

**Liite**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset johtopäätökset

Lartruville myönnettiin Euroopan Unionissa 9. marraskuuta 2016 asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan mukainen ehdollinen myyntilupa. Lartruvon terapeuttinen käyttöaihe on:

*yhdessä doksorubisiinin kanssa kehittynyttä pehmytkudossarkoomaa sairastavien aikuisten potilaiden hoitoon, mikäli heitä ei voida hoitaa leikkauksella tai sädehoidolla ja heitä ei ole aiemmin hoidettu doksorubisiinilla.*

Lartruvo hyväksyttiin avoimessa, satunnaistetussa vaiheen 1b/2 kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin pehmytkudossarkoomaa sairastavia potilaita, joita ei oltu aiemmin hoidettu doksorubisiinilla ja joita ei voida hoitaa leikkauksella ja sädehoidolla (tutkimus JGDG). Tässä tutkimuksessa olaratumabihoito yhdessä doksorubisiinin kanssa paransi progressiovapaata selviytymistä (PFS) (8,2 vs. 4,4 kuukautta riippumattoman arvion mukaan; 6,6 vs. 4,1 kuukautta, riskisuhde (HR) 0,672 [95 % luottamusväli (CI): 0,442, 1,021],  $p = 0,0615$  tutkijoiden arvion mukaan) ja kokonaisselviytymistä (OS) (26,5 vs. 14,7 kuukautta, riskisuhde = 0,463;  $p = 0,0003$ ).

Olaratumabin tehokkuuden ja turvallisuuden varmistamiseksi myyntiluvan haltijan oli erityisvelvoitteena toimitettava tammikuuhun 2020 mennessä kliininen tutkimusraportti vaiheen III satunnaistetusta kaksoissokkoistetusta vahvistustutkimuksesta, jossa vertailtiin doksorubisiinin ja olaratumabin yhdistelmää doksorubisiinin potilailla, jotka sairastivat kehittynyttä tai metastaattista pehmytkudossarkoomaa (tutkimus I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), sisältäen tutkimuksen biomarkeritiedot.

Myyntiluvan haltija toimitti Euroopan lääkevirastolle tammikuussa 2019 JGDJ-tutkimuksen korkean tason alustavat tulokset. Yhteensä 509 potilasta satunnaistettiin joko Lartruvo + doksorubisiini -hoidolle (jota jatkettiin Lartruvo-monoterapialla etenemiseen saakka) tai plasebo + doksorubisiini -hoidolle (jota jatkettiin plasebo-monoterapialla etenemiseen saakka).

Tutkimus herätti huolta tehottomuudesta, koska se ei täyttänyt ensisijaista tavoitetta pidentää koko populaation tai leiomyosarkoomaa sairastavan osapopulaation selviytymistä. Lisäksi tärkeimmässä toissijaisissa tehokkuutta mittaavissa päätetapahtumissa ei havaittu kliinisiä hyötyjä.

Euroopan komissio aloitti 25. tammikuuta 2019 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi Euroopan lääkekomiteaa (CHMP) arvioimaan edellä mainitut huolenaiheet ja niiden vaikutuksen Lartruvon hyöty-riskisuhteeseen. Euroopan komissio pyysi Euroopan lääkekomiteaa (CHMP) antamaan lausunnon siitä, onko kyseisen tuotteen myyntilupa pidettävä voimassa, keskeytettävä vai peruutettava vai onko sitä muutettava.

### Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

#### Myönteiset vaikutukset

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, plasebokontrolloitu vaiheen 3 tutkimus, jossa vertailtiin olaratumabia ja doksorubisiinia plaseboon ja doksorubisiinin potilailla, jotka sairastivat paikallisesti kehittynyttä tai metastaattista pehmytkudossarkoomaa. Sen tarkoituksena oli vahvistaa edellä esitettyä kokonaisselviytymisen hyötyä pienemmässä vaiheen 1b/2 JGDG-tutkimuksessa. Jälkimmäinen osoitti odottamatonta selviytymishyötyä kehittynyttä/metastaattista pehmytkudossarkoomaa sairastavilla potilailla, jotka osallistuivat tutkimukseen Yhdysvalloissa. Vaikka kyseisen tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma ei osoittanut koeryhmän kasvaimien kasvun hidastumista, olaratumabiyhdistelmähoitoon liittyvä pidempi selviytymisaste tuki ehdollisen myyntiluvan myöntämistä. ANNOUNCE (JGDJ) -tutkimusta pyydettiin erityisvelvoitteena vahvistamaan olaratumabin tehokkuus ja turvallisuus samalla potilasryhmällä, jolle Lartruvoa on tällä hetkellä määrätty.

Yhteensä 509 aikuista potilasta, jotka sairastivat kehittynyttä tai metastoittavaa pehmytkudossarkoomaa (joista 234 sairasti leiomyosarkoomaa, LMS), ja joita ei voitu hoitaa leikkauksella tai sädehoidolla, jaoteltiin aiempien kehittynyttä/metastoittavaa sairautta hoitavien systemaattisten hoitojen määrän, histologisen kasvaintyyppin sekä ECOG-toimintakykyluokituksen mukaan, sekä satunnaistettiin 1:1 olaratumabi + doksorubisiini -tutkimusryhmälle (n=258; LMS n=119) tai plasebo + doksorubisiini -kontrolliryhmälle (n=251; LMS n=114). Doksorubisiinia annettiin yhdessä olaratumabin/lumelääkkeen kanssa enintään kahdeksan kiertoa kolmen viikon välein. Tätä jatkettiin kahdeksan kierron jälkeen sairauden pahenemiseen, haitalliseen myrkyllisyyteen, kuolemaan tai muuhun, hoidon lopettamista edellyttävään kriteeriin asti. Olaratumabin nykyiseen suositeltuun annosteluun verrattuna (15 mg/kg kunkin kolmen viikon kierron 1. ja 8. päivänä) tutkimuksessa käytettiin annosteluna 20 mg/kg yhden viikon kierron 1. ja 8. päivänä. Tarkoituksena oli minimoida niiden potilaiden määrä, jotka ovat altistuneet sellaisille olaratumabin seerumipitoisuuksille, jotka eivät riitä parantamaan sairauksia, ilman lisääntyneitä myrkyllisyysriskejä altistuskvartaalin tulosten mukaisen tapauskontrollianalyysin perusteella. Potilaiden ja sairauksien alkutilanteen perusominaisuudet vaikuttivat olevan tasapainossa.

Tämän tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisselviytyminen hoitoaieväestössä sekä leiomyosarkoomaa sairastavassa väestössä. Hoitoaieväestössä kokonaisselviytymisen mediaani oli tutkimusryhmässä 20,37 kuukautta ja kontrolliryhmässä 19,75 kuukautta (HR=1,047 [95 % CI: 0,841, 1,303]; p=0,69), ja kokonaisselviytymisen Kaplan-Meierin käyrät ovat täysin päällekkäisiä, mikä osoittaa, että Lartruvon lisääminen doksorubisiiniin ei tuonut myönteisiä vaikutuksia kokonaisselviytymiseen. Lisäksi kokonaisselviytymisanalyysit osoittivat, että riskisuhteet vaihtelivat useimmissa alaryhmissä 0,9–1,1, mikä on yhdenmukainen kokonaisselviytymistä koskevien yleisten tulosten kanssa. Kokonaisselviytymisessä ei havaittu eroa myöskään leiomyosarkoomaa sairastavien ryhmässä.

Hoitoaikomuspopulaatiossa havaittiin merkittävä ero progressiovapaassa selviytymisessä kontrolliryhmän hyväksi tutkijan arvion perusteella. Progressiovapaan selviytymisen mediaani oli tutkimusryhmässä 5,42 kuukautta ja kontrolliryhmässä 6,77 kuukautta (HR=1,231 [95 % CI: 1,009, 1,502]; p=0,042). Leiomyosarkoomaa sairastavassa populaatiossa ei havaittu merkittävää eroa progressiovapaassa selviytymisessä hoitoryhmien välillä.

Hoitoaikomuspopulaation tutkimusryhmän ja kontrolliryhmien välillä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa objektiivisessa hoitovasteessa (ORR) tai taudin hallintavasteessa (DCR), ja molemmat vasteet olivat kontrolliryhmän puolella. Leiomyosarkoomaa sairastavien populaation osalta objektiivinen hoitovaste oli kontrolliryhmän puolella (ei tilastollista merkittävyyttä) ja taudin hallintavaste oli tilastollisesti merkittävästi kontrolliryhmän puolella.

Hoitoaikomusväestössä ei havaittu eroa missään muissa toissijaisissa analysoiduissa päätetapahtumissa. ANNOUNCE-tutkimuksen analyysit osoittivat, että PDGFR- $\alpha$ -statuksella ei ollut ennustavaa väestöä olaratumabilta kokonaisselviytymisen tai progressiovapaan selviytymisen suhteen, ja että PDGFR- $\alpha$  oli heikko prognostinen tekijä yhdenmukaisesti kirjallisuustietojen kanssa. PDGFR- $\beta$ :n osalta ei havaittu merkittävää yhteyttä PDGFR- $\beta$ -tilan ja olaratumabivasteen välillä kokonaisselviytymisen tai progressiovapaan selviytymisen suhteen. PDGFR- $\beta$ :llä ei vaikuttanut olevan selkeää prognostista roolia myöskään pehmytkudossarkoomaa sairastavien ryhmässä.

#### Epäsuotuisat vaikutukset

ANNOUNCE-tutkimuksen tulokset varmistivat edellisessä vaiheen II tutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin.

Hoidon aikana havaittujen haittatapahtumien (TEAE) määrä oli kaiken kaikkiaan vastaava molemmissa hoitoryhmissä (98,1 % vs. 99,2 %). Pahoinvointi, neutropenia ja väsymys olivat yleisimpiä hoidon

aikana havaittuja haittatapahtumia. Hematologisten toksisuuksien (neutropenia, trombosytopenia, anemia ja kuumeinen neutropenia) sekä ruoansulatuskanavan toksisuuksien (pahoinvointi, oksentelu ja ripuli) määrät olivat tasapainossa hoitoryhmien välillä. Lisäksi tuki- ja liikuntaelinten kipujen määrät olivat samanlaiset kahden hoitoryhmän välillä.

Infuusioreaktioita, sydämen rytmihäiriöitä ja sydämen toimintahäiriöitä pidetään olaratumabin osalta erityisseurantaa vaativina tapahtumina. Mahdollisten välittömien (eli infuusiopäivänä tapahtuvien) yliherkkyyssuhteiden määrä oli tutkimusryhmässä korkeampi kaikkien asteiden tapahtumien (11,7 % vs. 7,2 %) sekä kolmannen ja sitä korkeampien asteiden tapahtumien (2,3 % vs. 0,8 %) osalta, mutta kuolemaan johtaneista tapahtumista ei ilmoitettu. Kaiken kaikkiaan 6 tutkimusryhmään osallistuvaa potilasta ja 0 kontrolliryhmään osallistuvaa potilasta sai anafylaktisen reaktion. Kaikki anafylaktiset reaktiot tapahtuivat ensimmäisen olaratumabi-infuusion aikana. Välittömiä muita kuin anafylaktisia reaktioita raportoitiin 9,3 prosentilla potilaista ja ne olivat vakavuusluokaltaan 1/2.

Tutkimusryhmässä raportoitiin enemmän rytmihäiriötapahtumia (kaikki asteet 12,8 % vs. 9,6 %; yli kolmannen asteen tapahtumat 2,7 % vs. 0,8 %).

Kaikenasteisten tapahtumien esiintyvyys sydämen toimintahäiriön erityisseurantaa vaativien haittatapahtumien kategoriassa oli 18,3 % tutkimusryhmällä ja 13,7 % kontrolliryhmällä. Suurin osa oireista oli perifeeristä ödeemaa (13,2 % vs. 9,2 %) sekä ödeemaa (1,2 % vs. 0 %). Jos tästä poissuljetaan ödeema, joka ei liity sydämen toimintahäiriöön tai vasemman kammion toiminnan merkittävään heikentymiseen viittaavaan haittatapahtumaan, sydämen toimintahäiriöiden todellinen esiintyvyys oli tutkimusryhmällä 9,3 % ja kontrolliryhmällä 6,8 %. Tämä pysyy kuitenkin korkeampana tutkimusryhmällä.

Tutkimusryhmässä tapahtui muutama vakava haittatapahtuma enemmän (38,9 % vs. 34,9 %) kuin kontrolliryhmässä. Kuumeinen neutropenia oli yleisin vakava haittatapahtuma, jota esiintyi molemmissa ryhmissä lähes yhtä paljon (12,8 % vs. 13,3 %). Altistumisen mukaan säädetyistä haittatapahtumista ei ole saatavilla tietoa. Saatavilla ei ole myöskään tietoa tutkimusryhmän potilailla havaitusta toksisuudesta olaratumabihoidon yhteydessä.

Hoidon keskeytymiseen johtaneiden hoidon aikana havaittujen haittatapahtumien määrä oli sama molemmissa ryhmissä (4,3 % vs. 4,4 %).

Tutkimus- vs. kontrolliryhmästä kuoli yhteensä 170 (66,1 %) vs. 158 (63,5 %) potilasta enimmäkseen tutkittavasta sairaudesta johtuen (63,4 % vs. 61 %). Haittavaikutusten aiheuttamat kuolemat olivat kaiken kaikkiaan vastaavat molemmissa ryhmissä (7[2,7 %] vs. 6 [2,4 %]). Haittavaikutusten aiheuttamia kuolemia oli hoidon aikana tai 30 päivän kuluessa tutkimuslääkkeen viimeisestä annoksesta 5 (1,9 %) vs. 3 (1,2 %) (tutkimusryhmä: keuhkoveritulppa 2 potilaalla, akuutti hengityselinten vajaatoiminta yhdellä potilaalla ja aspiraatiokeuhkokuume yhdellä potilaalla; kontrolliryhmä: aivoverisuonihalvaus, iskeeminen aivohalvaus ja verenmyrkytys, kukin sairaus yhdellä potilaalla). Näistä kaksi hoidon aikana havaittua kuolemaan johtanutta haittatapahtumaa katsottiin liittyvän tutkimusryhmän tutkimushoittoon (aspiraatiokeuhkokuume) vs. tapauksia ei ollut lainkaan kontrolliryhmässä.

Ikäluokituksen (<65 vs. ≥65 vuotta) mukainen turvallisuusanalyysi osoitti korkeampaa toksisuutta vanhemmilla potilailla, vaikka tätä tapahtui tasaisesti molemmissa ryhmissä.

Tutkimusryhmän ja kontrolliryhmän välillä huomioitiin erilainen altistuminen doksorubisiiniiin. Protokollan mukaan doksorubisiinia piti antaa 75 mg/m<sup>2</sup> (olaratumabin tai plasebon jälkeen) hoitajaksojen 1–8 (joista kunkin pituus 3 viikkoa) päivänä 1. Doksorubisiinihoidon keston mediaani oli kuitenkin 18 viikkoa tutkimusryhmän ja 23 viikkoa kontrolliryhmän osalta. Saavutettujen hoitajaksojen määrän mediaani oli korkeampi kontrolliryhmässä (6 vs. 7) ja kumulatiivisen kehon pinta-alaa kohti annettavan annoksen mediaani (mg/m<sup>2</sup>) oli myös korkeampi kontrolliryhmässä (409 vs. 483). Nämä

tiedot näyttävät viittaavan erilaiseen doksorubisiinin siedettävyyteen ryhmästä riippuen, mikä näyttää eroavan edellisestä vaiheen II tutkimuksesta, jossa altistus doksorubisiinille oli tutkimusryhmän potilailla korkeampi kontrolliryhmään verrattuna (7 vs. 4).

#### Hyöty-riskisuhteen arviointi ja tarkastelu

Yhteenvetona voidaan todeta, että ANNOUNCE-tutkimuksessa ei havaittu hyötyä Lartruvon lisäämisestä doksorubisiinin potilailla, jotka sairastivat kehittyntä pehmytkudossarkoomaa.

Näytteen koko, tutkimuksen toteutustapa, päätapahtumat, tilastolliset menetelmät tai satunnaistaminen eivät vaikuta selittävän ANNOUNCE-tutkimuksen ja vaiheen II JGDG-tutkimuksen välistä ristiriitaa. ANNOUNCE-tutkimuksen potilaiden suhtautuminen ei näytä luovan suuria eroja ryhmien välille hoidon keskeyttämisen syiden suhteen. Alkutilanteen histologiset sekä taudin satunnaistamisen perusominaisuudet näyttävät olevan tasapainossa.

Kaikki ANNOUNCE-tutkimuksessa hoitoaikomuspopulaatiolle ja leiomyosarkoomaa sairastavalle populaatiolle suoritettut herkkyysanalyysit olivat samansuuntaisia (olaratumabi ei tarjoa myönteisiä vaikutuksia). Kokonaisselviytymisen Kaplan-Meier-käyrät ovat päällekkäisiä. Alaryhmäanalyysien perusteella ei voida osoittaa mitään alaryhmiä, missä voitaisiin saada jotakin hyötyä. Jopa hoidon keskeyttämisen jälkeinen hoito on tasapainossa. Ainoa merkittävä ero havaittiin hoitoaikomuspopulaation progressiivapaassa selviytymisessä, mutta tulos tuki kontrolliryhmää. PDGFR- $\alpha$ :n tai immunogeenisyyden tutkimusanalyysit eivät selitä hyödyn puuttumista.

ANNOUNCE-tutkimus ei tuonut esille uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

Vaikuttaa siltä, että mikään syy ei selitä vaiheen II JGDG-tutkimuksen ja vaiheen III ANNOUNCE-tutkimuksen tulosten ristiriitoja. ANNOUNCE-tutkimuksen oli tarkoitus osoittaa kokonaisselviytymisen eroja vahvistavana tutkimuksena. Vaiheen III ANNOUNCE-tutkimuksen todisteiden vahvuus on korkeampi korkeamman potilasmäärän sekä sokkoutetun ristikkäisvaikutuksettomien toteutuksen vuoksi. Heterogeenisyys voi myös vaikuttaa näihin kahteen tutkimukseen. Pehmytkudossarkooma on sairaus, joka käsittää useita eri kasvainhistologioita, joista osalla on erilainen ennuste ja joita hoidetaan erilaisilla hoidoilla. On todennäköistä, että kahden tutkimuksen välisten erilaisten histologioiden määrät ovat voineet vaikuttaa havaittuihin vaikutuksiin.

ANNOUNCE-tutkimuksen tulokset ovat tarkkoja ja luotettavia, mistä voidaan päätellä, että tutkimus osoitti, että olaratumabihoidolla ei ole sallitussa käyttöaiheessa riittävää terapeutista vaikutusta. Vaikka ANNOUNCE-tutkimus ei luonut uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, kaikki olaratumabiin liittyvät huolenaiheet tekevät Lartruvon hyöty-riskitasapainosta negatiivisen, koska tutkimuksessa ei havaittu terapeutisia vaikutuksia. Koska ANNOUNCE-tutkimus oli määrätty erityisveloitteena vahvistamaan olaratumabin turvallisuus ja tehokkuus sallitussa käyttöaiheessa, Lartruvon ehdollinen myyntilupa tulisi peruuttaa.

#### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen Lartruvon koskevan menettelyn.
- Komitea tarkasteli erityisveloitteen täyttämiseksi suoritettujen ANNOUNCE (JGDJ) -tutkimuksen tuloksia. Tutkimuksen tavoitteena oli vahvistaa myönteinen hyöty-riskitasapaino Lartruvon ehdollista myyntilupaa varten asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan mukaisesti.
- Komitea totesi, että Lartruvon lisäämisen doksorubisiinin ei havaittu hyödyttävän kehittyntä pehmytkudossarkoomaa sairastavien potilaiden hoitoa pelkkään doksorubisiinin verrattuna.

- Komitea totesi, että Lartruvolla ei ole terapeuttista vaikutusta ja että Lartruvon hyöty-riskisuhde ei ole suotuisa.

Näin ollen komitea suosittelee direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan mukaisesti, että Lartruvon myyntilupa peruutetaan kokonaan.