

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT

Tieteelliset päätelmät

Yondelis on syöpälääkevalmiste, jolla on kaksi käyttöaihetta:

1. edennyt *pehmytkudossarkooma* sairastavien potilaiden hoito, kun antrasykliineillä ja ifosfamidilla annettu hoito ei ole tehonnut tai kun näillä aineilla annettava hoito ei sovi potilaille;
2. uusiutunutta platinaherkkää *munasarjasyöpää* sairastavien potilaiden hoito pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin (PLD:hen) yhdistettynä.

Tutkimus OVC-3006 aloitettiin sen jälkeen, kun munasarjasyöpä oli hyväksytty käyttöaiheeksi EU:ssa. Se oli satunnaistettu avoin vaiheen 3 monikeskustutkimus, jossa arvioitiin trabektediinin tehoa ja turvallisuutta PLD:hen yhdistettynä potilailla, joilla oli edennyt uusiutunut munasarjasyöpä ja jotka olivat saaneet platinapohjaista kemoterapiahoitoa kaksi kertaa aiemmin. Tutkimuksessa tämän yhdistelmän tehoa verrattiin pelkästään PLD:llä annettuun hoitoon, ja ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika.

Kun tutkimuksen jatkamisen edellytyksenä olevan toisen välianalyysin (ns. futiilitieteanalyysi) tulokset oli arvioitu, riippumaton seurantaryhmä suosittelee tutkimuksen lopettamista, koska elossaoloaika ei pidentynyt trabektediinin ja PLD:n yhdistelmää saaneessa ryhmässä pelkästään PLD:tä saaneeseen ryhmään verrattuna. Tutkimuksessa ei saavutettu sen paremmin ensisijaista päätetapahtumaa (kokonaiselossaoloaika) kuin toissijaista päätetapahtumaa (etenemättömyysaika) koskevia tavoitteita.

Tämän vuoksi Euroopan komissio aloitti 21. helmikuuta 2020 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääkevalmistekomiteaa arvioimaan tutkimuksen 3006 ja sen vaikutuksen Yondelisin hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai pitäisikö ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Yondelisin ensimmäinen myyntilupa myönnettiin 17. syyskuuta 2007, ja tuolloin käyttöaiheeksi hyväksyttiin pehmytkudossarkooman hoito. Munasarjasyövän hoito hyväksyttiin käyttöaiheeksi vuonna 2009 pääasiassa OVA-301-tutkimuksen perusteella. Se oli satunnaistettu avoin vaiheen 3 monikeskustutkimus, jossa arvioitiin trabektediinin tehoa ja turvallisuutta pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin (PLD:hen) yhdistettynä, ja siihen osallistui 645 potilasta, joiden munasarjasyöpä oli uusiutunut. Tutkimus osoitti, että trabektediinin ja PLD:n yhdistelmä oli tehokkaampi pelkästään PLD:llä annettuun hoitoon verrattuna etenemättömyysajan osalta (ensisijainen päätetapahtuma): sairauden etenemisen riski pieneni 21 prosenttia (riskisuhde = 0,79, luottamusväli: 0,65–0,96, $p=0,02$). Myös kokonaisuhoitovastetta kuvaava luku oli trabektediinin ja PLD:n yhdistelmän osalta suurempi (27,6 prosenttia) pelkästään PLD:llä annettuun hoitoon nähden (18,8 prosenttia). Kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset olivat linjassa kuoleman riskin pienentymisen kanssa: sitä koskevat luvut olivat 0,72–1,02, kun luottamusväli oli 95 prosenttia, mutta nämä tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tämän tutkimuksen perusteella hyväksyttiin seuraava käyttöaihe: ”Pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin (PLD:hen) yhdistettynä Yondelisin käyttöaihe on uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavien potilaiden hoito”.

Pegyloituun liposomaaliseen doksorubisiiniin yhdistettynä (Yondelis + PLD) Yondelisin käyttöaiheena on siis myös uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavien potilaiden hoito. Hyväksynnän perusteena oli satunnaistettu vaiheen 3 tutkimus ET743-OVA-301 (tutkimus 301). Siihen osallistui 672 potilasta, jotka saivat joko trabektediinia ($1,1 \text{ mg/m}^2$) ja PLD:tä (30 mg/m^2) kolmen viikon välein tai PLD:tä (50 mg/m^2) neljän viikon välein. Tässä tutkimuksessa potilaita oli hoidettu aiemmin munasarjasyövän takia (80 prosenttia potilaista sai taksaaneja), mutta heille oli annettu vain yksi platinapohjainen kemoterapiahoito, ja sairaus oli joko uusiutunut tai edennyt yli kuuden kuukauden kuluttua munasarjasyövän takia aloitetun platinapohjaisen kemoterapiahoidon aloittamisesta (ensimmäisestä annoksesta). Tutkimukseen osallistui sekä potilaita, joiden sairaus oli

platinaresistentti (platinahoidon aika platinahoidon päättymisestä alle kuusi kuukautta), että potilaita, joiden sairaus oli platinaherkkä (platinahoidon aika platinahoidon päättymisestä $\geq$ kuusi kuukautta). Näiden potilaiden ei odotettu hyötyvän platinapohjaisesta kemoterapiasta, tai he eivät voineet tai halunneet käyttää sitä. Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemättömyysaika, ja potilaat ositettiin tutkimuksessa sen mukaan, oliko heidän sairautensa platinaherkkä vai platinaresistentti.

Sittemmin Janssen teki tutkimuksen ET743-OVC-3006 (tutkimus 3006). Tutkimukselle 3006 ei pyydetty EU:lta tieteellistä lausuntoa. Tämä tutkimus oli vaiheen 3 satunnaistettu avoin monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida trabektediinin ja PLD:n yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta kolmannen linjan kemoterapiahoitona potilailla, joilla oli edennyt ja/tai uusiutunut munasarjan epiteelisyöpä, primaarinen vatsakalvosyöpä tai munanjohtimien syöpä.

Tutkimuspotilaiden oli oltava platinaherkkiä (platinahoidon aika $\geq$ kuusi kuukautta) ensimmäisen platinaa sisältävän hoidon jälkeen, ja heillä oli täytynyt olla täydellinen tai osittainen hoitovaste toisen linjan platinapohjaiselle kemoterapialle (ei platinahoidotonta aikaa koskevia rajoituksia). Toisin sanoen nämä potilaat saattoivat olla joko platinaherkkiä (platinahoidon aika $\geq$ kuusi kuukautta) tai platinaresistenttejä (platinahoidon aika $<$ kuusi kuukautta) toisen platinaa sisältävän hoitojakson jälkeen. Naiset jaettiin satunnaisesti suhteessa 1:1 Yondelis + PLD -ryhmään tai pelkästään PLD:tä saavaan ryhmään. Satunnaistaminen ositettiin ECOG PS -toimintakykyluokituksen (0 vs. 1), ensisijaisen platinapohjaisen kemoterapian jälkeisen platinahoidottoman ajan (6–12 kuukautta, >12 –24 kuukautta, >24 kuukautta), ituradan BRCA1/2-geenien statuksen (mutaatio vs. ei mutaatiota) ja sen perusteella, oliko PLD:tä käytetty aikaisemmin (kyllä vs. ei). Tutkimuksen päätavoite oli vertailla kokonaiselossaoloaika Yondelis + PLD -hoidon ja PLD-yksilääkehoidon jälkeen. Toissijaisia tutkimuskohteita olivat etenemättömyysaika, kokonaishoitovaste, farmakokinetiikka ja turvallisuus. Yksi ei-sitova väliaikainen kokonaiselossaoloaika koskeva futiliteettianalyysi tehtiin 170 tapahtuman jälkeen. Tämä luku vastaa 33:a prosenttia siitä ennalta määritetystä tapahtumien määrästä, joka tarvittiin lopulliseen analyysiin (514 tapahtumaa). Arvioituaan tästä ensimmäisestä väliaikaisesta analyysistä saadut tiedot riippumaton seurantakomitea edellytti toisen futiliteettianalyysin tekemistä 45 prosentista tapauksia (232 tapausta). Tutkimusprotokollassa tätä analyysia ei ollut suunniteltu tehtäväksi. Analyysi osoitti, että kokonaiselossaoloajan osalta riskisuhde oli 0,96. Tämä tulos ylitti tutkimuksen futiliteetille (hyödyttömyydelle) asetetun raja-arvon 0,93, kun tutkimuksen tarkoituksena oli osoittaa, että Yondelisin ja PLD:n yhdistelmä parantaisi kokonaiselossaoloaika pelkästään PLD:llä annettuun yksilääkehoitoon verrattuna. Tutkimus lopetettiin, kun riippumaton seurantakomitea päätti suositella tutkimuksen lopettamista kahdesta keskeisestä syystä, jotka olivat a) ensisijaiseen analyysiin (kokonaiselossaoloaika) perustuva futiliteetti ja b) haittatapahtumien epätasapainosta johtuva liian suuri riski, jota kokeellista hoitoa saavien ei kannattanut ottaa.

Saatuja tietoja ei kuitenkaan voida käyttää tutkimusprotokollan hypoteesiin (Yondelisin ja PLD:n yhdistelmä parantaa kokonaiselossaoloaika PLD:llä annettavaan yksilääkehoitoon verrattuna hoidettaessa potilaita, joilla on platinaherkkä edennyt ja/tai uusiutunut munasarjan epiteelisyöpä, primaarinen vatsakalvosyöpä tai munanjohtimien syöpä ja jotka ovat saaneet aiemmin kaksi hoitojaksoa platinapohjaisella kemoterapialla) liittyvän tilastollisen hypoteesin testaamiseen. Näistä tiedoista katsotaan puuttuvan sellainen todistusvoima ja riittävä näyttö, jotka olisi saatu, jos tutkimus olisi voitu saattaa päätökseen suunnitellun mukaisesti.

Lisäksi näiden kahden tutkimuksen (tutkimus 301 ja tutkimus 3006) väliset erot estävät tutkimuspopulaatioiden ja tulosten asianmukaisen vertailun. Tärkein ero liittyy aikaisempien hoitojaksojen määrään. Tutkimuksessa 301 oli potilaita, joita oli hoidettu yhdellä ensisijaisella platinapohjaisella kemoterapialla, kun taas tutkimuksessa 3006 oli potilaita, jotka eivät olleet saaneet toissijaista platinapohjaista kemoterapiaa. Lisäksi jälkikäteen tehdyssä analyysissä todettiin, että 42 prosenttia tutkimukseen 3006 valituista potilaista oli platinaresistenttejä (platinahoidon aika $<$ kuusi kuukautta) viimeisimmän platinapohjaisen hoitonsa jälkeen, vaikka Yondelis on hyväksytty vain niiden potilaiden hoitoon, joiden sairaus on platinaherkkä.

Ensisijaisia päätetapahtumia koskevien tulosten osalta tutkimuksessa 301 havaittiin 1,5 kuukauden ero Yondelis + PLD -ryhmän etenemättömyysajan mediaanissa, kun taas tutkimuksella 3006 pystyttiin havaitsemaan 4,5 kuukauden ero kokonaiselossaoloajan mediaanissa.

Myyntiluvan haltija totesi, että tutkimuksesta 3006 jälkikäteen tehdyt analyysit osoittivat suuntauksen, jonka mukaan etenemättömyysaika olisi pidentynyt ja kokonaihoitovaste olisi parantunut merkittävästi siinä potilasalaryhmässä, joka oli platinaherkkä viimeisimmän platinapohjaisen hoitonsa jälkeen. Kuten edellä on todettu, tutkimuksen päätavoitetta (Yondelisin arviointi sen oletuksen pohjalta, että Yondelis + PLD parantavat kokonaiselossaoloaika verrattuna PLD:llä annettuun yksilääkehoitoon) ei kuitenkaan saavutettu. Vain siinä tapauksessa, että tutkimus 3006 olisi saatu päätökseen suunnitellun mukaisesti ja että siitä olisi saatu positiivisia tuloksia kokonaiselossaoloajan osalta, toimitettu ad hoc -vertailu tutkimuksista 301 ja 3006 (dataa ei esitetä) olisi voitu ottaa huomioon tutkimuksen 3006 sen jälkikäteen määritetyn potilasalaryhmän osalta, jossa sairaus oli platinaherkkä viimeisimmän platinapohjaisen hoidon jälkeen. Eri potilasryhmillä tehtyjen tutkimusten vertailuun liittyvät rajoitteet olisivat silti olleet varsin ongelmallisia.

Vaikka ositustekijöitä olivat BRCA ja platinahoidoton aika, kokonaiselossaoloaika tai etenemättömyysaika BRCA-statuksen tai platinahoidottoman ajan funktiona olivat eksploratiivisia päätetapahtumia, eikä niitä ollut korjattu monivertailua varten. Metodologisten puutteiden vuoksi näitä päätetapahtumia koskevien tulosten suuruusluokka ja suunta näiden tekijöiden mukaan määritetyissä alaryhmissä ovatkin mitä todennäköisimmin virheellisiä, eikä näitä tuloksia voida käyttää sääntelyyn liittyvässä päätöksenteossa.

Edellä esitetyn perusteella tutkimuksesta 3006 saatujen tietojen pohjalta ei voida tehdä päätelmiä Yondelis + PLD -yhdistelmähoiton vaikutuksista platinaherkän munasarjasyövän kolmannen linjan hoidossa.

Turvallisuuden osalta tutkimuksen 3006 kahdessa hoitoryhmässä oli eroja haittatapahtumien määrässä, vaikeusasteessa ja vakavuudessa. Noin 85 prosentille Yondelis + PLD -ryhmän potilaista kehittyi asteen 3–4 haittatapahtumia. Kontrolliryhmissä niitä kehittyi 63,8 prosentille potilaista. Suurin ero on asteen 4 haittatapahtumissa: 44,1 prosenttia vs. 10,3 prosenttia. Kun haittatapahtumia tarkastellaan elinjärjestelmäluokituksen mukaan, suurimmat erot ovat luokassa ”veri ja imukudos” (56,6 prosenttia vs. 27,7 prosenttia) ja luokassa ”tutkimukset” (neutropenia, leukopenia, trombositopenia jne.: 51,7 prosenttia vs. 10,6 prosenttia). Yondelis + PLD -ryhmässä oli kuitenkin huomattavasti vähemmän ihoon ja ihonalaiseen kudokseen kohdistuvia asteen 3–4 haittatapahtumia kuin pelkästään doksorubisiinia saaneiden ryhmässä (3,8 prosenttia vs. 14,5 prosenttia). Tämä on jossain määrin hämmäntävää, koska tutkimuksessa 3006 trabektediiniä annettiin doksorubisiinihoidon lisänä.

Yondelis + PLD -ryhmässä oli hieman enemmän kuolemantapauksia luokissa ”kuolema 60 päivän kuluessa tutkimuslääkkeen käytön aloittamisesta” ja ”kuolema 30 päivän kuluessa viimeisestä annoksesta”. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia oli 10 (3,5 prosenttia) vs. 5 (1,8 prosenttia) doksorubisiinilla annetun yksilääkehoidon ryhmän eduksi.

Yondelis + PLD -ryhmän potilaat keskeyttivät hoidon paljon useammin kuin kontrolliryhmän potilaat, ja puolella Yondelis + PLD -ryhmän potilaista annosta oli pienennettävä, mikä oli odotuksenmukaista, kun taas kontrolliryhmässä niin oli tehtävä vain kolmasosalla potilaista.

Kaiken kaikkiaan vakavien haittatapahtumien määrä oli yhdistelmähoitoryhmässä huomattavasti suurempi (41,3 prosenttia) kuin PLD-ryhmässä (20,6 prosenttia), ja myös asteen 3–4 haittatapahtumien kokonaismäärässä havaittiin huomattava ero (85 prosenttia yhdistelmähoitoryhmässä vs. 63,8 prosenttia kontrolliryhmässä). Tämä ei ole yllättävää, kun vertaillaan yhdistelmähoitoa ja yksilääkehoitoa potilailla, joita on jo hoidettu useilla hoitolinjoilla.

Lääkevalmistekomitea merkitsi tiedoksi ja hyväksyi PRACin vaatimuksen (EMA/H/C/PSUSA/00003001/201909), jonka mukaan myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus valmisteyhteenvedon kohdan 4.8 päivittämisestä yhdistetyillä tiedoilla, jotka on saatu munasarjasyöpää koskevista vaiheen 3 kliinisistä tutkimuksista.

Yondelis on hyväksytty yhdistelmänä PLD:n kanssa tuloksiltaan positiivisen tutkimuksen perusteella. Tutkimuksen mukaan yhdistelmän hyöty-riskisuhde uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavien potilaiden hoidossa on suotuisa (tutkimus 301). Uudesta tutkimuksesta 3006 ei saatu näyttöä sitä tilastollista hypoteesia vastaan, että kokonaiselossaoloaika olisi sama Yondelis + PLD -yhdistelmähoidon ja PLD-yksilääkehoidon jälkeen. Tutkimuksen 3006 tuloksista ei myöskään saada riittävää ja vankkaa kliinistä näyttöä, jonka pohjalta voitaisiin todeta, ettei Yondelis + PLD -yhdistelmähoidolla ole kliinisesti merkittäviä suotuisia vaikutuksia kokonaiselossaolokaan ja etenemättömyysaikaan platinaherkän munasarjasyövän kolmannen linjan hoidon yhteydessä.

Suotuisa hyöty-riskisuhde, joka on vahvistettu käyttöaiheessa munasarjasyöpä hyvin toteutetun vaiheen 3 tutkimuksen 301 perusteella, jonka mukaan Yondelis + PLD -yhdistelmähoido vaikuttaa suotuisasti uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavien potilaiden etenemättömyysaikaan, ei siis ole muuttunut.

Niinpä lääkevalmistekomitea suositteli, että tämän valmisteen myyntilupaa olisi muutettava siten, että valmisteyhteenvedon kohtaa 5.1 muokattaisiin tutkimuksen 3006 tulosten mukaisesti.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen Yondelisia koskevan menettelyn.
- Komitea arvioi kliinistä tutkimusta ET743-OVC-3006 koskevan tutkimusraportin. Tämä tutkimus oli vaiheen 3 satunnaistettu avoin monikeskustutkimus, jonka tarkoituksena oli arvioida trabektediinin ja pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta kolmannen linjan kemoterapiahoitona potilailla, joilla oli edennyt ja/tai uusiutunut munasarjan epiteelisyöpä, primaarinen vatsakalvosyöpä tai munanjohtimien syöpä.
- Komitea totesi, että ensimmäisen väliaikaisen futiliteettianalyysin, jota ei ollut suunniteltu, jälkeen tutkimuksen 3006 riippumaton seurantakomitea edellytti, että tehdään toinen futiliteettianalyysi 45 prosentilla tapahtumista (232 tapahtumaa). Tämän analyysin, jota ei ollut suunniteltu tutkimusprotokollassa, perusteella riippumaton seurantakomitea antoi suosituksen lopettaa tutkimus, koska ensisijaista päätetapahtumaa (kokonaiselossaoloaika) koskevaa tavoitetta ei saavutettaisi ja koska haittatapahtumien määrän epätasapainosta johtuva riski oli kokeellista hoitoa saavalla ryhmällä liian suuri. Suosituksen perusteella rahoittaja lopetti tutkimuksen 3006 ennenaikaisesti.
- Lisäksi komitea totesi, että tutkimuksen 3006 ja tutkimuksen 301 (munasarjasyövän hoito - käyttöaiheen hyväksynnässä käytetty päätutkimus) välillä oli aiempiin hoitolinjoin, platinaherkkyyteen ja ensisijaiseen päätetapahtumaan liittyviä eroja, jotka vaikeuttivat tutkimuspopulaatioiden ja tulosten asianmukaista vertailua. Näiden tutkimusten välisten erojen vuoksi tutkimuspopulaatioita ja tuloksia ei siis voitu vertailla asianmukaisesti.
- Komitea katsoi, ettei ennenaikaisesti lopetetusta tutkimuksesta 3006 saada riittävää ja vankkaa kliinistä näyttöä, jota olisi tarvittu, jotta olisi voitu todeta, ettei yhdistelmähoidolla ole suotuisia vaikutuksia platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavien potilaiden kolmannen linjan hoidossa.

- Komitea totesi, että kaiken kaikkiaan Yondelis + PLD -yhdistelmän turvallisuusprofiili tutkimuksessa 3006 vaikuttaa olevan yhdenmukainen tämän yhdistelmän tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Se, että tutkimuksen Yondelis + PLD -ryhmän potilailla oli enemmän haittatapahtumia kuin PLD-ryhmän potilailla, ei ole yllättävää, kun vertaillaan yhdistelmähoitoa ja yksilääkehoitoa.
- Näin ollen komitea totesi, että Yondelisin suotuisa hyöty-riskisuhde, joka on vahvistettu käyttöaiheessa munasarjasyöpä hyvin toteutetun vaiheen 3 tutkimuksen 301 perusteella, jonka mukaan Yondelisin ja pegyloidun liposomaalisen doksorubisiinin yhdistelmä vaikuttaa suotuisasti uusiutunutta platinaherkkää munasarjasyöpää sairastavien potilaiden etenemättömyysaikaan, ei ole muuttunut.
- Komitea suositteli, että tutkimuksesta 3006 lisätään tietoa valmisteyhteenvedon kohtaan 5.1.

Komitea katsoi, että Yondelisin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.