

PRILOG IV.
ZNANSTVENI ZAKLJUČCI

Znanstveni zaključci

Yondelis je lijek protiv raka koji ima dvije indikacije:

1. liječenje bolesnika s uznapredovalim *sarkomom mekog tkiva* nakon neuspješnog liječenja antraciklinima i ifosfamidom ili bolesnika koji ne mogu primati te lijekove;
2. u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) Yondelis je indiciran za liječenje bolesnica s relapsom *raka jajnika* koji je osjetljiv na platinu.

Nakon odobravanja indikacije za rak jajnika u EU-u započelo je ispitivanje OVC-3006. Riječ je o randomiziranom, otvorenom i multicentričnom ispitivanju 3. faze u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost trabektedina u kombinaciji s PLD-om u bolesnica s uznapredovalim relapsom raka jajnika koje su primile dvije prethodne linije liječenja kemoterapijom na osnovi platine u usporedbi s liječenjem PLD-om kao monoterapijom i s ukupnim preživljenjem (OS) kao primarnim ishodom.

Nakon pregleda rezultata druge privremene analize beskorisnosti, Neovisni odbor za praćenje podataka preporučio je prekid ispitivanja zbog nedostatka superiornosti u pogledu preživljenja u skupini koja je primala trabektedin u kombinaciji s PLD-om u odnosu na skupinu koja je primala PLD kao monoterapiju. U ispitivanju nije postignut primarni ishod, odnosno OS, kao ni sekundarni ishod, odnosno preživljenje bez progresije bolesti (PFS).

Stoga je 21. veljače 2020. Europska komisija pokrenula postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je od CHMP-a zatražila procjenu ispitivanja 3006 i njegova utjecaja na omjer koristi i rizika lijeka Yondelis i davanje preporuke o tome treba li odgovarajuće odobrenje za stavljanje lijeka u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili povući.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Yondelis izdano je 17. rujna 2007. za indikaciju sarkoma mekog tkiva. Indikacija raka jajnika odobrena je 2009. ponajprije na temelju ispitivanja OVA-301, randomiziranog, otvorenog i multicentričnog ispitivanja 3. faze u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost trabektedina u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) u 645 bolesnica s relapsom raka jajnika. Ispitivanje je pokazalo superiornost trabektedina u kombinaciji s PLD-om u usporedbi s PLD-om kao monoterapijom u pogledu preživljenja bez progresije bolesti (PFS, primarni ishod): 21 % smanjenja rizika od progresije bolesti (HR=0,79, CI: 0,65-0,96, p=0,02)-. Osim toga, stopa ukupnog odgovora bila je viša za trabektedin u kombinaciji s PLD-om (27,6 % naspram 18,8 % za PLD kao monoterapiju). Rezultati za ukupno preživljenje bili su u skladu sa smanjenjem rizika od smrti s 95 % CI (0,72-1,02) no ne značajno. Na temelju tog ispitivanja odobrena je sljedeća indikacija: „Yondelis u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) indiciran je za liječenje bolesnica s relapsom raka jajnika koji je osjetljiv na platinu.”

Yondelis u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (Yondelis + PLD) indiciran je za liječenje bolesnica s relapsom raka jajnika koji je osjetljiv na platinu. Odobrenje se temeljilo na ispitivanju ET743-OVA-301 (ispitivanje 301), randomiziranom ispitivanju 3. faze u kojem su sudjelovale 672 bolesnice koje su primale trabektedin ($1,1 \text{ mg/m}^2$) i PLD (30 mg/m^2) svaka tri tjedna ili PLD (50 mg/m^2) svaka četiri tjedna. U tom su ispitivanju bolesnice prethodno liječene lijekovima protiv raka jajnika (njih 80 % prethodno je primalo taksane), ali su podvrgnute samo jednom režimu kemoterapije na osnovi platine i doživjele povrat ili progresiju nakon više od 6 mjeseci od početka (prve doze) kemoterapije na osnovi platine za liječenje raka jajnika. Ispitivanje je obuhvaćalo bolesnice s bolešću otpornom na platinu (interval bez uporabe platine od završetka liječenja platinom kraći od 6 mjeseci) i bolesnice s bolešću osjetljivom na platinu (interval bez uporabe platine od završetka liječenja platinom ≥ 6 mjeseci) za koje se nije očekivalo da će imati koristi od kemoterapije na osnovi platine ili čije stanje nije bilo primjereno za kemoterapiju na osnovi platine ili koje nisu

željele primati tu vrstu kemoterapije. Primarni ishod bio je PFS, a bolesnice su stratificirane na temelju osjetljivosti odnosno otpornosti na platinu.

Nakon toga, tvrtka Janssen provela je ispitivanje ET743-OVC-3006 (ispitivanje 3006). Za ispitivanje 3006 nije zatražen znanstveni savjet EU-a. Riječ je o randomiziranom, otvorenom i multicentričnom ispitivanju 3. faze u kojem su se ocjenjivale djelotvornost i sigurnost trabektedina u kombinaciji s PLD-om kao treća linija liječenja kemoterapijom u ispitanica s uznapredovalim relapsom epitelnog raka jajnika, uglavnom peritoneuma, ili raka jajovoda. *Ispitanice su morale biti osjetljive na platinu (PFI \geq 6 mjeseci) nakon prvog režima koji sadržava platinu te imati potpun ili djelomičan odgovor na drugu liniju kemoterapije na osnovi platine (bez ograničenja PFI-ja), što znači da su te bolesnice mogle biti ili osjetljive na platinu (PFI \geq 6 mjeseci) ili otporne na platinu (PFI $<$ 6 mjeseci) nakon drugog režima koji sadržava platinu.* Žene su nasumično podijeljene u omjeru 1:1 u skupinu koja prima Yondelis + PLD ili skupinu koja prima PLD kao monoterapiju, a randomizacija je bila stratificirana u skladu s funkcionalnim statusom ECOG (0 naspram 1), PFI-jem nakon prve linije kemoterapije na osnovi platine (od 6 do 12 mjeseci, >12 do 24 mjeseca, >24 mjeseca), statusom zametnih stanica BRCA1/2 (mutacija je prisutna naspram mutacija nije prisutna) te prethodnim uzimanjem PLD-a (da naspram ne). Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti OS nakon liječenja lijekom Yondelis u kombinaciji s PLD-om naspram liječenja PLD-om kao monoterapijom. Sekundarni ciljevi bili su PFS, stopa ukupnog odgovora, farmakokinetika i sigurnost. Jedna neobvezujuća privremena analiza beskorisnosti za OS provedena je nakon 170 događaja koji čine 33 % unaprijed utvrđenog broja događaja koji se zahtijeva za konačnu analizu (514 događaja). Nakon pregleda podataka u okviru te prve privremene analize, Neovisni odbor za praćenje podataka zatražio je dodatnu analizu beskorisnosti kad dođe do 45 % događaja (232 događaja). Ta analiza nije bila planirana u protokolu. Rezultat je bio HR=0,96 za OS, čime je prijedena granica od 0,93 za beskorisnost ispitivanja kako bi se pokazalo da bi lijek Yondelis + PLD poboljšao OS u usporedbi s PLD-om kao monoterapijom. Ispitivanje je prekinuto nakon što je Neovisni odbor za praćenje podataka zaključio da će preporučiti prekid ispitivanja iz dva razloga: a) beskorisnost primarne analize (OS) i b) prekomjeran rizik koji proizlazi iz neravnoteže štetnih događaja koja ne ide u korist skupine u eksperimentalnom režimu.

Utvrđeni podaci ne mogu se upotrijebiti za ispitivanje statističke hipoteze u vezi s hipotezom u protokolu ispitivanja (tj. da će Yondelis + PLD poboljšati OS u usporedbi s PLD-om kao monoterapijom u liječenju ispitanica s uznapredovalim relapsom epitelnog raka jajnika, uglavnom peritoneuma, ili raka jajovoda osjetljivim na platinu koje su primile dvije prethodne linije liječenja kemoterapijom na osnovi platine) te se smatra da utvrđeni podaci nemaju snagu i razinu dokaza koje bi se postigle kad bi ispitivanje bilo dovršeno kako je planirano.

Nadalje, razlike između dvaju ispitivanja (ispitivanje 301 i ispitivanje 3006) onemogućuju primjerenu usporedbu populacija i ishoda. Glavna razlika odnosi se na broj prethodnih linija liječenja. Ispitivanje 301 obuhvaćalo je bolesnice koje su prethodno liječene jednom linijom kemoterapije na osnovi platine, dok je ispitivanje 3006 obuhvaćalo bolesnice u kojih je druga linija liječenja kemoterapijom koja sadržava platinu bila neuspješna. Nadalje, *post hoc analizom utvrđeno je da je 42 % ispitanica koje su sudjelovale u ispitivanju 3006 bilo otporno na platinu (PFI $<$ 6 mjeseci) nakon zadnjeg režima koji je sadržavao platinu, dok je lijek Yondelis odobren samo za bolesnike koji imaju bolest osjetljivu na platinu.*

Kad je riječ o rezultatima za primarne ishode, u ispitivanju 301 uočena je razlika u pogledu medijana PFS-a od 1,5 mjeseci za Yondelis + PLD, dok je u ispitivanju 3006 otkrivena razlika u medijanu OS-a od 4,5 mjeseci.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet tvrdio je da je u *post hoc* analizama u okviru ispitivanja 3006 utvrđen trend prema poboljšanom PFS-u u kombinaciji sa značajnim poboljšanjem stope ukupnog odgovora u podskupini bolesnica koje su bile osjetljive na platinu nakon zadnje linije liječenja koje sadržava platinu. Međutim, kao što je prethodno navedeno, nije postignut primarni cilj ispitivanja,

odnosno ocjena lijeka Yondelis u odnosu na pretpostavku da će Yondelis + PLD poboljšati OS u usporedbi s PLD-om kao monoterapijom. Samo da je ispitivanje 3006 bilo dovršeno kako je planirano i da je bilo pozitivno u pogledu OS-a, dostavljena *ad hoc* usporedba ispitivanja 301 i 3006 (podatci nisu prikazani) mogla bi se razmotriti za podskupinu bolesnica s bolešću osjetljivom na platinu nakon zadnje linije liječenja koje sadržava platinu definiranu *post hoc* u ispitivanju 3006. Međutim, ograničenja usporedbi u ispitivanjima u različitim populacijama bolesnica i dalje bi bila znatan problem.

Iako su BRCA i PFI bili čimbenici stratifikacije, OS i PFS kao funkcija statusa BRCA-a ili PFI-ja bili su istraživački ishodi i nisu prilagođeni za višestrukost. Kao posljedica metodoloških nedostataka, mnogo je vjerojatnije da će rezultati za te ishode i u podskupinama koje su definirane tim čimbenicima biti netočni u smislu opsega i smjera te ih se ne može upotrijebiti za donošenje regulatornih odluka.

S obzirom na navedeno, na temelju podataka iz ispitivanja 3006 ne mogu se donijeti zaključci o učinku lijeka Yondelis u kombinaciji s PLD-om u trećoj liniji liječenja raka jajnika osjetljivog na platinu.

Kad je riječ o sigurnosti, u ispitivanju 3006 uočena je razlika između dviju skupina podvrgnutih liječenju u pogledu broja, težine i ozbiljnosti štetnih događaja. Otprilike 85 % bolesnica u skupini Yondelis + PLD imalo je štetne događaje 3. – 4. stupnja u usporedbi sa 63,8 % u kontrolnoj skupini. Najveća razlika uočena je u pogledu štetnih događaja 4. stupnja: 44,1 % naspram 10,3 %. Kad je riječ o klasifikaciji organskih sustava, jasna razlika uočava se u kategoriji „poremećaji krvi i limfnog sustava”: 56,6 % naspram 27,7 % te „pretrage” (neutropenija, leukopenija, trombocitopenija itd.): 51,7 % naspram 10,6 %. Međutim, značajno manje štetnih događaja 3. – 4. stupnja u pogledu poremećaja kože i potkožnog tkiva bilo je u skupini koja je primala Yondelis + PLD u usporedbi sa skupinom koja je primala doksorubicin kao monoterapiju, i to 3,8 % naspram 14,5 %, što je pomalo zbunjujuće jer je u ispitivanju 3006 trabektedin bio dodatno liječenje uz doksorubicin.

Malo više smrti zabilježeno je u skupini koja je primala Yondelis + PLD u pogledu „smrti u roku od 60 dana nakon početka liječenja ispitivanim lijekom” u skupini koja je primala Yondelis + PLD te „smrti u roku od 30 dana nakon zadnje doze”. Broj štetnih događaja koji su doveli do smrti bio je 10 (3,5 %) naspram 5 (1,8 %) u korist skupine koja je primala doksorubicin kao monoterapiju.

Bolesnice iz skupine koja je primala Yondelis + PLD u mnogo su većoj mjeri prekidale liječenje nego bolesnice iz kontrolne skupine, a kao što je očekivano, doze je bilo potrebno smanjivati na pola u skupini koja je primala Yondelis + PLD odnosno na trećinu u kontrolnoj skupini.

Ukupno gledajući, broj ozbiljnih štetnih događaja bio je znatno veći (41,3 % u skupini koja je uzimala kombinaciju lijekova naspram 20,6 % u skupini koja je primala PLD) te je uočena znatna razlika u ukupnoj stopi štetnih događaja 3. – 4. stupnja (85 % u skupini koja je primala kombinaciju lijekova naspram 63,8 % u kontrolnoj skupini). To nije neočekivano kad se uspoređuje kombinirano liječenje i monoterapija u bolesnika koji su već primili nekoliko linija liječenja.

CHMP je primio na znanje i prihvatio zahtjev PRAC-a *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909*, u skladu s kojim nositelj odobrenja za stavljanje u promet treba podnijeti izmjenu kojom se odjeljak 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka ažurira objedinjenim podacima iz 3. faze kliničkih ispitivanja u vezi s rakom jajnika.

Lijek Yondelis odobren je u kombinaciji s PLD-om na temelju pozitivnog ispitivanja s povoljnim omjerom koristi i rizika u bolesnica s relapsom raka jajnika osjetljivog na platinu (ispitivanje 301). U okviru novog ispitivanja 3006 nisu dostavljeni dokazi protiv statističke hipoteze da je OS isti u slučaju kombinacije lijeka Yondelis i PLD-a u odnosu na PLD kao monoterapiju. Osim toga, rezultati ispitivanja 3006 ne pružaju razinu i snagu kliničkih dokaza na temelju kojih bi se moglo zaključiti da ne postoje klinički relevantni povoljni učinci kombinacije lijeka Yondelis i PLD-a u pogledu OS-a i PFS-a u trećoj liniji liječenja raka jajnika osjetljivog na platinu.

Stoga pozitivan omjer koristi i rizika za indicaciju raka jajnika, utvrđen na temelju dobro provedene 3. faze ispitivanja 301 u kojoj su prikazani povoljni učinci lijeka Yondelis u kombinaciji s PLD-om u pogledu PFS-a u bolesnica s relapsom raka jajnika osjetljivog na platinu, ostaje nepromijenjen.

Nadalje, CHMP je preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet ovog lijeka tako da se u odjeljku 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka prikažu rezultati ispitivanja 3006.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Yondelis;
- Odbor je pregledao izvješće o kliničkom ispitivanju ET743-OVC-3006, randomiziranom, otvorenom i multicentričnom ispitivanju 3. faze osmišljenom kako bi se ocijenilo djelotvornost i sigurnost trabektedina u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom kao treća linija liječenja kemoterapijom u bolesnica s uznapredovalim relapsom epitelnog raka jajnika, uglavnom peritoneuma, ili raka jajovoda.
- Odbor je napomenuo da je nakon prve neplanirane privremene analize beskorisnosti Neovisni odbor za praćenje podataka (IDMC) zatražio dodatnu analizu beskorisnosti za ispitivanje 3006 kad dođe do 45 % događaja (232 događaja). Analiza, koja nije bila planirana u protokolu, dovela je do preporuke IDMC-a da se ispitivanje prekine zbog beskorisnosti primarnog ishoda (OS) i prekomjernog rizika na temelju neravnoteže štetnih događaja koja ne ide u prilog eksperimentalnoj skupini, nakon čega je sponzor prijevremeno prekinuo ispitivanje 3006.
- Odbor je nadalje napomenuo da postoje razlike između ispitivanja 3006 i ispitivanja 301 (ključno ispitivanje za odobrenje indicacije raka jajnika) u pogledu broja prethodnih linija liječenja, statusa osjetljivosti na platinu i primarnog ishoda liječenja, što onemogućuje primjerenu usporedbu populacija i ishoda. Te razlike između ispitivanja onemogućuju primjerenu usporedbu populacija i ishoda.
- Ukupno gledajući, Odbor smatra da podatci iz prijevremeno obustavljenog ispitivanja 3006 ne pružaju razinu i snagu kliničkih dokaza koje su potrebne kako bi se donijeli zaključci o nepostojanju povoljnih učinaka u bolesnica s rakom jajnika osjetljivim na platinu u trećoj liniji liječenja.
- Odbor je napomenuo da je u ispitivanju 3006 sigurnosni profil kombinacije lijeka Yondelis i PLD-a općenito u skladu s poznatim sigurnosnim profilom za tu kombinaciju. Bolesnice iz skupine u ispitivanju koja je primala Yondelis + PLD imale su više štetnih događaja nego bolesnice iz skupine koja je primala PLD, no to nije neočekivano kad se uspoređuje liječenje kombinacijom lijekova i liječenje monoterapijom.
- Odbor je stoga zaključio da pozitivan omjer koristi i rizika lijeka Yondelis za indicaciju raka jajnika, utvrđen na temelju dobro provedene 3. faze ispitivanja 301 u kojoj su prikazani povoljni učinci lijeka Yondelis u kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom u pogledu preživljenja bez progresije bolesti (PFS) u bolesnica s relapsom raka jajnika osjetljivog na platinu, ostaje nepromijenjen.
- Odbor je preporučio da se u odjeljku 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka prikažu rezultati ispitivanja 3006.

Posljedično, Odbor je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Yondelis ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene izmjene.