

IV. MELLÉKLET
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

Tudományos következtetések

A Yondelis egy daganatellenes gyógyszer, amelynek két javallata van:

1. előrehaladott *lágyszöveti szarkóma* kezelése sikertelen antraciklin- és ifoszfamidkezelést követően, vagy olyan betegeknél, akiknél ezek a gyógyszerek nem alkalmazhatóak;
2. kiújult, platinaérzékeny *petefészekrák* kezelése pegilált liposzomális doxorubicinnel (PLD) kombinálva.

Miután a petefészekrák javallatot az EU-ban engedélyezték, megkezdődött az OVC-3006 vizsgálat. Ez egy randomizált, nyílt elrendezésű, multicentrikus, 3. fázisú vizsgálat volt, amelyben a PLD-vel kombinált trabektedin és az önmagában alkalmazott PLD hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze olyan előrehaladott, kiújult petefészekrákban szenvedő betegek kezelésében, akik már részesültek két korábbi, első- és másodvonalbeli platinaalapú kemoterápiában, és amelyben elsődleges végpontként a teljes túlélést (OS) értékelték.

A második sikertelenségre vonatkozó időközi elemzés eredményeinek áttekintését követően a független adatmonitorozó bizottság (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) javasolta a vizsgálat felfüggesztését, mivel az adatok alapján az derült ki, hogy a trabektedinnel kombinált PLD karban a túlélés nem volt hosszabb, mint a PLD karban. A vizsgálatban a teljes túlélés elsődleges végpontja és a progressziómentes túlélés másodlagos végpontja sem teljesült.

Ezért 2020. február 21-én az Európai Bizottság elindította a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást, és felkérte a CHMP-t, hogy értékelje a 3006-os vizsgálatot és annak hatását a Yondelis előny-kockázat profiljára, és adjon ki ajánlást arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A Yondelis-re vonatkozó forgalombahozatali engedélyt először 2007. szeptember 17-én adták ki a lágyszöveti szarkóma javallatára. A petefészekrákra vonatkozó javallatot 2009-ben engedélyezték főként az OVA-301, egy randomizált, nyílt, multicentrikus, 3. fázisú vizsgálat alapján, amelyben a trabektedin és a pegilált liposzomális doxorubicin (PLD) kombináció hatásosságát és biztonságosságát értékelték 645 kiújult petefészekrákban szenvedő betegnél. A vizsgálatban a PLD-vel kombinált trabektedin hatásosabbnak bizonyult az önmagában alkalmazott PLD-vel szemben a progressziómentes túlélés (PFS, elsődleges végpont) szempontjából: a betegség progressziójának kockázata 21%-kal alacsonyabb volt (kockázati arány=0,79, CI: 0,65–0,96; p = 0,02). Ezenfelül az összesített válaszarány nagyobb volt a PLD-vel kombinált trabektedin esetében (27,6%, illetve 18,8% az önmagában adott PLD mellett). A teljes túlélésre vonatkozó eredmények összeegyeztethetőek voltak a halálozás kockázatának csökkenésével, azonban 95%-os CI 0,72–1,02 mellett nem voltak szignifikánsak. A vizsgálat alapján az alábbi javallatot engedélyezték: „A Yondelis pegilált liposzomális doxorubicinnel (PLD) kombinációban kiújult, platinaérzékeny petefészekrák kezelésére javallott”.

A Yondelis pegilált liposzomális doxorubicinnel (Yondelis + PLD) kombinációban kiújult, platinaérzékeny petefészekrák kezelésére javallott. Az engedély alapja az ET743-OVA-301 (301-es) randomizált, 3. fázisú vizsgálat volt, amelyben 672 beteg kapott háromhetente trabektedint (1,1 mg/m²) és PLD-t (30 mg/m²) vagy négyhetente önmagában alkalmazott PLD-t (50 mg/m²). A vizsgálatban részt vevő betegeket már kezelték korábban petefészekrák miatt (80%-uk korábbi taxánkezelésben részesült), de csak 1 platinaalapú kezelést kaptak, és a petefészekrákra adott platinaalapú kezelés kezdetétől (az első adag beadásától) számított több mint 6 hónap elteltével a betegség kiújulását vagy progresszióját tapasztalták. A vizsgálatban platinarezisztens betegségben szenvedő betegek (a platinakezelés végétől számítva csak 6 hónaposnál rövidebb platinamentes időszak telt el), illetve olyan platinaérzékeny betegségben szenvedő betegek (a platinakezelés végétől számítva legalább 6 hónapos platinamentes időszak eltelt) is részt vettek, akiknél az ismételt

platinaalapú kemoterápia várhatóan nem járt előnnyel, nem voltak alkalmasak rá vagy nem akartak ismét platinaalapú kezelést. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt, és a betegeket platinaérzékenység, illetve platinarezisztencia szerint rétegezték.

Ezt követően került sor a Janssen által végzett ET743-OVC-3006 (3006-os) vizsgálatra. A 3006-os vizsgálatához nem kérték ki az EU tudományos véleményét. Ez a vizsgálat egy 3. fázisú, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat volt, amelyet a harmadvonalbeli kemoterápiaként adott trabectedin+PLD hatásosságának és biztonságosságának értékelésére végeztek előrehaladott-kiújult epitheliális petefészek-, primer peritoneális vagy petevezeték-daganatban szenvedő betegek körében. *A vizsgálat résztvevőinek platinaérzékenynek kellett lenniük, az első platinatartalmú kezelési ciklust követő platinamentes időszak legalább 6 hónap kellett, hogy legyen (PFI \geq 6 hónap), és teljes vagy részleges választ kellett mutatniuk egy másodvonalbeli platinaalapú kemoterápiára (a platinamentes időszakra vonatkozóan itt nem volt megszorítás), ami azt jelenti, hogy ezek a betegek platinaérzékenyek (platinamentes időszak, PFI \geq 6 hónap) vagy platinarezisztensek (PFI $<$ 6 hónap) lehettek a második platinatartalmú kezelési sémát követően.* A nőbetegeket 1:1 arányban random módon osztották be a Yondelis + PLD vagy az önmagában alkalmazott PLD csoportba, és a betegeket az ECOG performansz státusz (0 vs. 1), az elsővonalbeli platina alapú kemoterápiát követő PFI időtartama (6–12 hónap, >12 és 24 hónap, >24 hónap), a BRCA1/2 csírvonal mutációs státusz (mutáns vagy nem mutáns) és a korábbi PLD alkalmazás (igen/nem) alapján rétegezték. A vizsgálat elsődleges célja a Yondelis + PLD és az önmagában alkalmazott PLD-kezelést követő teljes túlélés összehasonlítása volt. A másodlagos végpontok a progressziómentes túlélés (PFS), az objektív válaszarány (ORR), a farmakokinetika (PK) és biztonságosság voltak. Amikor a végső elemzéshez szükséges előre meghatározott számú események (514 esemény) 33%-át, azaz 170 eseményt elértek, sor került egy nem kötelező időközi OS elemzésre a hatástalanság vizsgálata érdekében. Ezen első időközi elemzés adatainak áttekintését követően az IDMC egy további hatástalansági elemzést írt elő az események 45%-ának (232 esemény) bekövetkezésekor, a protokollban előírt elemzéseken felül. Ebben a második elemzésben a kockázati arány 0,96 lett az OS-re vonatkozóan, amelynek alapján a vizsgálat sikertelensége átlépte a 0,93-os határt annak kimutatása tekintetében, hogy a Yondelis + PLD mellett jobb lenne az OS, mint a PLD monoterápia mellett. A vizsgálatot felfüggesztették, miután az IDMC arra két fő okból javaslatot tett: a) sikertelenség az elsődleges elemzés (OS) alapján és b) a vizsgálati kezelési karban nem volt kedvezőbb a nemkívánatos események előfordulása, ami túlzott kockázatot jelentett.

A megfigyelt adatok nem alkalmasak a vizsgálati protokollban szereplő hipotézis (a Yondelis + PLD javítja a teljes túlélést a PLD monoterápiához képest első- és másodvonalbeli platinaalapú kemoterápiában már részesült, platinaérzékeny, előrehaladott-kiújult epitheliális petefészek-, primer peritoneális vagy petevezeték-rákban szenvedő betegek kezelésében) statisztikai hipotézisvizsgálatára és a vizsgálat terv szerinti lebonyolítása során megfigyelt adatok nem rendelkeztek volna megfelelő statisztikai és bizonyító erővel.

Továbbá a két (301-es és 3006-os) vizsgálat közötti különbségek akadályozzák a populációk és kimenetek megfelelő összehasonlítását. A fő különbség a korábbi kezelési vonalak száma volt. A 301-es vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik korábban elsővonalbeli platinaalapú kezelésben részesültek, míg a 3006-os vizsgálatban olyan betegek vettek részt, akik már túl voltak egy sikertelen másodvonalbeli platinatartalmú kezelésen. Továbbá *egy post hoc elemzés megállapította, hogy a 3006-os vizsgálatba bevont betegek 42%-a platinarezisztens volt (a legutóbbi platinatartalmú adagolási rendet követően $<$ 6 hónap telt el), míg a Yondelis kizárólag platinaérzékeny betegek számára engedélyezett.*

Az elsődleges végpontok tekintetében a 301-es vizsgálat eredményei alapján a progressziómentes túlélés különbségének középértéke 1,5 hónap volt a Yondelis+PLD javára, míg a 3006-os vizsgálatban a teljes túlélés különbségének középértéke 4,5 hónap volt.

A forgalombahozatali engedély jogosultja azzal érvelt, hogy a 3006-os vizsgálat post hoc elemzése jobb progressziómentes túlélésre utaló trendet mutatott, és az ORR szignifikánsan nagyobb volt az utolsó platinatartalmú kezelést követően platinaérzékeny betegek alcsoportjában. Ahogy azonban a fentiekben megvitattuk, a vizsgálat során az elsődleges végpont, az arra vonatkozó értékelés, hogy a Yondelis + PLD mellett jobb a teljes túlélés, mint a PLD monoterápia mellett, nem teljesült. A 301-es és a 3006-os vizsgálatok (adatok feltüntetése nélkül) benyújtott ad hoc összehasonlítását csak akkor lehetett volna esetleg figyelembe venni a 3006-os vizsgálat egy post-hoc meghatározott, az utolsó platinatartalmú kezelést követően platinaérzékeny betegek alcsoportja tekintetében, ha a 3006-os vizsgálatot a terv szerint befejezik és az pozitív kimenetelűnek bizonyul az OS tekintetében. Azonban a vizsgálatokat a különböző bevont populációk miatt még így is aggályos lett volna összehasonlítani.

Bár a BRCA státusz és a PFI rétegzési faktorok voltak, az OS és a PFS a BRCA státusz vagy a PFI függvényében csak feltáró jellegű végpontok voltak, amelyeknél a multiplicitást nem vették figyelembe. A módszertani hiányosságok következtében az e végpontokra és az említett tényezők által meghatározott alcsoportokra vonatkozó eredmények sokkal nagyobb valószínűséggel lesznek hamis nagyságrendűek és irányúak, és ezáltal nem lesznek alkalmasak hatósági döntéshozatalra.

A fentiek alapján a 3006-os vizsgálat adatai nem teszik lehetővé, hogy következtetéseket vonjunk le a Yondelis + PLD platinaszenzitív petefészekrák harmadvonalbeli kezelésében mutatott hatásaira vonatkozóan.

A biztonságosságot illetően eltérés mutatkozott a 3006-os vizsgálat két kezelési karja között a nemkívánatos események száma és súlyossága tekintetében. A Yondelis + PLD csoport betegeinek mintegy 85%-a tapasztalt 3-4-es fokozatú nemkívánatos eseményt, szemben a kontrollcsoport betegeinek 63,8%-ával. A legnagyobb eltérés 4-es fokozatú nemkívánatos események esetén mutatkozott: 44,1%, illetve 10,3%. A szervrendszerek szerinti csoportosítás alapján egyértelmű különbség látható a „Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek” csoportban: 56,6%, illetve 27,7%; és a „Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei” (neutropenia, leukopenia, thrombocytopenia stb.) csoportban: 51,7%, illetve 10,6%. A Yondelis + PLD karon azonban szignifikánsan kevesebb volt a 3–4-es fokozatú nemkívánatos esemény a bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei vonatkozásában, mint az önmagában alkalmazott doxorubicin mellett: 3,8%, illetve 14,5%, ami valamelyest elgondolkoztató, mivel a trabektedint a 3006-os vizsgálatban doxorubicinnel kombinációban adták.

A Yondelis + PLD karon valamivel több haláleset fordult elő „a vizsgálati készítmény alkalmazásának megkezdését követő 60 napon belül”, illetve „az utolsó dózistól számított 30 napon belül”. A halálos kimenetelű nemkívánatos események aránya alacsonyabb volt a doxorubicin monoterápia karban: 5 (1,8%) 10 (3,5%) eseménnyel szemben.

A Yondelis + PLD kar betegeinél a kontroll karhoz képest sokkal nagyobb arányban kellett abbahagyni a kezelést, és a várakozásoknak megfelelően, dóziscsökkentést a Yondelis + PLD kar betegeinek felénél, míg a kontrollcsoport egyharmadánál kellett végezni.

Összességében a súlyos nemkívánatos események száma jelentősen nagyobb volt (41,3% a kombinációs karban, illetve 20,6% a PLD karban), és jelentős különbséget figyeltek meg a 3–4-es fokozatú nemkívánatos események összesített arányában is (85% a kombinációs karban, illetve 63,8% a kontrollcsoportban). Ez nem váratlan, ha kombinált kezelést hasonlítunk össze monoterápiával olyan betegeknél, akik már több kezelési vonalban részesültek.

A CHMP figyelembe vette és elfogadta a PRAC EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909-ben szereplő arra vonatkozó kérését, hogy a forgalombahozatali engedély jogosultja nyújtsa be az alkalmazási előírás 4.8 pontjának a petefészekrák 3. fázisú klinikai vizsgálatából származó, összesített adatokat tartalmazó frissítését.

A Yondelis-t PLD-vel kombinációban egy pozitív vizsgálat alapján engedélyezték, amely kedvező előny-kockázat profilt mutatott a kiújult platinaérzékeny petefészekrákban szenvedő betegek

kezelésében (301-es vizsgálat). A 3006-os új vizsgálatnál nem sikerült megdönteni azt a statisztikai hipotézist, hogy az OS azonos a Yondelis + PLD és a PLD monoterápia mellett. Ugyanakkor a 3006-os vizsgálat eredményei nem szolgálnak olyan szintű és erejű klinikai bizonyítékkal sem, amelyek alapján megállapítható lenne, hogy a Yondelis + PLD kombinációnak nincs klinikailag releváns kedvező hatása a teljes túlélésre és a progressziómentes túlélésre vonatkozóan a platinaérzékeny petefészekrák harmadvonalbeli kezelése esetében.

Ezért a megfelelően lebonyolított 301-es 3. fázisú vizsgálat alapján, amely a Yondelis + PLD PFS-re gyakorolt kedvező hatását mutatta kiújult, platinaszenzitív petefészekrák kezelése során, a petefészekrák javallatra vonatkozóan megállapított pozitív előny/kockázat profil változatlan.

Továbbá a CHMP javasolja, hogy a készítmény forgalombahozatali engedélyét módosítsák úgy, hogy az alkalmazási előírás 5.1 pontja tartalmazza a 3006-os vizsgálat eredményeit.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság figyelembe vette a Yondelis-re vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében indított eljárást;
- A bizottság áttekintette az előrehaladott-kiújult epitheliális petefészek-, primer peritoneális vagy petevezeték-krákban szenvedő betegek körében harmadvonalbeli kemoterápiaként alkalmazott trabectedin pegilált liposzómális doxorubicinnel való kombinációjának hatásossága és biztonságossága értékelésére végzett ET743-OVC-3006, 3. fázisú, randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat klinikai vizsgálati jelentését.
- A bizottság megállapította, hogy a 3006-os vizsgálatban az első nem tervezett időközi sikertelenséget vizsgáló elemzés után a független adatmonitorozó bizottság (IDMC) egy további sikertelenséget vizsgáló elemzést kért az események 45%-nak (232 esemény) bekövetkeztekor. Ennek, a protokollban nem szereplő elemzésnek az alapján az IDMC javasolta a vizsgálat felfüggesztését, mivel az az elsődleges végpont, az OS elérése tekintetében sikertelennek bizonyult, és túl nagy volt a kockázat a nemkívánatos események tekintetében, mivel azok nagyobb arányban fordultak elő a kísérleti karban, mint a kontroll karban. Ezt követően a szponzor idő előtt felfüggesztette a 3006-os vizsgálatot.
- A bizottság azt is megállapította, hogy különbségek vannak a 3006-os és a 301-es (a petefészekrák indikáció engedélyezéséhez végzett) vizsgálat között a korábbi kezelési vonalak száma, a platinaérzékenység státusza és az elsődleges végpont tekintetében, ami megakadályozza a populációk és kimenetek megfelelő összehasonlítását. A vizsgálatok közötti ezen különbségek akadályozzák a populációk és kimenetek megfelelő összehasonlítását.
- Összességében a bizottság úgy vélte, hogy a 3006-os, idő előtt lezárt vizsgálat adatai nem biztosítanak megfelelő szintű és erejű klinikai bizonyítékokat ahhoz, hogy következtetést lehessen levonni a platinaérzékeny petefészekrákban szenvedő betegek harmadvonalbeli kezelésének kedvező hatásainak hiányára vonatkozóan.
- A bizottság megállapította, hogy a 3006-os vizsgálatban a Yondelis +PLD biztonságossági profilja összességében megfelel a kombináció ismert biztonságossági profiljának. Bár a vizsgálat Yondelis + PLD karjában a betegeknél több nemkívánatos esemény jelentkezett, mint a PLD karban, ez nem váratlan, amikor egy kombinációs kezelést monoterápiával hasonlítanak össze.

- A bizottság ezért arra a következtetésre jutott, hogy a Yondelis megfelelően lebonylított, a Yondelis pegilált liposzomális doxorubicinnel való kombinációjának a kiújult platinaérzékeny petefészekrákban szenvedő betegek kezelésében kedvező hatását kimutató 301-es 3. fázisú vizsgálat alapján megállapított pozitív előny-kockázat profilja a petefészekrák javallatában változatlan marad.
- A bizottság javasolta, hogy a 3006-os vizsgálatból nyert információk kerüljenek be az alkalmazási előírás 5.1 pontjába.

Ennek megfelelően a CHMP megállapította, hogy a Yondelis előny-kockázat profilja változatlanul kedvező, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.