

ANEKS IV
WNIOSKI NAUKOWE

Wnioski naukowe

Yondelis to produkt leczniczy o działaniu przeciwnowotworowym, stosowany w dwóch wskazaniach:

1. leczenie pacjentów z zaawansowanym *mięśakiem tkanek miękkich*, u których leczenie antracyklinami i ifosfamidem się nie powiodło lub którzy nie mogą przyjmować tych środków;
2. leczenie pacjentek z nawrotowym *platynowrażliwym rakiem jajnika*— w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (PLD).

Po zarejestrowaniu wskazania do leczenia raka jajnika w UE rozpoczęto badanie OVC-3006. Było to randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, wieloośrodkowe badanie fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trabektedy w skojarzeniu z PLD u pacjentek z zaawansowanym, nawrotowym rakiem jajnika, które otrzymały wcześniej dwie linie chemioterapii na bazie platyny, w porównaniu z PLD stosowaną samodzielnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS).

Po weryfikacji wyników drugiej analizy pośredniej oceniającej nieskuteczność niezależny komitet ds. monitorowania danych zalecił przerwanie badania ze względu na brak wyższego przeżycia w przypadku grupy trabektedy w skojarzeniu z PLD w porównaniu z grupą PLD w monoterapii. W badaniu nie osiągnięto ani pierwszorzędowego punktu końcowego (OS), ani drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS).

W dniu 21 lutego 2020 r. Komisja Europejska uruchomiła więc procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do CHMP z wnioskiem o ocenę badania 3006 i jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Yondelis, a także o wydanie zalecenia o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu stosownych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Yondelis we wskazaniu do leczenia mięsaka tkanek miękkich wydano 17 września 2007 r. Wskazanie do leczenia raka jajnika zostało zarejestrowane w 2009 r., przede wszystkim na podstawie badania OVA-301 — randomizowanego, prowadzonego metodą otwartej próby, wieloośrodkowego badania fazy III mającego na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabektedy w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną u 645 pacjentek z nawrotowym rakiem jajnika. W badaniu wykazano przewagę trabektedy w skojarzeniu z PLD w porównaniu z samą PLD w zakresie czasu przeżycia bez progresji choroby (pierwszorzędowy punkt końcowy): ograniczenie ryzyka progresji choroby o 21% (HR = 0,79, CI: 0,65–0,96, p = 0,02). Także odsetki odpowiedzi całkowitej były wyższe w przypadku trabektedy w skojarzeniu z PLD (27,6% vs 18,8% w przypadku samej PLD). Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego były porównywalne z ograniczeniem ryzyka zgonu przy 95-procentowym przedziale ufności wynoszącym 0,72–1,02, ale nie były istotne. Na podstawie wyników badania przyznano następujące wskazanie: „produkt leczniczy Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany do leczenia pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika”.

Produkt Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną (Yondelis + PLD) jest wskazany do leczenia pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika. Podstawą przyznania takiego wskazania było badanie ET743-OVA-301 (badanie 301), tj. randomizowane badanie fazy III z udziałem 672 pacjentek, które otrzymywały trabektedy (1,1 mg/m²) oraz PLD (30 mg/m²) co 3 tygodnie albo PLD (50 mg/m²) co 4 tygodnie. Pacjentki w tym badaniu były wcześniej leczone na raka jajnika (80% pacjentek leczono taksanami), ale otrzymały tylko jeden schemat chemioterapii na bazie platyny i doszło u nich do wznowy lub progresji choroby po upływie ponad 6 miesięcy od początku (tj. podania pierwszej dawki) chemioterapii raka jajnika na bazie platyny. W badaniu uczestniczyły pacjentki zarówno z chorobą platynooporną (okres niestosowania chemioterapii

z platyną poniżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia preparatami platyny), jak i z chorobą platynowrażliwą (okres niestosowania chemioterapii z platyną ≥ 6 miesięcy od zakończenia leczenia preparatami platyny), u których nie były oczekiwane korzyści ze stosowania chemioterapii na bazie platyny, które nie kwalifikowały się do takiego leczenia lub które nie chciały go przyjmować. Pierwszorzędownym punktem końcowym był PFS, a stratyfikację pacjentek prowadzono na podstawie platynowrażliwości albo platynooporności choroby.

Następnie firma Janssen przeprowadziła badanie ET743-OVC-3006 (badanie 3006). W tym przypadku nie zwrócono się po europejskie doradztwo naukowe. Było to randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, wielośrodkowe badanie fazy III mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabektedyny + PLD jako chemioterapii trzeciego rzutu u uczestniczek z zaawansowanym, nawrotowym nowotworem nabłonkowym jajnika, pierwotnym nowotworem otrzewnej lub rakiem jajowodu. *W przypadku uczestniczek badania konieczne było występowanie choroby platynowrażliwej (PFI ≥ 6 miesięcy) po zastosowaniu pierwszego schematu leczenia z preparatami platyny i występowanie całkowitej albo częściowej odpowiedzi na chemioterapię drugiego rzutu na bazie platyny (bez ograniczeń w zakresie PFI), co oznacza, że pacjentki te mogą mieć chorobę platynowrażliwą (PFI ≥ 6 miesięcy) albo platynooporną (PFI < 6 miesięcy) po zastosowaniu drugiego schematu leczenia z preparatami platyny.* Kobiety przydzielano losowo w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu Yondelis + PLD albo PLD w monoterapii, a stratyfikację podczas randomizacji prowadzono pod kątem statusu ECOG PS (0 albo 1), PFI po chemioterapii pierwszego rzutu na bazie platyny (6–12 miesięcy, >12–24 miesiące, >24 miesiące), statusu mutacji linii zarodkowej genu BRCA1/2 (występowanie albo brak mutacji) oraz wcześniejszego stosowania PLD (tak albo nie). Głównym celem badania było porównanie OS po leczeniu produktem Yondelis + PLD z OS po leczeniu PLD w monoterapii. Celami drugorzędowymi były: PFS, ORR, farmakokinetyka i bezpieczeństwo stosowania. Jedną niewiążącą analizę pośrednią oceniającą nieskuteczność i dotyczącą OS przeprowadzono po wystąpieniu 170 zdarzeń, co odpowiadało 33% określonej liczby zdarzeń koniecznych do analizy końcowej (514 zdarzeń). Po weryfikacji danych w ramach pierwszej analizy pośredniej niezależny komitet ds. monitorowania danych zażądał przeprowadzenia dodatkowej analizy oceniającej nieskuteczność w momencie wystąpienia 45% zdarzeń (232 zdarzeń) — analizy tej nie planowano w protokole badania. Wartość HR dla OS wyniosła 0,96, co przekraczało ustaloną w badaniu w przypadku nieskuteczności granicę 0,93 w zakresie wykazania, że produkt Yondelis + PLD poprawi OS w porównaniu z PLD w monoterapii. Następnie zgodnie z zaleceniem niezależnego komitetu ds. monitorowania danych badanie przerwano z dwóch podstawowych przyczyn: a) stwierdzenia nieskuteczności w analizie pierwszorzędowej (OS) oraz b) nadmiernego ryzyka z powodu większej liczby zdarzeń niepożądanych w grupie badanego leczenia.

Dane z obserwacji nie mogą posłużyć do testowania hipotezy statystycznej dotyczącej hipotezy zawartej w protokole badania (tj. Yondelis + PLD poprawią OS w porównaniu z PLD w monoterapii w leczeniu uczestniczek z platynowrażliwym, zaawansowanym, nawrotowym nowotworem nabłonkowym jajnika, pierwotnym nowotworem otrzewnej lub rakiem jajowodu, które otrzymały wcześniej dwie linie chemioterapii na bazie platyny). Uznano, że dane z obserwacji nie mają odpowiedniej mocy i stopnia wiarygodności, które uzyskano by w przypadku planowego ukończenia badania.

Ponadto różnice między dwoma badaniami (tj. badaniem 301 i 3006) utrudniają odpowiednie porównanie populacji i wyników. Główną różnicą jest liczba wcześniejszych linii leczenia. W badaniu 301 uczestniczyły pacjentki leczone wcześniej jedną linią chemioterapii na bazie platyny, a w badaniu 3006 — pacjentki, u których chemioterapia drugiego rzutu z preparatami platyny zakończyła się niepowodzeniem. Ponadto *w analizie post hoc określono, że u 42% uczestniczek włączonych do badania 3006 choroba miała charakter platynooporny (PFI < 6 miesięcy) po zastosowaniu ostatniego schematu leczenia z preparatami platyny, podczas gdy produkt Yondelis jest dopuszczony do stosowania wyłącznie u pacjentów z chorobą platynowrażliwą.*

W odniesieniu do wyników dotyczących pierwszorzędných punktów końcowych w badaniu 301 stwierdzono różnicę mediany PFS wynoszącą 1,5 miesiąca w przypadku produktu Yondelis + PLD, podczas gdy badanie 3006 miało moc wystarczającą do wykrycia różnicy mediany OS wynoszącej 4,5 miesiąca.

Podmiot odpowiedzialny argumentował, że analizy post hoc z badania 3006 wykazały tendencję w kierunku poprawy PFS w połączeniu ze znaczną poprawą ORR w podgrupie pacjentek z chorobą platynowrażliwą po zastosowaniu ostatniej linii leczenia z preparatami platyny. Jak jednak wspomniano powyżej, w badaniu nie osiągnięto głównego celu — oceny produktu Yondelis z założeniem, że produkt Yondelis + PLD poprawią OS w porównaniu z PLD w monoterapii. Gdyby badanie 3006 zostało ukończone zgodnie z planem i dało pozytywne wyniki dotyczące OS, przedstawione porównanie ad hoc badania 301 z badaniem 3006 (danych nie podano) mogłoby być uznane w przypadku zdefiniowanej post hoc grupy pacjentek w badaniu 3006 z chorobą platynowrażliwą po zastosowaniu ostatniej linii leczenia z preparatami platyny, jednak ograniczenia możliwości porównania badań w odniesieniu do różnych populacji pacjentów dalej budziłyby znaczne wątpliwości.

Choć BRCA i PFI były czynnikami stratyfikacyjnymi, to OS i PFS jako funkcje statusu BRCA lub PFI były eksploracyjnymi punktami końcowymi i nie korygowano ich pod względem liczebności. W konsekwencji niedociągnięć metodologicznych wyniki dotyczące tych punktów końcowych i podgrup zdefiniowanych na podstawie tych czynników mają o wiele większe prawdopodobieństwo okazać się fałszywe pod względem wielkości oraz kierunku i nie mogą posłużyć do podejmowania decyzji regulacyjnych.

W świetle powyższego dane z badania 3006 nie pozwalają wyciągnąć wniosków co do skutków stosowania produktu Yondelis + PLD w leczeniu trzeciego rzutu platynowrażliwego raka jajnika.

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania obie grupy leczenia w badaniu 3006 różniły się pod względem liczby zdarzeń niepożądanych, ich stopnia nasilenia i ciężkości. Około 85% pacjentek w grupie produktu Yondelis + PLD doświadczyło zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 — w porównaniu z 63,8% pacjentek w grupie kontrolnej. Największą różnicę zaobserwowano w przypadku zdarzeń niepożądanych stopnia 4: 44,1% vs 10,3%. Pod kątem klasyfikacji układów i narządów wyraźne różnice występują w przypadku zaburzeń krwi i układu chłonnego (56,6% vs 27,7%) oraz badań diagnostycznych (neutropenia, leukopenia, trombocytopenia itp. — 51,7% vs 10,6%). W grupie produktu Yondelis + PLD, w porównaniu z samą doksorubicyną, pojawiało się jednak znacznie mniej zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 w zakresie zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (3,8% vs 14,5%), co jest nieco zastanawiające, ponieważ w badaniu 3006 trabektedynę podawano jako dodatek do doksorubicyny.

W grupie produktu Yondelis + PLD liczba zgonów była nieco wyższa w przypadku zgonów w ciągu 60 dni od włączenia badanego leku w tej grupie i w przypadku zgonów w ciągu 30 dni od otrzymania ostatniej dawki. Liczba zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu wynosiła 10 (3,5%) oraz 5 (1,8%), z korzyścią dla grupy doksorubicyny w monoterapii.

Przerywanie leczenia było znacznie częstsze w grupie pacjentek przyjmujących produkt Yondelis + PLD niż w grupie kontrolnej, a oczekiwane zmniejszenie dawki należało przeprowadzić u połowy pacjentek w grupie produktu Yondelis + PLD w porównaniu z jedną trzecią pacjentek w grupie kontrolnej.

Ogólnie liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych była dużo wyższa (41,3% w grupie leczenia skojarzonego, 20,6% w grupie PLD) oraz zaobserwowano znaczną różnicę w ogólnej częstości występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3–4 (85% w grupie leczenia skojarzonego, 63,8% w grupie kontrolnej). Nie jest to wynik nieoczekiwany w przypadku porównania leczenia skojarzonego z monoterapią u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej kilka linii leczenia.

CHMP odnotował i poparł żądanie PRAC zawarte w *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909*, skierowane do podmiotu odpowiedzialnego w celu zgłoszenia zmiany aktualizacji punktu 4.8 ChPL z uwzględnieniem zbiorczych danych z badań klinicznych fazy III dotyczących raka jajnika.

Produkt Yondelis został dopuszczony do stosowania w skojarzeniu z PLD na podstawie pozytywnych wyników badania, wskazujących na dodatni stosunek korzyści do ryzyka u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika (badanie 301). Nowe badanie 3006 nie dostarczyło jednak dowodów obalających hipotezę statystyczną, że OS jest takie samo w przypadku produktu Yondelis + PLD oraz samej PLD. Ponadto wyniki badania 3006 nie zapewniły odpowiedniej mocy ani stopnia wiarygodności dowodów klinicznych, które pozwoliłyby na stwierdzenie, że nie występują klinicznie istotne pozytywne skutki stosowania produktu Yondelis + PLD w zakresie OS i PFS w leczeniu trzeciego rzutu platynowrażliwego raka jajnika.

Dodatni stosunek korzyści do ryzyka — ustalony dla wskazania do leczenia raka jajnika na podstawie prawidłowo przeprowadzonego badania fazy III 301, potwierdzającego korzystne skutki stosowania produktu Yondelis + PLD w zakresie PFS u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika — pozostaje więc niezmienny.

Ponadto CHMP zalecił zmianę pozwolenia na dopuszczenie niniejszego produktu do obrotu w taki sposób, by w punkcie 5.1 ChPL zostały zawarte wyniki badania 3006.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozważył wszczęcie względem produktu leczniczego Yondelis procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- Komitet zapoznał się z raportem z badania klinicznego ET743-OVC-3006, które było randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym badaniem fazy III mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trabectedyny w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną jako chemioterapii trzeciego rzutu u pacjentek z zaawansowanym, nawrotowym nowotworem nabłonkowym jajnika, pierwotnym nowotworem otrzewnej lub rakiem jajowodu.
- Komitet zauważył, że po przeprowadzeniu pierwszej nieplanowej analizy pośredniej oceniającej nieskuteczność niezależny komitet ds. monitorowania danych w badaniu 3006 zażądał przeprowadzenia dodatkowej analizy oceniającej nieskuteczność w momencie wystąpienia 45% zdarzeń (232 zdarzeń). Taka nieplanowana w protokole analiza spowodowała, że niezależny komitet ds. monitorowania danych zalecił przerwanie badania z powodu stwierdzenia nieskuteczności w analizie pierwszorzędowej (OS) oraz z powodu nadmiernego ryzyka związanego ze zwiększoną liczbą zdarzeń niepożądanych w grupie badanego leczenia, na skutek czego sponsor przedwcześnie zakończył badanie 3006.
- Komitet zauważył też występowanie różnic między badaniem 3006 a badaniem 301 (badaniem kluczowym dla zarejestrowania we wskazaniu do leczenia raka jajnika) w zakresie wcześniejszych linii terapii, wrażliwości choroby na platynę i punktu końcowego, utrudniających właściwe porównanie populacji i wyników. Takie różnice między badaniami utrudniają odpowiednie porównanie populacji i wyników.
- Ogólnie Komitet stwierdził, że dane z przedwcześnie zakończonego badania 3006 nie zapewniają odpowiedniej mocy ani stopnia wiarygodności dowodów klinicznych niezbędnych do wyciągnięcia wniosków o braku korzystnych skutków leczenia w przypadku pacjentek z platynowrażliwym rakiem jajnika otrzymujących leczenie trzeciego rzutu.
- Komitet zauważył, że ogólnie w badaniu 3006 profil bezpieczeństwa stosowania produktu Yondelis + PLD wydawał się odpowiadać znanemu profilowi bezpieczeństwa stosowania tego

skojarzenia. Choć u pacjentek w grupie produktu Yondelis + PLD w badaniu występowało więcej działań niepożądanych niż u pacjentek w grupie PLD, to w przypadku porównania leczenia skojarzonego z monoterapią nie jest to nieoczekiwane.

- Komitet uznał więc, że dodatni stosunek korzyści do ryzyka — ustalony dla produktu Yondelis wskazanego do leczenia raka jajnika na podstawie prawidłowo przeprowadzonego badania fazy III 301, potwierdzającego korzystne skutki stosowania produktu Yondelis w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną w zakresie czasu przeżycia bez progresji choroby u pacjentek z nawrotowym platynowrażliwym rakiem jajnika — pozostaje niezmienny.
- Komitet zalecił, by informacje z badania 3006 znalazły się w punkcie 5.1 charakterystyki produktu leczniczego.

W rezultacie Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Yondelis pozostaje dodatni pod warunkiem wprowadzenia zmian do ustalonych poprawek druków informacyjnych.