

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY

Vedecké závery

Yondelis je liek proti rakovine s dvoma indikáciami:

1. liečba pacientov s pokročilým *sarkómom mäkkého tkaniva* po zlyhaní liečby antracyklínmi a ifosfamidom alebo v prípade pacientov, ktorí nie sú spôsobilí prijímať tieto látky;
2. v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (PLD) je Yondelis indikovaný na liečbu pacientov s *rakovinou vaječníkov*, ktorá relapsovala a je citlivá na platínu.

Po schválení indikácie rakoviny vaječníkov v EÚ sa začalo skúšanie OVC-3006. Bola to randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdia fázy 3 hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť trabektedínu v kombinácii s PLD u pacientov s pokročilou rakovinou vaječníkov, ktorá relapsovala, ktorí dostali dve predchádzajúce línie chemoterapie na báze platiny, v porovnaní so samotným PLD a s celkovým prežitím (OS) ako s primárnym konečným ukazovateľom.

Po preskúmaní výsledkov druhej priebežnej analýzy z dôvodu nepotrebnosti nezávislý výbor pre monitorovanie údajov odporučil prerušenie štúdie pre nedostatočnú nadradenosť prežitia, pokiaľ ide o rameno štúdie s užívaním trabektedínu v kombinácii s PLD, oproti ramenu so samotným PLD. Štúdia nedokázala dosiahnuť primárny konečný ukazovateľ OS ani sekundárny konečný ukazovateľ prežitia bez progresie (PFS).

Európska komisia preto 21. februára 2020 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala výbor CHMP, aby posúdil štúdiu 3006 a jej vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Yondelis a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Povolenie na uvedenie lieku Yondelis na trh bolo prvýkrát vydané 17. septembra 2007 na indikáciu sarkómu mäkkého tkaniva. Indikácia rakoviny vaječníkov bola povolená v roku 2009 najmä na základe štúdie OVA-301, randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie fázy 3 na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti trabektedínu v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (PLD) u 645 pacientov s rakovinou vaječníkov, ktorá relapsovala. V štúdiu sa preukázala nadradenosť trabektedínu s PLD v porovnaní so samotným PLD, pokiaľ ide o prežitie bez progresie (PFS, primárny konečný ukazovateľ): 21 % zníženie rizika progresie ochorenia (HR = 0,79, CI: 0,65 – 0,96, p = 0,02). Celková miera odozvy bola vyššia aj pri trabektedíne v kombinácii s PLD (27,6 % oproti 18,8 % pri samotnom PLD). Výsledky celkového prežitia boli kompatibilné so znížením rizika úmrtia s 95 % CI 0,72 – 1,02, ale bez významnosti. Na základe tejto štúdie bola poskytnutá táto indikácia: „Yondelis v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (PLD) je indikovaný na liečbu pacientov s rakovinou vaječníkov ktorá relapsovala a je citlivá na platínu.“

Yondelis v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom (Yondelis + PLD) je indikovaný na liečbu pacientov s rakovinou vaječníkov, ktorá relapsovala a je citlivá na platínu. Základom tohto schválenia bola štúdia ET743-OVA-301 (štúdia 301), randomizovaná štúdia fázy 3 so 672 pacientmi, ktorí dostávali buď trabektedín (1,1 mg/m²) a PLD (30 mg/m²) každé 3 týždne, alebo PLD (50 mg/m²) každé 4 týždne. V tejto štúdiu boli pacienti predtým liečení na karcinóm vaječníkov (80 % predtým dostávalo taxány), ale mali iba 1 chemoterapeutický režim na báze platiny a po viac ako 6 mesiacoch od začiatku (prvej dávky) chemoterapie na báze platiny na liečbu rakoviny vaječníkov došlo k recidíve alebo progresii. Štúdia zahŕňala pacientov s ochorením rezistentným voči platine (interval bez platiny od konca liečby platínou kratší ako 6 mesiacov) a pacientov s ochorením citlivým na platínu (interval bez platiny od konca liečby platínou ≥ 6 mesiacov), u ktorých sa neočakávalo, že bude pre nich prínosom, alebo ktorí neboli spôsobilí alebo ochotní dostávať liečbu chemoterapiou na báze platiny. Primárnym konečným ukazovateľom bolo PFS a pacienti boli stratifikovaní na základe citlivosti na platínu oproti rezistentnosti voči platine.

Spoločnosť Janssen následne uskutočnila štúdiu ET743-OVC-3006 (štúdiá 3006). Pre štúdiu 3006 sa nežiadalo o vedecké odporúčanie EÚ. Táto štúdiá bola randomizovaná, otvorená, multicentrická štúdiá fázy 3, ktorá bola určená na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti trabektedínu + PLD ako chemoterapie tretej línie u osôb s pokročilou relapsovanou epiteliálnou rakovinou vaječníkov, primárne peritoneálnou, alebo rakovinou vajíčkovodov. *Účastníci štúdie museli byť citliví na platínu (PFI \geq 6 mesiacov) po svojom prvom režime obsahujúcom platínu a mať úplnú alebo čiastočnú odozvu na chemoterapiu druhej línie založenú na platine (bez obmedzení PFI), čo znamená, že títo pacienti mohli byť buď citliví na platínu (PFI \geq 6 mesiacov), alebo rezistentní voči platine (PFI $<$ 6 mesiacov) po svojom druhom režime obsahujúcom platínu.* Ženám bol náhodne pridelený Yondelis + PLD alebo samotný PLD v pomere 1 : 1 s randomizáciou stratifikovanou podľa ECOG PS (0 oproti 1), PFI po chemoterapii prvej línie na báze platiny (6 až 12 mesiacov, > 12 až 24 mesiacov, > 24 mesiacov), germinatívny stav BRCA1/2 (mutácia oproti žiadnej mutácii) a použitie predchádzajúceho PLD (áno oproti nie). Primárnym cieľom štúdie bolo porovnať OS po liečbe liekom Yondelis + PLD oproti monoterapii PLD. Sekundárne ciele boli PFS, ORR, PK a bezpečnosť. Jedna nezáväzná priebežná analýza OS z dôvodu nepotrebnosti bola vykonaná po 170 udalostiach, čo zodpovedá 33 % vopred určeného počtu udalostí potrebných na konečnú analýzu (514 udalostí). Po preskúmaní údajov pri tejto prvej priebežnej analýze nezávislý výbor pre monitorovanie údajov (IDMC) požiadal o dodatočnú analýzu z dôvodu nepotrebnosti pri 45 % udalostí (232 udalostí); táto analýza nebola v protokole plánovaná. Preukázalo sa HR = 0,96 pre OS, čím bola prekročená hranica 0,93 pre nepotrebnosť štúdie, aby sa preukázalo, že pri Yondelis + PLD by sa zlepšilo OS v porovnaní s monoterapiou PLD. Štúdiá bola následne prerušená po tom, ako IDMC dospel k záveru, že bude odporúčať prerušenie skúšania z dvoch hlavných dôvodov: a) nepotrebnosť primárnej analýzy (OS) a b) nadmerné riziko založené na nerovnováhe nežiaducich udalostí (AE), čo nie je v prospech experimentálneho režimu ramena.

Pozorované údaje nemôžu byť použité na testovanie štatistickej hypotézy týkajúcej sa hypotézy v protokole štúdie (t. j. Yondelis + PLD zlepši OS v porovnaní s monoterapiou PLD pri liečbe pacientov s pokročilou relapsovanou epiteliálnou rakovinou vaječníkov, primárne peritoneálnou, alebo rakovinou vajíčkovodov citlivou na platínu, ktorí dostali 2 predchádzajúce línie chemoterapie na báze platiny) a pozorované údaje sa považujú za nepresvedčivé a chyba im úroveň dôkazov, ktoré by sa získali, keby sa štúdiá dokončila podľa plánu.

Okrem toho rozdiely medzi týmito dvoma skúšaniami (štúdiá 301 a štúdiá 3006) bránia vhodnému porovnaniu populácií a výstupov. Hlavný rozdiel spočíva v počte predchádzajúcich línií liečby. Štúdiá 301 zahŕňala pacientov, ktorí boli predtým liečení jednou líniou chemoterapie na báze platiny, zatiaľ čo štúdiá 3006 zahŕňala pacientov, u ktorých zlyhala chemoterapia druhej línie obsahujúca platínu). Okrem toho *sa na základe post hoc analýzy stanovilo, že 42 % osôb zaradených do štúdie 3006 bolo rezistentných voči platine (PFI $<$ 6 mesiacov) po poslednom režime obsahujúcom platínu, zatiaľ čo Yondelis je schválený iba u pacientov s ochorením citlivým na platínu.*

Pokiaľ ide o výstupy týkajúce sa primárnych konečných ukazovateľov, v štúdiu 301 bol zistený rozdiel v mediáne PFS 1,5 mesiaca pri lieku Yondelis + PLD, zatiaľ čo v štúdiu 3006 sa zistil rozdiel v mediáne OS až 4,5 mesiaca.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tvrdil, že *post hoc* analýzy štúdie 3006 preukázali trend smerom k zlepšeniu PFS v kombinácii s významným zlepšením ORR medzi podskupinou pacientov, ktorí boli po poslednej línií liečby obsahujúcej platínu citliví na platínu. Ako už však bolo uvedené, štúdiá nespĺnila svoj primárny cieľ, a to vyhodnotiť liek Yondelis s predpokladom, že Yondelis + PLD zlepši OS v porovnaní s monoterapiou PLD. Keby bola štúdiá 3006 dokončená podľa plánu a bola pozitívna v súvislosti s OS, predložené *ad hoc* porovnanie štúdie 301 a 3006 (údaje nie sú uvedené) by sa mohlo zväziť pre *post hoc* definovanú podskupinu pacientov v štúdiu 3006 s ochorením citlivým na platínu po poslednej línií liečby obsahujúcej platínu; obmedzenia porovnaní naprieč štúdiami u rôznych populácií pacientov by však stále vyvolávali veľké obavy.

Aj keď BRCA a PFI boli faktory stratifikácie, OS a PFS ako funkcia stavu BRCA alebo PFI boli prieskumnými konečnými ukazovateľmi a neboli upravené vzhľadom na multiplicitu. V dôsledku metodických nedostatkov je pravdepodobnejšie, že výsledky v súvislosti s týmito konečnými ukazovateľmi a podskupinami vymedzenými týmito faktormi budú nepodložené, pokiaľ ide o veľkosť a smer, a nemôžu sa použiť na regulačné rozhodovanie.

Na základe uvedeného neumožňujú údaje zo štúdie 3006 dospieť k záveru o účinkoch lieku Yondelis + PLD pri liečbe rakoviny vaječníkov citlivej na platínu tretej línie.

Pokiaľ ide o bezpečnosť, v štúdiu 3006 bol rozdiel medzi dvoma ramenami liečby, pokiaľ ide o počet AE, závažnosť a vážnosť. Približne 85 % pacientov v skupine Yondelis + PLD malo AE 3. – 4. stupňa v porovnaní so 63,8 % v kontrolnom ramene. Najväčší rozdiel sa pozoruje pri AE 4. stupňa – 44,1 % oproti 10,3 %. Pri pohľade na SOC je zrejмый rozdiel pri „krvných ochoreniach a ochoreniach lymfatického systému“ – 56,6 % oproti 27,7 % a „vyšetreniach“ (neutropénia, leukopénia, trombocytopénia atď.) 51,7 % oproti 10,6 %. V ramene Yondelis + PLD v porovnaní so samotným doxorubicínom však bolo výrazne menej AE 3. – 4. stupňa, pokiaľ ide o kožné ochorenia a ochorenia podkožných tkanív, 3,8 % oproti 14,5 %, čo je trochu zvláštne, pretože trabektedín sa podáva v štúdiu 3006 ako doplnková liečba k doxorubicínu.

V ramene Yondelis + PLD bolo o niečo viac úmrtí, pokiaľ ide o „smrť do 60 dní od začatia liečby skúšobným liekom“ a „smrť do 30 dní od poslednej dávky“. Počet AE vedúcich k smrti bol 10 (3,5 %) oproti 5 (1,8 %) v prospech ramena monoterapie doxorubicínom.

Pacienti v ramene Yondelis + PLD prerušili liečbu v oveľa vyššej miere v porovnaní s kontrolným ramenom, a ako sa očakávalo, zníženie dávky sa muselo vykonať u polovice pacientov v ramene Yondelis + PLD v porovnaní s jednou tretinou v kontrolnom ramene.

Celkovo bol počet závažných AE podstatne vyšší (41,3 % v kombinovanom ramene oproti 20,6 % v ramene s PLD) a bol pozorovaný značný rozdiel v celkovej miere AE 3. – 4. stupňa (85 % v kombinovanom ramene oproti 63,8 % v kontrolnom ramene). Nie je to neočakávané pri porovnaní kombinovanej liečby s monoterapiou u pacientov, ktorí už dostali niekoľko línií liečby.

Výbor CHMP vzal na vedomie a schválil žiadosť výboru PRAC *EMA/H/C/PSUSA/0003001/201909*, aby držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil zmenu v aktualizácii oddielu 4.8 SPC o súhrnné údaje z klinických štúdií fázy 3 týkajúcich sa rakoviny vaječníkov.

Liek Yondelis bol schválený v kombinácii s PLD na základe pozitívneho skúšania, v ktorom sa u pacientov s rakovinou vaječníkov, ktorá relapsovala a je citlivá na platínu, preukázal priaznivý pomer prínosu a rizika (štúdia 301). Nová štúdia 3006 neposkytla dôkazy proti štatistickej hypotéze, že OS je rovnaké pri kombinácii lieku Yondelis + PLD a pri PLD. Výsledky štúdie 3006 navyše neposkytujú ani úroveň a závažnosť klinických dôkazov, ktoré by umožnili dospieť k záveru, že neexistujú žiadne klinicky relevantné priaznivé účinky lieku Yondelis + PLD, pokiaľ ide o OS a PFS, pri liečbe rakoviny vaječníkov citlivej na platínu tretej línie.

Pozitívny pomer prínosu a rizika stanovený pri indikácii rakoviny vaječníkov na základe dobre vykonanej štúdie 301 fázy III, ktorá vykazuje priaznivé účinky lieku Yondelis + PLD, pokiaľ ide o PFS u pacientov s rakovinou vaječníkov, ktorá relapsovala a je citlivá na platínu, sa preto nemení.

Výbor CHMP ďalej odporučil, aby sa povolenie na uvedenie tohto lieku na trh zmenilo tak, aby oddiel 5.1 SPC odrážal výsledky štúdie 3006.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Yondelis,
- výbor preskúmal správu o klinickej štúdií ET743-OVC-3006, randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdií fázy 3, ktorá bola určená na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti trabektedínu v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom ako chemoterapie tretej línie u pacientov s pokročilou relapsovanou epiteliálnou rakovinou vaječníkov, primárne peritoneálnou, alebo rakovinou vajíčkododov,
- výbor konštatoval, že po prvej neplánovanej priebežnej analýze z dôvodu nepotrebnosti nezávislý výbor pre monitorovanie údajov (IDMC) pre štúdiu 3006 požiadal o dodatočnú analýzu z dôvodu nepotrebnosti pri 45 % udalostí (232 udalostí). Táto analýza, ktorá sa v protokole neplánovala, viedla k odporúčaniam IDMC prerušiť skúšanie z dôvodu nepotrebnosti primárneho konečného ukazovateľa (OS) a nadmerného rizika založeného na nerovnováhe nežiaducich udalostí, ktoré nie sú v prospech experimentálneho ramena, a následne sponzor predčasne ukončil štúdiu 3006,
- výbor ďalej poznamenal, že medzi štúdiou 3006 a štúdiou 301 (kľúčová štúdia na povolenie indikácie rakoviny vaječníkov) existujú rozdiely, pokiaľ ide o počet predchádzajúcich línií liečby, stav citlivosti na platínu a primárny konečný ukazovateľ, ktoré bránia primeranému porovnaniu populácií a výstupov. Tieto rozdiely medzi štúdiami bránia primeranému porovnaniu populácií a výstupov,
- výbor celkovo usúdil, že údaje z predčasne ukončenej štúdie 3006 neposkytujú úroveň a závažnosť klinických dôkazov potrebných na vyvodenie záveru, že neexistujú priaznivé účinky u pacientov s rakovinou vaječníkov citlivých na platínu s liečbou tretej línie,
- výbor poznamenal, že v štúdií 3006 sa bezpečnostný profil lieku Yondelis + PLD celkovo zdá konzistentný so známym bezpečnostným profilom pre túto kombináciu. Zatiaľ čo u pacientov v ramene štúdie Yondelis + PLD sa vyskytlo viac nežiaducich udalostí než v ramene s PLD, nie je to neočakávané pri porovnaní kombinovanej liečby s monoterapiou,
- výbor preto dospel k záveru, že pozitívny pomer prínosu a rizika lieku Yondelis pri indikácii rakoviny vaječníkov, ktorá bola stanovená na základe dobre vykonanej štúdie 301 fázy III, ktorá vykazuje priaznivé účinky lieku Yondelis v kombinácii s pegylovaným lipozomálnym doxorubicínom, pokiaľ ide o prežitie bez progresie (PFS) u pacientov s rakovinou vaječníkov, ktorá relapsovala a je citlivá na platínu, sa preto nemení,
- výbor odporučil, aby sa štúdia 3006 odzrkadlila v oddiele 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Výbor teda usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Yondelis ostáva priaznivý s podmienkou zavedenia schválených zmien v informáciách o výrobku.