

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Научни заключения

Yondelis е противораков лекарствен продукт с две показания:

1. лечение на пациенти с напреднал *сарком на меките тъкани* след неуспех на антрациклини и ифосфамид или при които приемът на тези агенти не е подходящ;
2. в комбинация с пегилиран липозомен доксорубин (PLD) Yondelis е показан за лечение на пациентки с рецидивирал *рак на яйчниците*, чувствителен към платина.

След като показанието при рак на яйчниците е разрешено в ЕС, е започнато изпитване OVC-3006. То е рандомизирано, открито, многоцентрово изследване от фаза 3, оценяващо ефикасността и безопасността на трабектедин в комбинация с PLD при пациентки с напреднал, рецидивирал рак на яйчниците, които са преминали две предишни линии на химиотерапия на базата на платина в сравнение с PLD, прилаган самостоятелно, и с обща преживяемост (OS) като първична крайна точка.

След преглед на резултатите от втория междинен анализ за безполезността Комитетът за мониторинг на независимите данни препоръчва прекъсване на изследването поради липса на превъзходство на преживяемостта в групата на трабектедин в комбинация с рамото на PLD спрямо рамото, което приема PLD самостоятелно. Изследването не успява да постигне нито първична крайна точка на OS, нито вторичната крайна точка на преживяемостта без прогресиране на заболяването (PFS).

На 21 февруари 2020 г. Европейската комисия започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от CHMP да оцени изследване 3006 и неговото въздействие върху съотношението полза/риск на Yondelis, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, променени, временно спрени или оттеглени.

Цялостно обобщение на научната оценка

Разрешението за употреба на Yondelis е издадено за първи път на 17 септември 2007 г. за показанието сарком на меките тъкани. Показанието за рак на яйчниците е разрешено през 2009 г. въз основа главно на изследване OVA-301, рандомизирано, открито, многоцентрово изпитване от фаза 3 за оценка на ефикасността и безопасността на трабектедин в комбинация с пегилиран липозомен доксорубин (PLD) при 645 пациентки с рецидивирал рак на яйчниците. Изпитването показва превъзходство на трабектедин с PLD в сравнение с PLD, прилаган самостоятелно, по отношение на преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS, първична крайна точка): 21 % намаляване на риска от прогресия на заболяването (HR=0,79, CI: 0,65-0,96; p=0,02)-. Също така общите проценти на отговор са по-високи при прием на трабектедин в комбинация с PLD (27,6 % срещу 18,8 % при PLD, прилаган самостоятелно). Резултатите за общата преживяемост са съвместими с намаляване на риска от смърт с 95 % CI 0,72—1,02, но не са сигнификантни. Въз основа на това изследване е одобрено следното показание: „В комбинация с пегилиран липозомен доксорубин (PLD) Yondelis е показан за лечение на пациентки с рецидивирал рак на яйчниците, чувствителен към платина“.

В комбинация с пегилиран липозомен доксорубин (Yondelis + PLD) Yondelis е показан за лечение на пациентки с рецидивирал рак на яйчниците, чувствителен към платина. Основата на това одобрение е изследване ET743-OVA-301 (изследване 301), рандомизирано изследване от фаза 3 при 672 пациентки, които приемат или трабектедин ($1,1 \text{ mg/m}^2$) и PLD (30 mg/m^2) на всеки 3 седмици, или PLD (50 mg/m^2) на всеки 4 седмици. В това изследване пациентките са лекувани преди това за карцином на яйчниците (80 % са получавали таксани), но са имали само 1 химиотерапевтична схема на базата на платина и са претърпели рецидив или прогресия след повече от 6 месеца от началото (първата доза) на химиотерапия на базата на платина за рак на яйчниците. Изследването включва пациентки с резистентно на платина заболяване (интервал без платина от края на лечението с платина, по-малък от 6 месеца) и пациентки със заболяване,

чувствително към платина (интервал без платина от края на лечението с платина ≥ 6 месеца), от които не се е очаквало да имат полза или които не са били подходящи или не са били склонни да получат повторно лечение с химиотерапия на базата на платина. Първичната крайна точка е PFS и пациентките са групирани въз основа на чувствителност към платина спрямо резистентност към платина.

Впоследствие Janssen провежда изследване ET743-OVC-3006 (изследване 3006). За изследване 3006 не са потърсени научни консултации в ЕС. Това изследване е рандомизирано, открито, многоцентрово изследване от фаза 3, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на трабектедин + PLD като химиотерапия от трета линия при пациенти с напреднал рецидивирал епителен рак на яйчниците, първичен перитонеален рак или рак на фалопиевите тръби. *Изисква се участниците в изследването да бъдат чувствителни към платина (PFI ≥ 6 месеца) след първия си режим, съдържащ платина, и да имат пълно или частично повлияване от химиотерапия на базата на платина (без ограничения в PFI), което означава, че тези пациенти могат да бъдат или чувствителни към платина (PFI ≥ 6 месеца), или резистентни на платина (PFI < 6 месеца) след тяхната втора схема, съдържаща платина.* Жените са разпределени на случаен принцип 1:1 на Yondelis + PLD или на PLD, прилаган самостоятелно с рандомизация, стратифицирана по ECOG PS (0 срещу 1), PFI след първа линия на химиотерапия на базата на платина (6 до 12 месеца, > 12 до 24 месеца, > 24 месеца), BRCA1/2 статус на зародишна линия (мутация в сравнение с липса на мутация) и предишна употреба на PLD (наличие на мутация срещу липса на мутация). Основната цел на изследването е да се сравни OS след лечение с Yondelis + PLD спрямо PLD, прилаган самостоятелно. Вторичните цели са PFS, ORR, фармакокинетичен анализ (ПК) и безопасност. Извършен е един необвързващ междинен анализ на безполезността за OS след 170 събития, еквивалентни на 33 % от предварително определения брой събития, необходими за окончателния анализ (514 събития). След прегледа на данните в първия междинен анализ IDMC изисква допълнителен анализ на безполезността при 45 % от събитията (232 събития); този анализ не е бил планиран в протокола. Лекарството показва HR = 0,96 за OS, което преминава границата от 0,93 за безполезността на изследването, за да покаже, че Yondelis + PLD ще подобри OS в сравнение с PLD, прилаган самостоятелно. Впоследствие изследването беше прекратено, след като IDMC заключи, че препоръчва прекратяване на изпитването по 2 основни причини: а) безполезност на първичния анализ (OS) и б) прекомерен риск, основан на дисбаланс на нежеланите събития, не в полза на експерименталното рамо на режима.

Наблюдаваните данни не могат да се използват за изследване на статистическата хипотеза, свързана с хипотезата в протокола на изследване (т.е. Yondelis + PLD ще подобри OS в сравнение с монотерапия с PLD при лечението на пациенти с чувствителен към платина напреднал рецидивирал епителен рак на яйчниците, първичен перитонеален рак или рак на фалопиевите тръби, които са получили 2 предходни линии на химиотерапия на базата на платина) и се счита, че на наблюдаваните данни липсват силата и нивото на доказателства, ако изследването е извършено, както е планирано.

Освен това разликите между двете изследвания (изследване 301 и изследване 3006) затрудняват правилното сравнение на популациите и резултатите. Основната разлика е по отношение на броя на предишните линии на лечение. В изследване 301 са включени пациентки, лекувани преди това с една линия химиотерапия на базата на платина, а изследване 3006 включва пациенти, които не реагират на втора линия на химиотерапия, включваща платина). Освен това, *post-hoc анализ определя, че 42 % от пациентите, включени в изследване 3006 са резистентни към платина (PFI < 6 месеца) след последният им режим, съдържащ платина, докато Yondelis е одобрен само при пациенти със заболяване, чувствително към платина.*

По отношение на резултатите за първичните крайни точки, изследване 301 установява разлика по отношение на средната PFS от 1,5 месеца с Yondelis + PLD, докато изследване 3006 е проведено с цел откриване на разлика в медианата на OS от 4,5 месеца.

ПРУ твърди, че post-hoc анализите на изследване 3006 показват тенденция към подобряване на PFS в комбинация със значително подобрение в ORR сред подгрупата пациентки, които са чувствителни към платина след последната линия на терапия, съдържаща платина. Както е обсъдено по-горе обаче, изследването не успява да отговори на основната си цел да оцени Yondelis с предположението, че Yondelis + PLD ще подобри OS в сравнение с PLD, прилаган самостоятелно. Само ако изследване 3006 е завършено съгласно планираното и е положително за OS, представеното ad-hoc сравнение на изследвания 301 и 3006 (данни, които не са показани) може да бъде взето предвид за post-hoc определената подгрупа пациенти в изследване 3006 с чувствително към платина заболяване след последната линия на терапия, съдържаща платина; обаче ограниченията на сравненията при изпитвания в различни популации от пациенти все още биха били повод за притеснение.

Въпреки че BRCA и PFI са фактори за стратификация, OS и PFS като функция на BRCA или на PFI са проучвателни крайни точки и не са коригирани по отношение на множествеността. Вследствие на методологичните недостатъци, резултатите за тези крайни точки и в подгрупите, определени от тези фактори, имат много по-голяма вероятност да са тревожни по размер и посока и не могат да се използват за вземане на решения по регулаторни въпроси.

С оглед на гореизложеното данните от изследване 3006 не позволяват да се направи заключение относно ефектите на Yondelis + PLD при чувствителен към платина рак на яйчниците.

По отношение на безопасността, има разлика между двете терапевтични рамена в изследване 3006 по отношение на броя на нежеланите събития, тежестта и сериозността. Приблизително 85 % от пациентите с Yondelis + PLD са изпитали нежелани събития от степен 3—4 в сравнение с 63,8 % в контролното рамо. Най-значителната разлика се наблюдава по отношение на нежеланите събития от степен 4 — 44,1 % спрямо 10,3 %. Когато се разглеждат СОК, се наблюдава ясна разлика при „нарушение на кръвта и лимфната система“ — 56,6 % срещу 27,7 % и „изследвания“ (неутропения, левкопения, тромбоцитопения и др.) — 51,7 % в сравнение с 10,6 %. Въпреки това в рамото с Yondelis + PLD има значително по-малко нежелани събития от степен 3—4 по отношение на нарушения на кожата и подкожната тъкан в сравнение с доксорубицин, 3,8 % спрямо 14,5 %, което е донякъде озадачаващо, тъй като трабектедин се прилага в изследване 3006 като допълнително лечение към доксорубицин.

Имало е малко повече смъртни случаи в рамото с Yondelis + PLD по отношение на „смърт в рамките на 60 дни от започване на изпитваното лекарство“, в рамото с Yondelis + PLD и „смърт в рамките на 30 дни след последната доза“. Нежеланите събития, водещи до смърт, са 10 (3,5 %) срещу 5 (1,8 %) в полза на рамото с доксорубицин като монотерапия.

Пациентите в рамото с Yondelis + PLD прекъсват лечението в много по-висока степен в сравнение с контролното рамо и тъй като очакваното намаляване на дозата трябва да се направи при половината от пациентите в рамото с Yondelis + PLD в сравнение с една трета в контролното рамо.

Като цяло броят на сериозните нежелани събития е значително по-висок (41,3 % в рамото с комбинираното лечение спрямо 20,6 % в рамото с PLD) и е наблюдавана значителна разлика в общата честота на нежеланите събития от степен 3—4 (85 % в рамото с комбинирано лечение спрямо 63,8 % в контролното рамо). Това не е неочаквано при сравняване на комбинирано лечение с монотерапия при пациенти, които вече са получили няколко линии на лечение.

СНМР отбелязва и подкрепя искането на PRAC в *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* ПРУ да подаде заявление за промяна за актуализация на точка 4.8 от КХП със сборни данни от клинични изследвания от фаза 3 на рак на яйчниците.

Yondelis е разрешен в комбинация с PLD въз основа на положително изпитване, показващо благоприятно съотношение полза/риск при пациенти с рецидивирал рак на яйчниците, чувствителен към платина (изследване 301). Новото изследване 3006 не успява да предостави доказателства срещу статистическата хипотеза, че OS е същата при Yondelis + PLD и PLD. В допълнение резултатите от изследване 3006 не осигуряват също ниво и сила на клиничните доказателства, които биха позволили да се заключи, че не са налице клинично значими благоприятни ефекти на Yondelis + PLD по отношение на OS и PFS при трета линия чувствителен към платина рак на яйчниците.

Положителното съотношение полза/риск, установено за показанието рак на яйчниците въз основа на добре проведеното изпитване 301 от фаза III, показващо благоприятни ефекти на Yondelis + PLD по отношение на PFS при пациенти с рецидивирал карцином на яйчниците, чувствителен към платина, поради това остава непроменено.

Освен това СНМР препоръчва изменение на разрешението за употреба на този продукт, така че точка 5.1 от КХП да отразява резултатите от изследване 3006.

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че

- Комитетът разгледа процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Yondelis.
- Комитетът прегледа доклада от клиничното изследване за изследването ET743-OVC-3006, рандомизирано, отворено, многоцентрово изследване от фаза 3, предназначено да оценява ефикасността и безопасността на трабектедин в комбинация с пегилиран липозомален доксорубицин като химиотерапия от трета линия при пациенти с напреднал рецидивирал епителен рак на яйчниците, първичен перитонеален рак или рак на фалопиевите тръби.
- Комитетът отбелязва, че вследствие на първия непланиран анализ на средната преживяемост, Комитетът за мониторинг на независимите данни (IDMC) за изследване 3006 изисква допълнителен анализ на безполезността при 45 % от събитията (232 събития). Този анализ, който не е планиран в протокола, води до препоръка на IDMC за прекъсване на изпитването за безполезност на първичната крайна точка (OS) и прекомерен риск въз основа на дисбаланс на нежеланите събития, който не е в полза на експерименталното рамо, след което възложителят преждевременно е прекратил изследване 3006.
- Комитетът допълнително отбелязва, че има разлики между изследване 3006 и изследване 301 (основно изследване за разрешаването на показанието за рак на яйчниците) по отношение на броя на предходните линии на лечение, статуса на чувствителност на платина и първичната крайна точка, която затруднява подходящо сравнение на популациите и резултатите. Тези разлики между изследванията възпрепятстват подходящото сравнение на популациите и резултатите.
- Като цяло Комитетът счита, че данните от преждевременно прекратеното изследване 3006 не осигуряват необходимото ниво и сила на клиничните доказателства, за да се направи заключение относно липсата на благоприятни ефекти при пациенти с чувствителен към платина рак на яйчниците.

- Комитетът отбелязва, че като цяло в изследване 3006 профилът на безопасност на Yondelis + PLD изглежда съответства на известния профил на безопасност за тази комбинация. Въпреки че пациентите в рамото на Yondelis + PLD от изследването показват повече нежелани събития от тези в рамото с PLD, това не е неочаквано, когато се сравнява комбинирано лечение с монотерапия.
- Поради това Комитетът стигна до заключението, че положителното съотношение полза/риск на Yondelis при показание за рак на яйчниците, което е установено въз основа на добре проведеното изследване 301 от фаза III, показващо благоприятни ефекти на Yondelis в комбинация с пегилиран липозомен доксорубицин по отношение на преживяемост без прогресиране на заболяването (PFS) при пациентки с рецидивирал карцином на яйчниците, чувствителен към платина, остава непроменено.
- Комитетът препоръчва изследване 3006 да бъде отразено в точка 5.1 на кратката характеристика на продукта.

В резултат на това Комитетът стигна до заключението, че съотношението полза/риск на Yondelis остава благоприятно при промяна на договорените изменения на информацията за продукта.