiserad klinisk fas 1b/2-prövning med rekrytering av doxorubicinnaiva patienter med avancerat mjukdelssarkom där kurativ behandling inte är möjlig med operation eller strålbehandling (JGDG-studien). I denna prövning ledde behandling med olaratumab i kombination med doxorubicin till förbättrad progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) (8,2 mot 4,4 månader enligt oberoende utvärdering; 6,6 mot 4,1 månader, riskkvot (hazard ratio, HR) 0,672 [95-procentigt KI: 0,442, 1,021], $p = 0,0615$ enligt prövarens utvärdering) och total överlevnad (OS) (26,5 månader mot 14,7 månader, HR = 0,463; $p = 0,0003$).

För att bekräfta olaratumabs effekt och säkerhet skulle innehavaren av godkännandet för försäljning som ett särskilt villkor lämna in den kliniska studierapporten från en randomiserad dubbelblindad bekräftande fas III-studie till januari 2020. I denna skulle doxorubicin plus olaratumab jämföras med doxorubicin hos patienter med avancerat eller metastaserande mjukdelssarkom (studie I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), inklusive explorativa biomarkördata.

I januari 2019 försåg innehavaren av godkännandet för försäljning Europeiska läkemedelsmyndigheten med preliminära resultat på en högre nivå från JGDJ-studien. Sammanlagt randomiserades 509 patienter till behandling antingen med Lartruvo plus doxorubicin (följt av monoterapi med Lartruvo fram till progression) eller med placebo plus doxorubicin (följt av monoterapi med placebo fram till progression).

Studien väckte farhågor om avsaknad av effekt, eftersom den inte uppfyllde det primära målet att förlänga överlevnaden i den totala populationen eller i leiomyosarkom-underpopulationen. Vidare sågs ingen klinisk nytta i centrala sekundära effektmått.

Den 25 januari 2019 inledde Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och begärde att CHMP skulle bedöma de ovanstående farhågorna och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för Lartruvo. Europeiska kommissionen bad CHMP att avge ett yttrande om huruvida godkännandet för försäljning av detta läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Gynnsamma effekter

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) var en randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas 3-prövning av olaratumab plus doxorubicin mot placebo plus doxorubicin hos patienter med lokalt avancerat eller metastaserande mjukdelssarkom. Den var utformad för att bekräfta den totala överlevnadsnytta som tidigare visats i den mindre fas 1b/2-studien JGDG. Den senare visade på en oväntad överlevnadsvinst hos patienter med avancerat/metastaserande mjukdelssarkom som rekryterats i USA. Även om det primära effektmåttet i denna studie (PFS) inte avslöjade någon tydligt fördröjd tumörprogression för den aktiva gruppen, gav den längre överlevnad som förknippas med kombinationsbehandlingen med olaratumab stöd åt beviljandet av ett villkorligt godkännande för försäljning. Studien ANNOUNCE

(JGDJ) begärdes därefter som ett särskilt villkor för att bekräfta effekten och säkerheten av olaratumab i samma population som Lartruvo för närvarande är indicerat för.

Sammanlagt 509 vuxna patienter med avancerad eller metastaserande mjukdelssarkom där kurativ behandling inte är möjlig med operation eller strålbehandling (av dessa var 234 leiomyosarkom, LMS) randomiserades 1:1, stratifierade efter antalet föregående systemiska behandlingar för avancerad/metastaserande sjukdom, histologisk tumörtyp, och ECOG PS, till forskningsgruppen (n=258; LMS n=119) med olaratumab plus doxorubicin eller kontrollgruppen (n=251; LMS n=114) med placebo plus doxorubicin. Doxorubicin administrerades under maximalt 8 cykler var 3:e vecka, tillsammans med olaratumab/placebo som fortsatte ges efter 8 cykler fram till progressiv sjukdom, oacceptabel toxicitet, dödsfall eller andra avbrottskriterier. Jämfört med den för närvarande rekommenderade doseringen av olaratumab (15 mg/kg på dag 1 och 8 i varje 3-veckorscykel) användes en laddningscykel på 20 mg/kg på dag 1 och dag 8 under cykel 1. Detta gjordes för att minimera antalet patienter som utsätts för subterapeutiska olaratumabnivåer i serum utan att öka risken för toxicitet, baserat på PK-analys och matchad fall-kontrollanalys genom resultat av exponeringskvartiler. De initiala patient- och sjukdomsegenskaperna föreföll i stort sett vara välbalanserade.

Det primära effektmåttet för denna studie var total överlevnad (overall survival, OS) i ITT-populationen och i LMS-populationen. I ITT-populationen var OS-medianen 20,37 månader i forskningsgruppen och 19,75 månader i kontrollgruppen (HR=1,047 [95-procentigt KI: 0,841, 1,303]; p=0,69), och Kaplan-Meier-kurvorna för total överlevnad (OS KM) överlappar fullständigt, vilket visar att tillägg av Lartruvo till doxorubicin inte hade någon gynnsam effekt på OS. Närmare OS-analyser visade att HR-uppskattningarna varierade mellan 0,9 och 1,1 i de flesta undergrupper, i linje med de övergripande OS-resultaten. Inte heller i LMS-populationen sågs någon skillnad i total överlevnad.

Det fanns en signifikant skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) i ITT-populationen baserat på prövarens utvärdering, men till kontrollgruppens fördel. PFS-medianen var 5,42 månader i forskningsgruppen och 6,77 månader i kontrollgruppen (HR=1,231 [95-procentigt KI: 1,009, 1,502]; p=0,042). Ingen signifikant skillnad i PFS sågs mellan behandlingsgrupperna i LMS-populationen.

Ingen statistiskt signifikant skillnad i objektiv responsfrekvens eller sjukdomskontrollfrekvens i ITT-populationen sågs mellan forskningsgruppen och kontrollgrupperna, och båda frekvenserna var till kontrollgruppens fördel. I LMS-populationen var objektiv responsfrekvens till kontrollgruppens fördel (ingen statistisk signifikans) och sjukdomskontrollfrekvens var statistiskt signifikant till kontrollgruppens fördel.

Ingen skillnad sågs i något av de övriga sekundära effektmåtten som analyserades i ITT-populationen. Analyserna av ANNOUNCE-studien visade att PDGFR- α -status inte har någon prediktiv roll i svaret på olaratumab vad gäller total överlevnad eller progressionsfri överlevnad, samt att PDGFR- α var en dålig prognostisk faktor, i linje med litteratordata. Vad gäller PDGFR- β påträffades inget signifikant samband mellan PDGFR- β -status och svaret på olaratumab vad gäller total överlevnad eller progressionsfri överlevnad. PDGFR- β verkade heller inte ha någon tydlig prognostisk roll vid mjukdelssarkom.

Ogynnsamma effekter

Resultaten av ANNOUNCE-studien bekräftade den säkerhetsprofil som sågs i den föregående fas II-studien.

Frekvensen av behandlingsrelaterade biverkningar (TEAE) var i stort sett densamma i båda behandlingsgrupperna (98,1 procent mot 99,2 procent). Illamående, neutropeni och utmattning var de oftast rapporterade behandlingsrelaterade biverkningarna. Frekvensen av hematologiska toxiciteter (neutropeni, trombocytopeni, anemi och febril neutropeni) samt gastrointestinala toxiciteter

(illamående, kräkningar och diarré) var balanserad mellan behandlingsgrupperna. Dessutom var frekvensen av (konsoliderad) muskuloskeletal smärta likartad mellan de två behandlingsgrupperna.

Infusionsrelaterade reaktioner, hjärtarytmier och hjärtdysfunktion anses vara händelser av särskilt intresse för olaratumab. Frekvensen av potentiellt omedelbara (dvs. uppträder på dagen för infusionen) överkänslighetsreaktioner var högre i forskningsgruppen för händelser av alla grader (11,7 procent mot 7,2 procent) och händelser av \geq grad 3 (2,3 procent mot 0,8 procent), men inga fatala händelser rapporterades. Totalt sett utvecklade 6 patienter i forskningsgruppen en anafylaktisk reaktion mot inga patienter i kontrollgruppen. Samtliga anafylaktiska reaktioner inträffade under den första infusionen med olaratumab. Omedelbara icke-anafylaktiska reaktioner rapporterades hos 9,3 procent av patienterna och var av svårighetsgrad 1/2.

Hjärtarytmihändelser rapporterades oftare i forskningsgruppen (alla grader: 12,8 procent mot 9,6 procent; grad \geq 3: 2,7 procent mot 0,8 procent).

Incidensen för händelser av alla grader i AESI-kategorin hjärtdysfunktion var 18,3 procent i forskningsgruppen och 13,7 procent i kontrollgruppen, varav de flesta bestod av perifert ödem (13,2 procent mot 9,2 procent) och ödem (1,2 procent mot 0 procent). Efter uteslutning av händelsen ödem som inte är förknippad med en biverkning som tyder på hjärtdysfunktion eller en signifikant minskning av vänsterkammarmfunktionen, låg hjärtdysfunktionens sanna incidens på 9,3 procent i forskningsgruppen och 6,8 procent i kontrollgruppen. Denna incidens förblir dock högre i forskningsgruppen.

Något fler allvarliga negativa händelser (38,9 procent mot 34,9 procent) sågs i forskningsgruppen än i kontrollgruppen. Febril neutropeni var den vanligaste allvarliga negativa händelsen, med liknande frekvens i de två grupperna (12,8 procent mot 13,3 procent). Inga data om biverkningar justerade efter exponering är tillgängliga. Det finns heller inga data om toxiciteten hos patienter i forskningsgruppen som fått underhållsbehandling med olaratumab.

Frekvensen av patienter med TEAE som ledde till behandlingsavbrott var densamma i båda grupperna (4,3 procent mot 4,4 procent).

Sammanlagt avled 170 patienter (66,1 procent) i forskningsgruppen jämfört med 158 (63,5 procent) i kontrollgruppen, främst på grund av studiesjukdom (63,4 procent mot 61 procent). Dödsfallen på grund av biverkningar var i stort sett likartade i båda grupperna (7 [2,7 procent] mot 6 [2,4 procent]). Dödsfall på grund av biverkningar under behandlingen eller inom 30 dagar efter den sista dosen av studieläkemedlet var 5 (1,9 procent) mot 3 (1,2 procent) (forskningsgruppen: lungemboli hos 2 patienter, akut andningsinsufficiens, aspiration och pneumoni hos en patient vardera; kontrollgruppen: cerebrovaskulära händelser, ischemisk stroke och sepsis, vardera hos en patient). Av dessa ansågs 2 TEAE som ledde till dödsfall vara relaterade till studiebehandlingen i forskningsgruppen (pneumoni och aspiration) mot inga i kontrollgruppen.

Säkerhetsanalys efter ålderskategori (< 65 mot ≥ 65 år) visade på en högre toxicitet hos äldre patienter, även om toxiciteten sågs lika ofta i båda grupperna.

De olika exponeringarna för doxorubicin mellan forskningsgruppen och kontrollgruppen noterades. Enligt protokollet skulle doxorubicin 75 mg/m² administreras (efter olaratumab eller placebo) på dag 1 av cyklerna 1 till 8 (på 3 veckor vardera). Mediandurationen för behandling med doxorubicin var dock 18 veckor respektive 23 veckor för forsknings- respektive kontrollgrupperna. Medianen av antalet mottagna cykler var högre i kontrollgruppen (6 mot 7) och medianen av kumulativ dos per kroppsytta (mg/m²) var också högre för kontrollgruppen (409 mot 483). Dessa data verka tyda på olika tolerabilitet för doxorubicin beroende på gruppen, vilket verkar avvika från det som observerades i den föregående fas II-prövningen, där exponeringen för doxorubicin var högre för patienterna i forskningsgruppen jämfört med kontrollgruppen (7 mot 4).

Bedömning av nytta-risk-förhållandet och diskussion

Sammanfattningsvis ledde tillägg av Lartruvo till doxorubicin hos patienter med avancerat mjukdelssarkom i ANNOUNCE-studien inte till någon ingen observerbar nytta.

Varken urvalsstorlek, studiens utförande, effektmått, statistiska metoder eller randomisering verkar förklara avvikelserna mellan ANNOUNCE- och fas II JGDG-studien. Patientdispositionen i ANNOUNCE-prövningen uppvisar inga större skillnader mellan grupperna som skäl för behandlingsavbrott. De initiala egenskaperna förefaller vara jämnt balanserade, både i histologi och sjukdom vid randomisering.

Samtliga känslighetsanalyser som utfördes i ANNOUNCE-studien, både i ITT-populationen och i LMS-gruppen, pekar i samma riktning (ingen gynnsam effekt av olaratumab). Kaplan-Meier-kurvorna för total överlevnad överlappar. Undergruppsanalyserna avslöjar ingen undergrupp av intresse där en viss nytta kunde ha funnits. Till och med behandlingen efter utsättningen är balanserad. Den enda signifikanta skillnad som setts i progressionsfri överlevnad var i ITT-populationen, men till kontrollgruppens fördel. Varken den utforskande analysen av PDGFR- α uttryck eller immunogeniciteten verkar förklara frånvaron av nytta.

Inga nya säkerhetsproblem uppstod genom ANNOUNCE-studien.

Det verkar som att det inte bara finns ett skäl som kan förklara avvikelserna i resultaten mellan fas II JGDG- och fas III ANNOUNCE-studierna. ANNOUNCE som den bekräftande prövningen var särskilt utformad för att visa på skillnader i total överlevnad. Styrkan på bevisen i fas III ANNOUNCE-studien är nödvändigtvis högre på grund av det större antalet patienter och den blindade utformningen utan överkorsning. Heterogeniteten kan också vara av betydelse i de två studierna. Mjukdelssarkom är en sjukdom som täcker en stor mängd olika tumörhistologier, där några har en annan prognos och specifika behandlingar. Det är tänkbart att en annan frekvens av flera histologier mellan de två studierna kan ha inverkat på den observerade avvikande effekten.

Totalt sett är ANNOUNCE-studiens resultat tillräckligt mogna och robusta för att man ska kunna dra slutsatsen att studien visade på en avsaknad av terapeutisk effekt i samband med behandlingen med olaratumab vid den godkända indikationen. Även om ANNOUNCE-studien inte visade på några nya säkerhetsproblem medför alla säkerhetsproblem som är förknippade med olaratumab att nytta-riskförhållandet för Lartruvo blir negativt med tanke på den avsaknad av terapeutisk effekt som setts i studien. Eftersom ANNOUNCE-studien utgjorde ett särskilt villkor för att bekräfta effekten och säkerheten av olaratumab vid den godkända indikationen bör det villkorliga godkännandet för försäljning av Lartruvo återkallas.

CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Lartruvo.
- Kommittén har granskat resultaten av ANNOUNCE (JGDJ)-studien, som utfördes för att uppfylla det särskilda villkoret att bekräfta ett gynnsamt nytta-riskförhållande för det villkorliga godkännandet för försäljning av Lartruvo, i enlighet med artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004.
- Kommittén noterade att tillägg av Lartruvo till doxorubicin i behandlingen av patienter med avancerat mjukdelssarkom inte hade någon observerbar nytta, jämfört med doxorubicin som enda läkemedel.

- Kommittén drog därför slutsatsen att Lartruvo inte har någon terapeutisk effekt och att nytta-riskförhållandet för Lartruvo inte är gynnsamt.

I enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar därför kommittén att godkännandet för försäljning av Lartruvo återkallas.