

Bijlage

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op 9 november 2016 werd op grond van artikel 14, lid 7, van Verordening (EG) nr. 726/2004 een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Lartruvo verleend, die geldig was in de hele Europese Unie. De therapeutische indicatie van Lartruvo is:

"als combinatietherapie met doxorubicine voor gebruik bij volwassenen met gevorderd wekedelensarcoom die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie en die niet eerder zijn behandeld met doxorubicine".

Lartruvo werd toegelaten op basis van één open-label, gerandomiseerd klinisch fase 1b/2-onderzoek waaraan niet eerder met doxorubicine behandelde proefpersonen met gevorderd wekedelensarcoom deelnamen die niet in aanmerking kwamen voor behandeling met chirurgische ingrepen en radiotherapie (onderzoek JGDG). In dit onderzoek leidde de behandeling met olaratumab in combinatie met doxorubicine tot een verbetering van de progressievrije overleving (PFS) (8,2 maanden tegenover 4,4 maanden volgens een onafhankelijke beoordeling; 6,6 maanden tegenover 4,1 maanden, hazard ratio (HR) 0,672 [95%-BI: 0,442, 1,021], $p=0,0615$ volgens beoordeling door de onderzoekers) en de algehele overleving (OS) (26,5 maanden tegenover 14,7 maanden, $HR=0,463$; $p=0,0003$).

Om de werkzaamheid en veiligheid van olaratumab te bevestigen, moest de houder van de vergunning voor het in de handel brengen als specifieke verplichting uiterlijk in januari 2020 het klinisch onderzoeksrapport indienen van een fase III gerandomiseerd dubbelblind bevestigend onderzoek dat een vergelijking maakt van doxorubicine plus olaratumab versus doxorubicine bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd wekedelensarcoom (onderzoek I5B-MCJGDJ [JGDJ]; ANNOUNCE), inclusief explorerende biomarkerdata.

In januari 2019 heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het Europees Geneesmiddelenbureau de belangrijkste voorlopige resultaten van het onderzoek JGDJ meegedeeld. In totaal werden 509 patiënten gerandomiseerd op behandeling, hetzij met Lartruvo + doxorubicine (gevolgd door Lartruvo-monotherapie tot progressie) of met placebo + doxorubicine (gevolgd door placebo-monotherapie tot progressie).

Het onderzoek gaf aanleiding tot bezorgdheid over het gebrek aan werkzaamheid, omdat de primaire doelstelling om de overleving in de totale populatie of in de subpopulatie met leiomyosarcoom te verlengen niet werd gehaald. Bovendien was er geen klinisch voordeel in de belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten.

De Europese Commissie (EC) heeft op 25 januari 2019 een procedure in gang gezet krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en het CHMP verzocht de hierboven genoemde zorgen en hun mogelijke invloed op de baten/risicoverhouding van Lartruvo te beoordelen. De EC heeft het CHMP verzocht advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van dit product moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Gunstige effecten

ANNOUNCE (I5B-MC-JGDJ) was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 3-onderzoek van olaratumab plus doxorubicine versus placebo plus doxorubicine bij patiënten met plaatselijk gevorderd of gemetastaseerd wekedelensarcoom (STS). Het was bedoeld om het OS-voordeel te bevestigen dat eerder in het kleinere fase 1b/2-onderzoek JGDG werd aangetoond. Het laatstgenoemde onderzoek toonde een onverwachte overlevingswinst aan bij patiënten met gevorderde/gemetastaseerde STS die in de Verenigde Staten werden aangetrokken. Hoewel het primaire eindpunt van dat onderzoek (PFS) geen duidelijke vertraging in de ontwikkeling van de tumor voor de experimentele arm aan het licht bracht, ondersteunde de langere overleving die werd

geassocieerd met behandeling met de olaratumab-combinatie, de toekenning van een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen. Daarna werd verzocht om het onderzoek ANNOUNCE (JGDJ) als een specifieke verplichting om de werkzaamheid en veiligheid van olaratumab in dezelfde populatie waarvoor Lartruvo momenteel is geïndiceerd, te bevestigen.

In totaal werden 509 volwassen patiënten met gevorderd of gemetastaseerd wekedelensaroom die niet in aanmerking kwamen voor curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie (van wie 234 patiënten met leiomyosaroom, LMS) gerandomiseerd in een verhouding van 1:1, gestratificeerd naar het aantal eerdere systemische therapieën voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte, histologisch tumortype en ECOG PS, voor de onderzoeksarm (n=258; LMS n=119) met olaratumab plus doxorubicine of de controlearm (n=251; LMS n=114) met placebo plus doxorubicine. Doxorubicine werd gedurende maximaal 8 cycli van 3 weken toegediend in combinatie met olaratumab/placebo en na 8 cycli alleen toegediend tot PD, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of andere terugtrekkingscriteria. In vergelijking met de huidige aanbevolen dosering van olaratumab (15 mg/kg op dag 1 en dag 8 van elke cyclus van 3 weken) werd een belastingscyclus van 20 mg/kg op dag 1 en dag 8 van cyclus 1 gebruikt om het aantal patiënten dat werd blootgesteld aan subtherapeutische serumniveaus van olaratumab te beperken zonder dat er een verhoogd risico op toxiciteit optreedt, op basis van farmacokinetiek en resultaten van een gematchte case-control analyse voor blootstellingskwartielen. De baselinekenmerken van de patiënten en ziekte bleken over het geheel genomen evenwichtig te zijn.

Het primaire eindpunt van deze studie was de OS in de ITT-populatie en in de LMS-populatie. In de ITT-populatie bedroeg de mediane OS 20,37 maanden in de onderzoeksarm en 19,75 maanden in de controlearm (HR=1,047 [95%-BI: 0,841, 1,303]; p=0,69), en de Kaplan-Meier-curven van de OS overlappen volledig, wat erop wijst dat het toevoegen van Lartruvo aan doxorubicine geen gunstig effect op de OS had. Uit nadere OS-analyses bleek dat de HR-schattingen in de meeste subgroepen varieerden van 0,9 tot 1,1, wat in overeenstemming is met de algemene resultaten voor de OS. In de LMS-populatie werd evenmin een verschil in de OS waargenomen.

Er was een significant verschil in de PFS in de ITT-populatie volgens beoordeling door de onderzoekers, maar in het voordeel van de controlearm. De mediane PFS bedroeg 5,42 maanden in de onderzoeksarm en 6,77 maanden in de controlearm (HR=1,231 [95%-BI: 1,009, 1,502]; p=0,042). Er werd geen significant verschil in de PFS tussen de behandelingsarmen in de LMS-populatie gevonden.

Er werd geen statistisch significant verschil in de ORR of DCR tussen de onderzoeksarm en de controlearm in de ITT-populatie waargenomen, en beide percentages waren gunstiger voor de controlearm. In de LMS-populatie was de ORR gunstiger voor de controlearm (statistisch niet significant) en was de DCR statistisch significant gunstiger voor de controlearm.

Er werd geen verschil vastgesteld in een van de andere secundaire eindpunten die voor de ITT-populatie werden geanalyseerd. Uit de analyses van het onderzoek ANNOUNCE bleek dat de PDGFR- α -status geen voorspellende waarde voor de respons op olaratumab in termen van de OS of de PFS had, en dat PDGFR- α een slechte prognostische factor was, wat in overeenstemming is met gegevens uit de literatuur. Ten aanzien van PDGFR- β werd geen significant verband gevonden tussen de PDGFR- β -status en de respons op olaratumab in termen van de OS of de PFS. PDGFR- β leek evenmin een duidelijke prognostische rol in STS te hebben.

Ongunstige effecten

De resultaten van het onderzoek ANNOUNCE bevestigden het veiligheidsprofiel dat in het vorige fase II-onderzoek is waargenomen.

Het percentage tijdens de behandeling ontstane bijwerkingen (TEAE's) was over het geheel genomen vergelijkbaar in beide behandelarmen (98,1% tegenover 99,2%). De vaakst gemelde TEAE's waren

misselijkheid, neutropenie en vermoeidheid. Het percentage hematologische toxiciteiten (neutropenie, trombocytopenie, anemie en febrile neutropenie) en gastro-intestinale toxiciteiten (misselijkheid, braken en diarree) waren evenwichtig verdeeld tussen de behandelarmen. Bovendien was het percentage (geconsolideerde) musculoskeletale pijn vergelijkbaar voor de twee behandelarmen.

Infusiegerelateerde reacties, hartritmestoornissen en hartfunctiestoornissen worden beschouwd als bijwerkingen die van bijzonder belang zijn voor olaratumab. Het percentage potentieel onmiddellijke (d.w.z. op de dag van de infusie optredende) overgevoeligheidsreacties was in de onderzoeksarm hoger voor bijwerkingen van alle graden (11,7% tegenover 7,2%) en ook voor bijwerkingen van graad ≥ 3 (2,3% tegenover 0,8%), maar er werden geen fatale bijwerkingen gemeld. In totaal hebben 6 patiënten in de onderzoeksarm tegenover geen in de controlearm een anafylactische reactie ontwikkeld. Alle anafylactische reacties traden op tijdens de eerste infusie met olaratumab. Onmiddellijke niet-anafylactische reacties werden bij 9,3% van de patiënten gemeld en waren van graad 1/2.

Hartritmestoornissen werden vaker gemeld in de onderzoeksarm (willekeurige graad 12,8% tegenover 9,6%; graad ≥ 3 2,7% tegenover 0,8%).

De incidentie voor bijwerkingen van alle graden in de AESI-categorie van de hartfunctiestoornissen was 18,3% in de onderzoeksarm en 13,7% in de controlearm, waarbij de meerderheid gevallen betrof van perifeer oedeem (13,2 tegenover 9,2%) en oedeem (1,2% tegenover 0%). Als oedeem dat niet wordt geassocieerd met een bijwerking die wijst op hartfunctiestoornissen of een aanzienlijke functievermindering van het linkerventrikel werd uitgesloten, was de werkelijke incidentie van hartfunctiestoornissen 9,3% in de onderzoeksarm en 6,8% in de controlearm. Deze blijft echter hoger in de onderzoeksarm.

In de onderzoeksarm trad slechts een beperkt aantal ernstige bijwerkingen (SAE's) meer op dan in de controlearm (38,9% tegenover 34,9%). Febrile neutropenie was de meest voorkomende SAE, die in beide armen met een vergelijkbare frequentie optrad (12,8% tegenover 13,3%). Er zijn geen gegevens over bijwerkingen gecorrigeerd voor blootstelling beschikbaar. Er zijn evenmin gegevens over de waargenomen toxiciteit in proefpersonen in de onderzoeksarm op onderhoudsbehandeling met olaratumab.

Het percentage patiënten met TEAE's die leidden tot stopzetting van de behandeling was vergelijkbaar in beide armen (4,3% tegenover 4,4%).

In totaal zijn 170 patiënten (66,1%) in de onderzoeksarm tegenover 158 patiënten (63,5%) in de controlearm overleden, waarbij de sterfte in de meeste gevallen werd toegeschreven aan de onderzoeksziekte (63,4% tegenover 61%). De sterfgevallen als gevolg van bijwerkingen waren in beide armen over het algemeen vergelijkbaar (7 [2,7%] tegenover 6 [2,4%]). Het aantal sterfgevallen als gevolg van bijwerkingen gedurende de therapie of binnen 30 dagen na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel was 5 (1,9%) tegenover 3 (1,2%) (onderzoeksarm: longembolie in 2 proefpersonen, acute respiratoire insufficiëntie, aspiratie en longontsteking elk in één patiënt; controlearm: cerebrovasculair accident, ischemisch accident en sepsis, elk in één patiënt). Hiervan werden 2 TEAE's die tot de dood leidden, beschouwd als samenhangend met de behandeling in de onderzoeksarm (longontsteking en aspiratie) tegenover geen gevallen in de controlearm.

Een veiligheidsanalyse per leeftijdscategorie (<65 tegenover ≥ 65 jaar) liet een hogere toxiciteit bij oudere proefpersonen zien, hoewel deze in beide armen in gelijke mate optrad.

De verschillende blootstelling aan doxorubicine in de onderzoeksarm en de controlegroep werd genoteerd. Volgens het protocol moest op dag 1 van de cycli 1 tot en met 8 (van 3 weken elk) 75 mg/m² doxorubicine worden toegediend (na olaratumab of placebo). De mediane duur van de behandeling met doxorubicine was voor de onderzoeksgroep en de controlegroep echter respectievelijk 18 weken en 23 weken. De mediaan van het aantal ontvangen cycli was hoger in de controlearm (6

tegenover 7) en ook de mediaan van de cumulatieve dosis per lichaamsoppervlakte (mg/m^2) was hoger voor de controlegroep (409 tegenover 483). Deze gegevens lijken een andere verdraagbaarheid van doxorubicine te suggereren, afhankelijk van de groep, die verschilt van die in het vorige fase II-onderzoek, waarbij de blootstelling aan doxorubicine hoger was voor patiënten in de onderzoeksgroep dan in de controlegroep (7 tegenover 4).

Baten/risicobeoordeling en bespreking

Samengevat werd er in het onderzoek ANNOUNCE geen voordeel van toevoeging van Lartruvo aan doxorubicine bij patiënten met een gevorderde STS waargenomen.

De steekproefgrootte, uitvoering van het onderzoek, eindpunten, statistische methoden en randomisering lijken de discrepantie tussen ANNOUNCE en fase II JGDG niet te verklaren. De dispositie van de patiënten in het onderzoek ANNOUNCE duidt niet op grote verschillen in redenen voor stopzetting van de behandeling tussen de armen. De basiskenmerken lijken evenwichtig te zijn verdeeld, zowel in histologie als ziekte bij randomisering.

Alle gevoeligheidsanalyses die in het onderzoek ANNOUNCE zijn uitgevoerd, zowel in de ITT-populatie als in de LMS-groep, wijzen in dezelfde richting (geen gunstig effect van olaratumab). De Kaplan-Meier-curven voor de OS overlappen. De analyses van de subgroepen brengen geen enkele subgroep van belang aan het licht waar sprake zou kunnen zijn van een voordeel. Zelfs de therapie na beëindiging is evenwichtig. Het enige significante verschil in de PFS dat werd gevonden, was in de ITT-populatie, maar ten gunste van de controlearm. Noch de explorerende analyse van PDGFR- α -expressie noch de immunogeniteit lijkt een verklaring te zijn voor het ontbreken van een voordeel.

Uit het onderzoek ANNOUNCE zijn geen nieuwe veiligheidsrisico's naar voren gekomen.

Er lijkt niet één enkele reden te zijn die de discrepantie tussen de resultaten van fase II JGDG en van fase III ANNOUNCE kan verklaren. ANNOUNCE was als bevestigend onderzoek specifiek ontworpen om verschillen in de OS aan te tonen. De kracht van het bewijs uit het fase III-onderzoek ANNOUNCE is noodzakelijkerwijs groter door het hogere aantal patiënten en de blinde opzet zonder cross-over. De heterogeniteit zou ook een rol kunnen spelen in de twee studies. STS is een ziekte die een breed scala van tumorhistologieën omvat, waarvan sommige met verschillende prognoses en specifieke behandelingen. Het is aannemelijk dat een verschil in de verhoudingen waarin de verschillende histologieën in de twee onderzoeken waren vertegenwoordigd, van invloed kan zijn geweest op de waargenomen verschillen in werkzaamheid.

Al met al zijn de resultaten van het onderzoek ANNOUNCE voldoende volwaardig en robuust om de conclusie te trekken dat uit het onderzoek geen therapeutische werking van behandeling met olaratumab bij de toegelaten indicatie is gebleken. Hoewel er uit het onderzoek ANNOUNCE geen nieuwe veiligheidsrisico's naar voren zijn gekomen, maken de veiligheidsrisico's die in verband worden gebracht met olaratumab de baten/risicoverhouding van Lartruvo negatief gezien het ontbreken van een waargenomen therapeutische werking in het onderzoek. Aangezien het onderzoek ANNOUNCE als specifieke verplichting werd opgelegd om de werkzaamheid en veiligheid van olaratumab voor de toegelaten indicatie te bevestigen, moet de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Lartruvo worden ingetrokken.

Het advies van het CHMP

Overwegende dat

- het Comité de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Lartruvo heeft beoordeeld;

- het Comité de resultaten van het onderzoek ANNOUNCE (JGDJ), dat werd uitgevoerd om te voldoen aan de specifieke verplichting om voor de voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen van Lartruvo een gunstige baten/risicoverhouding te bevestigen, heeft onderzocht overeenkomstig artikel 14 bis van Verordening (EG) nr. 726/2004;
- het Comité opmerkte dat geen voordeel van de toevoeging van Lartruvo aan doxorubicine bij de behandeling van patiënten met gevorderd wekedelensarcoom is waargenomen, in vergelijking met doxorubicine alleen;
- het Comité derhalve heeft geconcludeerd dat een therapeutische werking van Lartruvo ontbreekt en dat de baten/risicoverhouding van Lartruvo niet gunstig is,

beveelt het Comité uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen van Lartruvo aan.