

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

Επιστημονικά πορίσματα

Το Yondelis είναι ένα αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν με δύο ενδείξεις:

1. θεραπεία ασθενών με προχωρημένο *σάρκωμα μαλακών μορίων*, μετά από αστοχία θεραπείας με ανθρακυκλίνες και ιφοσφαμίδη ή σε περίπτωση που δεν ενδείκνυται η λήψη των εν λόγω παραγόντων
2. σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη (PLD), το Yondelis ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα *καρκίνο των ωοθηκών*.

Μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ για την ένδειξη του καρκίνου των ωοθηκών ξεκίνησε η διενέργεια της δοκιμής OVC-3006. Επρόκειτο για τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τραβεκτεδίνης σε συνδυασμό με PLD για ασθενείς με προχωρημένο, υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών που είχαν λάβει δύο προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, σε αντιπαραβολή με μονοθεραπεία με PLD, καθώς και της συνολικής επιβίωσης ως πρωτεύοντος τελικού σημείου.

Κατόπιν της επανεξέτασης των αποτελεσμάτων μιας δεύτερης ενδιάμεσης ανάλυσης ανωφέλειας, η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) εισηγήθηκε τη διακοπή της μελέτης λόγω έλλειψης υπεροχής της επιβίωσης στο σκέλος θεραπείας με τραβεκτεδίνη σε συνδυασμό με PLD έναντι του σκέλους μονοθεραπείας με PLD. Στη μελέτη δεν επιτεύχθηκε ούτε το πρωτεύον τελικό σημείο «συνολική επιβίωση» ούτε το δευτερεύον τελικό σημείο «επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου».

Ως εκ τούτου, στις 21 Φεβρουαρίου 2020, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να αξιολογήσει τη μελέτη 3006 και την επίπτωσή της στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Yondelis, καθώς επίσης και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η σχετική άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Η άδεια κυκλοφορίας για το Yondelis εκδόθηκε αρχικά στις 17 Σεπτεμβρίου 2007 για την ένδειξη του *σαρκώματος μαλακών μορίων*. Η ένδειξη του καρκίνου των ωοθηκών εγκρίθηκε το 2009 κυρίως με βάση τη μελέτη OVA-301, μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας, πολυκεντρική δοκιμή φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τραβεκτεδίνης σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη (PLD) σε 645 ασθενείς με υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών. Η δοκιμή κατέδειξε υπεροχή της θεραπείας με τραβεκτεδίνη σε συνδυασμό με PLD έναντι της μονοθεραπείας με PLD σε ό,τι αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS, πρωτεύον τελικό σημείο): 21% μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου (λόγος κινδύνου (ΛΚ) =0,79, διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 0,65-0,96, $p=0,02$). Επιπροσθέτως, το συνολικό ποσοστό απόκρισης ήταν υψηλότερο για την τραβεκτεδίνη σε συνδυασμό με PLD (27,6% έναντι 18,8% για τη μονοθεραπεία με PLD). Τα αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης αντιστοιχούσαν σε μείωση του κινδύνου θανάτου με ΔΕ 95% της τάξεως του 0,72-1,02, χωρίς όμως στατιστική σημαντικότητα. Βάσει της εν λόγω μελέτης, εγκρίθηκε η ακόλουθη ένδειξη: «Το Yondelis σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη (PLD) ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών».

Το Yondelis σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωμαική δοξορουβικίνη (Yondelis + PLD) ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών. Τη βάση για την εν λόγω έγκριση αποτέλεσε η μελέτη ET743-OVA-301 (μελέτη 301), μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 σε 672 ασθενείς που έλαβαν είτε τραβεκτεδίνη (1,1 mg/m²) και PLD (30 mg/m²) ανά 3 εβδομάδες ή PLD (50 mg/m²) ανά 4 εβδομάδες. Στην εν λόγω μελέτη, οι ασθενείς είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για καρκίνωμα των ωοθηκών (το 80% εξ αυτών είχαν προηγουμένως λάβει ταξάνες), όμως ακολούθησαν μόνο 1 σχήμα χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και παρουσίασαν είτε υποτροπή είτε εξέλιξη της νόσου μετά από περισσότερους από 6 μήνες

από την έναρξη (πρώτη δόση) της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα για τον καρκίνο των ωοθηκών. Στη μελέτη μετείχαν ασθενείς με ανθεκτική στην πλατίνα νόσο (διάστημα αποχής από πλατίνα μετά το τέλος θεραπείας με βάση την πλατίνα μικρότερο από 6 μήνες) και ασθενείς με ευαίσθητη στην πλατίνα νόσο (διάστημα αποχής από την πλατίνα μετά το τέλος θεραπείας με βάση την πλατίνα ≥ 6 μήνες) που δεν αναμενόταν να επωφεληθούν ή δεν ήταν επιλέξιμες ή πρόθυμες να υποβληθούν σε επαναληπτική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η «επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου» και οι ασθενείς ταξινομήθηκαν βάσει ευαισθησίας ή ανθεκτικότητας της νόσου στην πλατίνα.

Στη συνέχεια, η Janssen διενέργησε τη μελέτη ET743-OVC-3006 (μελέτη 3006). Για τη μελέτη 3006 η Janssen δεν ζήτησε επιστημονικές συμβουλές από την ΕΕ. Η εν λόγω μελέτη ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτής ετικέτας, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 σχεδιασμένη να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της θεραπείας με τραβεκτεδίνη+PLD ως χημειοθεραπείας τρίτης γραμμής σε υποκείμενα με προχωρημένο υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου ή καρκίνο των σαλπίνγων. *Οι συμμετέχουσες στη μελέτη έπρεπε να παρουσιάζουν ευαισθησία στην πλατίνα (διάστημα αποχής από πλατίνα ≥ 6 μήνες) μετά το πρώτο τους θεραπευτικό σχήμα που περιείχε πλατίνα και πλήρη ή μερική ανταπόκριση σε δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (χωρίς περιορισμούς ως προς το διάστημα αποχής από πλατίνα).* *Ως εκ τούτου, οι συγκεκριμένες ασθενείς μπορούσαν είτε να είναι ευαίσθητες στην πλατίνα (διάστημα αποχής από πλατίνα ≥ 6 μήνες) ή ανθεκτικές στην πλατίνα (διάστημα αποχής από πλατίνα < 6 μήνες) μετά τη λήψη δεύτερου θεραπευτικού σχήματος που περιείχε πλατίνα.* Οι γυναίκες κατανεμήθηκαν τυχαία σε αναλογία 1:1 στο σκέλος θεραπείας με Yondelis + PLD ή μονοθεραπείας με PLD κατόπιν τυχαιοποίησης διαστρωματωμένης βάσει βαθμολογίας κατά ECOG (0 έναντι 1), διαστήματος αποχής από πλατίνα μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (6 έως 12 μήνες, >12 έως 24 μήνες, >24 μήνες), κατάστασης γεννητικών κυττάρων BRCA1/2 (μετάλλαξη έναντι μη μετάλλαξης), και προηγούμενης λήψης PLD (ναι έναντι όχι). Βασικός στόχος της μελέτης ήταν να συγκρίνει τη συνολική επιβίωση μετά από θεραπεία με Yondelis + PLD έναντι της μονοθεραπείας με PLD. Οι δευτερεύοντες στόχοι ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, το αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης, η φαρμακοκινητική και η ασφάλεια. Μια μη δεσμευτική ενδιάμεση ανάλυση ανωφέλειας για τη συνολική επιβίωση διενεργήθηκε μετά από 170 συμβάματα που αντιστοιχούσαν σε ποσοστό 33% του προκαθορισμένου αριθμού συμβαμάτων που απαιτείται για την τελική ανάλυση (514 συμβάματα). Κατόπιν εξέτασης των δεδομένων στο πλαίσιο της εν λόγω πρώτης ενδιάμεσης ανάλυσης, η IDMC ζήτησε τη διενέργεια επιπρόσθετης ανάλυσης ανωφέλειας σε ποσοστό 45% των συμβαμάτων (232 συμβάματα), η οποία δεν είχε προγραμματιστεί βάσει του πρωτοκόλλου. Κατέδειξε $\Delta K=0,96$ για τη συνολική επιβίωση, η οποία τιμή υπερέβη το όριο του 0,93 που είχε οριστεί για την ανωφέλεια της μελέτης προκειμένου να καταδειχθεί ότι η θεραπεία με Yondelis + PLD βελτιώνει τη συνολική επιβίωση συγκριτικά με τη μονοθεραπεία με PLD. Στη συνέχεια, η μελέτη διακόπηκε όταν η IDMC εισηγήθηκε τη διακοπή της δοκιμής για 2 βασικούς λόγους: α) την ανωφέλεια της πρωτεύουσας ανάλυσης (συνολική επιβίωση) και β) τον υπερβολικό κίνδυνο που προέκυπτε λόγω της άνησης εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών εις βάρος του σκέλους του πειραματικού θεραπευτικού σχήματος.

Τα δεδομένα που προέκυψαν δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επαλήθευση της στατιστικής υπόθεσης που σχετίζεται με την υπόθεση στο πρωτόκολλο της μελέτης (ήτοι η θεραπεία με Yondelis + PLD θα βελτιώσει τη συνολική επιβίωση έναντι της μονοθεραπείας με PLD στη θεραπεία υποκειμένων με προχωρημένο ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου ή καρκίνο των σαλπίνγων που έχουν ήδη λάβει 2 γραμμές χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα). Επίσης, τα δεδομένα που προέκυψαν θεωρείται ότι δεν διαθέτουν την αποδεικτική ισχύ και την ένταση που θα διέθεταν αν η μελέτη είχε ολοκληρωθεί σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Επιπροσθέτως, οι διαφορές μεταξύ των δύο δοκιμών (μελέτη 301 και μελέτη 3006) δεν επιτρέπουν τη διενέργεια κατάλληλης σύγκρισης των πληθυσμών και των πορισμάτων. Η βασική διαφορά έγκειται

στον αριθμό των προηγούμενων γραμμών θεραπείας. Στη μελέτη 301 μετείχαν ασθενείς οι οποίες είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε μία γραμμή χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, ενώ στη μελέτη 3006 μετείχαν ασθενείς οι οποίες δεν ανταποκρίθηκαν σε δεύτερη γραμμή χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα). Επιπροσθέτως, μια *post hoc* ανάλυση κατέδειξε ότι το 42% των υποκειμένων που μετείχαν στη μελέτη 3006 παρουσίαζαν ανθεκτικότητα στην πλατίνα (διάστημα αποχής από πλατίνα < 6 μήνες) μετά το πρώτο τους θεραπευτικό σχήμα που περιείχε πλατίνα, το δε Yondelis έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας μόνο για ασθενείς με νόσο ευαίσθητη στην πλατίνα.

Αναφορικά με τα πορίσματα για τα πρωτεύοντα τελικά σημεία, η μελέτη 301 κατέδειξε διαφορά στη μέση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου που κυμαινόταν στον 1,5 μήνα για τη θεραπεία με Yondelis+PLD, η δε μελέτη 3006 ανέχενε διαφορά στη μέση συνολική επιβίωση της τάξεως των 4,5 μηνών.

Ο ΚΑΚ ισχυρίστηκε ότι οι *post hoc* αναλύσεις της μελέτης 3006 κατέδειξαν τάση βελτίωσης της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου σε συνδυασμό με σημαντική βελτίωση στο αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης μεταξύ της υποομάδας ασθενών που παρουσίαζαν ευαισθησία στην πλατίνα μετά την τελευταία γραμμή χημειοθεραπείας με πλατίνα στην οποία είχαν υποβληθεί. Ωστόσο, όπως ήδη αναφέρθηκε, στην εν λόγω μελέτη δεν επιτεύχθηκε ο βασικός στόχος, ήτοι η αξιολόγηση του Yondelis βάσει της παραδοχής ότι η θεραπεία με Yondelis + PLD βελτιώνει τη συνολική επιβίωση έναντι της μονοθεραπείας με PLD. Μόνο εάν η μελέτη 3006 είχε ολοκληρωθεί σύμφωνα με το πρόγραμμα και τα πορίσματα ήταν θετικά σε ό,τι αφορά τη συνολική επιβίωση, η υποβληθείσα *ad hoc* σύγκριση των μελετών 301 και 3006 (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται στο παρόν) θα είχε ληφθεί ενδεχομένως υπόψη για την *post hoc* καθορισθείσα υποομάδα ασθενών στη μελέτη 3006 με νόσο ευαίσθητη στην πλατίνα μετά την τελευταία γραμμή θεραπείας με πλατίνα στην οποία είχαν υποβληθεί. Ωστόσο, οι περιορισμοί που ισχύουν για συγκρίσεις διαφορετικών πληθυσμών ασθενών μεταξύ δοκιμών θα ήγειραν σοβαρές ανησυχίες.

Μολονότι ως παράγοντες διαστρωμάτωσης χρησιμοποιήθηκαν οι δείκτες BRCA και το διάστημα αποχής από πλατίνα, η συνολική επιβίωση και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ως συνάρτηση της κατάστασης BRCA ή του διαστήματος αποχής από πλατίνα χρησίμευσαν ως διερευνητικά τελικά σημεία και δεν διορθώθηκαν ως προς την πολλαπλότητα. Ως συνέπεια των μεθοδολογικών ελλείψεων, τα αποτελέσματα για τα συγκεκριμένα τελικά σημεία και τις υποομάδες που καθορίστηκαν με βάση τους εν λόγω παράγοντες είναι πολύ πιθανόν να είναι πλασματικά σε ό,τι αφορά το μέγεθος και την τάση τους και δεν μπορούν να ληφθούν υπόψη για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με ρυθμιστικά ζητήματα.

Υπό το πρίσμα των προαναφερθέντων, τα δεδομένα της μελέτης 3006 δεν καθιστούν εφικτή την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τη δράση της θεραπείας με Yondelis + PLD στον ευαίσθητο στην πλατίνα τρίτης γραμμής καρκίνο των ωοθηκών.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας στη μελέτη 3006 ως προς τον αριθμό, τη βαρύτητα και τη σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών. Περίπου το 85% των ασθενών στο σκέλος της θεραπείας με Yondelis + PLD εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 έναντι 63,8% στο σκέλος μαρτύρων. Η μεγαλύτερη διαφορά διαπιστώνεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4, ήτοι 44,1% έναντι 10,3%. Εξετάζοντας τις κατηγορίες οργανικού συστήματος διαπιστώνεται σαφής διαφορά στην κατηγορία «Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος», 56,6% έναντι 27,7%, και «Παρακλινικές εξετάσεις» (ουδετεροπενία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία, κ.λπ.) 51,7% έναντι 10,6%. Ωστόσο, διαπιστώθηκαν σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4 στην κατηγορία διαταραχών του δέρματος και του υποδόριου ιστού στο σκέλος θεραπείας με Yondelis + PLD έναντι του σκέλους μονοθεραπείας με δοξορουβικίνη, ήτοι 3,8% έναντι 14,5%, γεγονός το οποίο εγείρει ερωτήματα, δεδομένου ότι στη μελέτη 3006 χορηγείται τραβεκτεδίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία στη δοξορουβικίνη.

Στην κατηγορία «Θάνατος εντός 60 ημερών από την έναρξη της χορήγησης του υπό μελέτη φαρμάκου» και στην κατηγορία «Θάνατος εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση» σημειώθηκαν

ελαφρώς περισσότεροι θάνατοι στο σκέλος θεραπείας με Yondelis + PLD. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκάλεσαν θάνατο ήταν 10 (3,5%) έναντι 5 (1,8%) υπέρ του σκέλους μονοθεραπείας με δοξορουβικίνη.

Το ποσοστό των ασθενών στο σκέλος θεραπείας Yondelis + PLD που διέκοψαν τη θεραπεία ήταν μεγαλύτερο συγκριτικά με το σκέλος μαρτύρων και, όπως αναμενόταν, κρίθηκε απαραίτητη η μείωση της δόσης για το ήμισυ των ασθενών στο σκέλος θεραπείας Yondelis + PLD έναντι του ενός τρίτου των ασθενών στο σκέλος μαρτύρων.

Συνολικά, ο αριθμός των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν σημαντικά υψηλότερος (41,3% στο σκέλος συνδυασμού έναντι 20,6% στο σκέλος θεραπείας με PLD), διαπιστώθηκε δε σημαντική διαφορά στο συνολικό ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3-4 (85% στο σκέλος συνδυασμού έναντι 63,8% στο σκέλος μαρτύρων). Η διαπίστωση αυτή είναι αναμενόμενη κατά τη σύγκριση μεταξύ θεραπείας συνδυασμού και μονοθεραπείας σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει αρκετές γραμμές θεραπείας.

Η CHMP επισήμανε και έκανε δεκτό το υπ' αριθμόν *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* αίτημα της PRAC να υποβάλει ο ΚΑΚ τροποποίηση για την επικαιροποίηση της παραγράφου 4.8 της ΠΧΠ με δεδομένα που θα συγκεντρώσει από τις κλινικές μελέτες φάσης 3 για τον καρκίνο των ωοθηκών.

Το Yondelis έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε συνδυασμό με PLD βάσει δοκιμής με αποτελέσματα που τεκμηριώνουν τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου για ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών (μελέτη 301). Η νέα μελέτη 3006 απέτυχε να τεκμηριώσει τη στατιστική υπόθεση ότι η συνολική επιβίωση στη θεραπεία με Yondelis + PLD είναι ίδια με τη θεραπεία με PLD. Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματα της μελέτης 3006 δεν παρέχουν την απαραίτητη κλινικά αποδεκτή αποδεικτική ένταση και ισχύ για την εξαγωγή του συμπεράσματος ότι δεν υφίσταται κλινικά σημαντική θετική επίδραση της θεραπείας με Yondelis + PLD ως προς τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στον ευαίσθητο στην πλατίνα τρίτης γραμμής καρκίνο των ωοθηκών.

Κατά συνέπεια, η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου που καταδείχθηκε για την ένδειξη του καρκίνου των ωοθηκών βάσει της άρτια διενεργηθείσας δοκιμής 301 φάσης III, η οποία κατέδειξε θετική δράση της θεραπείας με Yondelis + PLD σε ό,τι αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών παραμένει αμετάβλητη.

Επιπροσθέτως, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας του υπό μελέτη φαρμακευτικού προϊόντος έτσι ώστε η παράγραφος 5.1 της ΠΧΠ να αντικατοπτρίζει τα αποτελέσματα της μελέτης 3006.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Yondelis.
- Η επιτροπή εξέτασε την έκθεση της κλινικής μελέτης ET743-OVC-3006, μιας τυχαιοποιημένης, ανοικτής ετικέτας, πολυκεντρικής μελέτης φάσης 3 που σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τραβεκτεδίνης σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη ως χημειοθεραπείας τρίτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου ή καρκίνο των σαλπίγγων.
- Η επιτροπή επισήμανε ότι κατόπιν μιας πρώτης μη προγραμματισμένης ενδιάμεσης ανάλυσης ανωφέλειας, η Ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (IDMC) αιτήθηκε για τη

μελέτη 3006 τη διενέργεια επιπρόσθετης ανάλυσης ανωφέλειας σε ποσοστό 45% των συμβαμάτων (232 συμβάματα). Η εν λόγω ανάλυση, η οποία δεν είχε προγραμματιστεί βάσει του πρωτοκόλλου, οδήγησε στην έκδοση σύστασης από την IDMC για διακοπή της δοκιμής λόγω ανωφέλης διερεύνησης του πρωτεύοντος τελικού σημείου (συνολική επιβίωση) και υπερβολικού κινδύνου βάσει της άνισης εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών εις βάρος του πειραματικού σκέλους. Κατόπιν τούτου, ο υποστηρικτής τερμάτισε πρόωρα τη μελέτη 3006.

- Η επιτροπή επισήμανε επίσης ότι υφίστανται διαφορές μεταξύ των μελετών 3006 και 301 (βασική μελέτη για την έγκριση της ένδειξης του καρκίνου των ωοθηκών) σε ό,τι αφορά τον αριθμό προηγούμενων γραμμών θεραπείας, την κατάσταση της ευαισθησίας στην πλατίνα και το πρωτεύον τελικό σημείο, οι οποίες δεν επιτρέπουν μια ορθή σύγκριση πληθυσμών και πορισμάτων. Οι εν λόγω διαφορές μεταξύ των μελετών παρακωλύουν την ορθή σύγκριση πληθυσμών και πορισμάτων.
- Συνολικά, η επιτροπή έκρινε ότι τα δεδομένα από την μελέτη 3006 που τερματίστηκε πρόωρα δεν διασφαλίζουν την κλινικά αποδεκτή αποδεικτική ένταση και ισχύ για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με την απουσία θετικών επιδράσεων σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα τρίτης γραμμής καρκίνο των ωοθηκών.
- Η επιτροπή επισήμανε ότι, συνολικά, στη μελέτη 3006 η εικόνα ασφάλειας της θεραπείας με Yondelis + PLD φαίνεται να συνάδει με τη γνωστή εικόνα ασφάλειας του εν λόγω συνδυασμού. Μολονότι οι ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με Yondelis + PLD της μελέτης εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος της PLD, το φαινόμενο αυτό είναι αναμενόμενο κατά τη σύγκριση της θεραπείας συνδυασμού με μονοθεραπεία.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η θετική σχέση οφέλους-κινδύνου του Yondelis στην ένδειξη του καρκίνου των ωοθηκών, η οποία τεκμηριώθηκε βάσει της άρτια διενεργηθείσας δοκιμής 301 φάσης III που κατέδειξε θετική δράση του Yondelis σε συνδυασμό με πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη σε ό,τι αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνα υποτροπιάζοντα καρκίνο των ωοθηκών, παραμένει αμετάβλητη.
- Η επιτροπή εισηγήθηκε ότι η μελέτη 3006 πρέπει να αντικατοπτρίζεται στην παράγραφο 5.1 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Ως εκ τούτου, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Yondelis παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.