

PRILOGA IV
ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

Znanstveni zaključki

Zdravilo Yondelis je zdravilo za zdravljenje raka z dvema indikacijama:

1. zdravljenje bolnikov z napredovalim *sarkomom mehkega tkiva* po neuspelem zdravljenju z antraciklini in ifosfamidi ali bolnikov, ki niso primerni za prejemanje teh zdravil;
2. zdravilo Yondelis je v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) indicirano za zdravljenje bolnic s ponovljenim *rakom jajčnikov*, občutljivim na platino.

Ko je bila indikacija raka jajčnikov odobrena v EU, je bilo uvedeno preskušanje OVC-3006. Šlo je za randomizirano, odprto, multicentrično študijo 3. faze, ki je ocenjevala učinkovitost in varnost trabektedina v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) pri bolnicah z napredovalim ponovljenim rakom jajčnikov, ki so predhodno že prejele dve liniji kemoterapije na osnovi platine, v primerjavi z uporabo samo pegiliranega liposomalnega doksorubicina in z upoštevanjem celokupnega preživetja kot primarnega opazovanega dogodka.

Po pregledu rezultatov druge vmesne analize neuspešnosti je neodvisni odbor za spremljanje podatkov priporočil prekinitev študije, saj bolnice, ki so se zdravile s trabektedinom v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD), niso živele dlje kot bolnice, ki so prejemale samo pegilirani liposomalni doksorubicin. Študija ni dosegla primarnega opazovanega dogodka celokupnega preživetja in sekundarnega opazovanega dogodka časa preživetja brez napredovanja bolezni.

Evropska komisija je zato 21. februarja 2020 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC zaprosila, naj oceni študijo 3006 ter njen vpliv na razmerje med koristmi in tveganji zdravila Yondelis ter izda priporočilo o tem, ali naj se ustrezna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali ukinejo.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Dovoljenje za promet z zdravilom Yondelis je bilo prvič izdano 17. septembra 2007 za indikacijo sarkoma mehkih tkiv. Indikacija raka jajčnikov je bila odobrena leta 2009, predvsem na podlagi študije OVA-301, randomiziranega, odprtega, multicentričnega preskušanja 3. faze za oceno učinkovitosti in varnosti trabektedina v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) pri 645 bolnicah s ponovljenim rakom jajčnikov. Preskušanje je pokazalo večvrednost trabektedina s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) v primerjavi z uporabo samo pegiliranega liposomalnega doksorubicina (PLD) v smislu časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS, primarni opazovani dogodek): 21-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni (RT = 0,79, IZ: 0,65–0,96; p = 0,02). Poleg tega so bile celokupne stopnje odziva višje pri trabektedinu v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (27,6 % v primerjavi z 18,8 % pri uporabi samo pegiliranega liposomalnega doksorubicina). Rezultati celokupnega preživetja so bili skladni z zmanjšanjem tveganja za smrt s 95-odstotnim IZ 0,72–1,02, vendar zanemarljivo. Na podlagi te študije je bila odobrena naslednja indikacija: „Zdravilo Yondelis je v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) indicirano za zdravljenje bolnic s ponovljenim rakom jajčnikov, občutljivim na platino.“-

Zdravilo Yondelis je v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (zdravilo Yondelis + PLD) indicirano za zdravljenje bolnic s ponovljenim rakom jajčnikov, občutljivim na platino. Podlaga za to odobritev je bila študija ET743-OVA-301 (študija 301), randomizirana študija 3. faze s 672 bolnicami, ki so prejemale bodisi trabektedin (1,1 mg/m²) in PLD (30 mg/m²) vsake tri tedne bodisi PLD (50 mg/m²) vsake štiri tedne. V tej študiji so se bolnice predhodno zdravile zaradi karcinoma jajčnikov (80 % jih je predhodno prejemale taksane), vendar so imele samo en režim kemoterapije na osnovi platine in je pri njih prišlo do ponovitve ali napredovanja po več kot šestih mesecih od začetka (prvega odmerka) kemoterapije na osnovi platine za zdravljenje raka jajčnikov. Študija je zajela bolnice z boleznijo, odporno na platino (čas od zaključka zdravljenja (PFI) na osnovi platine manj kot šest mesecev), ter bolnice z boleznijo, občutljivo na platino (čas od zaključka

zdravljenja (PFI) na osnovi platine ≥ 6 mesecev), pri katerih ni bilo pričakovati, da bi imele koristi od zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine, ali bi bilo tako zdravljenje neustrezno oziroma ga bolnice niso želele. Primarni opazovani dogodek je bil čas preživetja brez napredovanja bolezni, bolnice pa so bile stratificirane na podlagi tega, ali je bila bolezen občutljiva ali odporna na platino.

Podjetje Janssen je naknadno izvedlo študijo ET743-OVC-3006 (študijo 3006), za katero niso zaprosili za znanstvene nasvete EU. Ta študija je bila randomizirana, odprta, multicentrična študija 3. faze, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti trabektedina v kombinaciji s PLD kot kemoterapije tretje linije pri bolnicah z napredovalim ponovljenim epitelijem rakom jajčnikov, primarnim peritonealnim rakom ali rakom jajcevodov. *Preiskovanke v študiji so morale biti občutljive na platino (PFI ≥ 6 mesecev) po prvem režimu zdravljenja s platino in imeti celoten ali delni odziv na kemoterapijo druge linije na osnovi platine (brez omejitev PFI), kar pomeni, da so lahko te bolnice po drugem režimu zdravljenja s platino nanjo občutljive (PFI ≥ 6 mesecev) ali pa odporne (PFI < 6 mesecev).* Ženske so bile v razmerju 1 : 1 naključno razdeljene v skupini za zdravljenje z zdravilom Yondelis + PLD ali samo s PLD, in sicer z naključno stratifikacijo glede na stanje zmogljivosti po lestvici ECOG (0 ali 1), PFI po kemoterapiji prve linije na osnovi platine (od 6 do 12 mesecev, od > 12 mesecev do 24 mesecev, > 24 mesecev), stanje gena BRCA 1/2 (mutacija ali brez mutacije) in uporabo predhodnega PLD (da ali ne). Glavni cilj študije je bil primerjati celokupno preživetje po zdravljenju z zdravilom Yondelis + PLD in celokupno preživetje po zdravljenju samo s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD). Drugi cilji so bili čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), celokupna stopnja odziva (ORR), farmakokinetika (PK) in varnost. Neobvezujoča vmesna analiza neuspešnosti celokupnega preživetja je bila izvedena po 170 dogodkih, kar predstavlja 33 % vnaprej določenega števila dogodkov, potrebnih za končno analizo (514 dogodkov). Po pregledu podatkov v okviru te prve vmesne analize je neodvisni odbor za spremljanje podatkov (IDMC) zahteval dodatno analizo neuspešnosti pri 45 % dogodkov (232 dogodkih). Ta analiza v protokolu ni bila načrtovana. Izkazalo se je, da je razmerje tveganj za celokupno preživetje 0,96, kar je čez mejo 0,93 za neuspešnost študije, da bi bilo mogoče dokazati, da bi se z zdravljenjem z zdravilom Yondelis + PLD izboljšalo celokupno preživetje v primerjavi z zdravljenjem samo s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD). Študija je bila nato prekinjena, ko je odbor IDMC priporočil prekinitev preskušanja iz dveh glavnih razlogov: a) neuspešnost primarne analize (celokupno preživetje) in b) prekomerno tveganje zaradi neravnovesja neželenih dogodkov, ki ni bilo v prid skupini s poskusnim režimom.

Opazjenih podatkov ni mogoče uporabiti za preskušanje statistične hipoteze v povezavi s hipotezo iz protokola študije (tj. kombinacija zdravila Yondelis in PLD bo izboljšala celokupno preživetje v primerjavi z zdravljenjem samo s PLD pri zdravljenju preiskovank z napredovalim ponovljenim epitelijem rakom jajčnikov, primarnim peritonealnim rakom ali rakom jajcevodov, občutljivim na platino, ki so prejele dve predhodni liniji kemoterapije na osnovi platine), pri čemer se šteje, da opazovani podatki nimajo zadostne moči in zanesljivosti dokazov, ki bi bili pridobljeni, če bi se študija zaključila, kot je bilo načrtovano.

Poleg tega razlike med obema preskušanjema (študija 301 in študija 3006) onemogočajo ustrezno primerjavo populacij in rezultatov. Glavna razlika se nanaša na število predhodnih linij zdravljenja. Študija 301 je zajela bolnice, ki so se predhodno zdravile z eno linijo kemoterapije na osnovi platine, študija 3006 pa je vključevala bolnice, pri katerih druga linija kemoterapije s platino ni bila uspešna. Nadalje je *naknadna analiza pokazala, da je bilo 42 % preiskovank, vključenih v študijo 3006, odpornih na platino (PFI < 6 mesecev) po zadnjem režimu, ki je vseboval platino, medtem ko je zdravilo Yondelis odobreno samo pri bolnicah z boleznijo, občutljivo na platino.*

Kar zadeva rezultate za primarne opazovane dogodke, so v študiji 301 ugotovili razliko v mediani časa preživetja brez napredovanja bolezni 1,5 meseca pri uporabi kombinacije zdravila Yondelis in PLD, medtem ko je bila v študiji 3006 ugotovljena razlika v mediani celokupnega preživetja 4,5 meseca.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da so naknadne analize študije 3006 pokazale trend izboljšanja časa preživetja brez napredovanja bolezni v kombinaciji s pomembnim izboljšanjem celokupne stopnje odziva (ORR) v podskupini bolnic, ki so bile občutljive na platino po zadnji liniji kemoterapije s platino. Kot pa je bilo že omenjeno, študija ni dosegla svojega glavnega cilja, tj. oceniti zdravilo Yondelis ob predpostavki, da kombinacija zdravila Yondelis in PLD izboljša celokupno preživetje v primerjavi z zdravljenjem samo s PLD. Samo če bi bila študija 3006 zaključena, kot je bilo načrtovano, in bi kazala pozitivne rezultate za celokupno preživetje, bi lahko predloženo ad hoc primerjavo študij 301 in 3006 (podatki niso prikazani) upoštevali za naknadno opredeljeno podskupino bolnic v študiji 3006 z boleznijo, občutljivo na platino po zadnji liniji zdravljenja s platino; vendar pa bi omejitve primerjav med preskušnji v različnih populacijah bolnic vseeno vzbujale veliko zaskrbljenost.

Čeprav sta bila gen BRCA in PFI dejavnika stratifikacije, sta bila celokupno preživetje in čas preživetja brez napredovanja bolezni kot funkciji stanja gena BRCA ali PFI raziskovalna opazovana dogodka in nista bila prilagojena za množično preskušanje. Zaradi metodoloških pomanjkljivosti je pri rezultatih za te opazovane dogodke in v podskupinah, opredeljenih s temi dejavniki, veliko večja verjetnost za napake v obsegu in usmerjenosti ter jih ni mogoče uporabiti za regulativno odločanje.

Ob upoštevanju zgoraj navedenega podatki iz študije 3006 ne dopuščajo zaključkov o učinkih kombinacije zdravila Yondelis in PLD pri tretji liniji raka jajčnikov, občutljivega na platino.

Kar zadeva varnost, je bila v študiji 3006 opažena razlika med obema skupinama zdravljenja glede na število neželenih dogodkov in resnost. Približno 85 % bolnic, ki so prejemale zdravilo Yondelis v kombinaciji s PLD, je imelo neželene dogodke stopnje 3–4 v primerjavi s 63,8 % v kontrolni skupini. Največja razlika je bila ugotovljena pri neželenih dogodkih stopnje 4, 44,1 % v primerjavi z 10,3 %. Pri organskih sistemih je vidna jasna razlika pri „boleznih krvi in limfatičnega sistema“, 56,6 % v primerjavi s 27,7 %, ter „preiskavah“ (nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija itd.), 51,7 % v primerjavi z 10,6 %. Vendar pa je bilo v skupini, ki je prejela kombinacijo zdravila Yondelis in PLD, bistveno manj neželenih dogodkov stopnje 3–4, povezanih z boleznimi kože in podkožja, v primerjavi s skupino, ki je prejela samo doksorubicin, in sicer 3,8 % v primerjavi s 14,5 %, kar je nekoliko presenetljivo, saj se trabektedin v študiji 3006 daje kot dodatno zdravljenje k doksorubicinu.

V skupini, zdravljeni s kombinacijo zdravila Yondelis in PLD, je prišlo do nekaj več smrtnih primerov, povezanih s „smrtjo v 60 dneh po začetku dajanja preskušane zdravila“ in „smrtjo v 30 dneh po zadnjem odmerku“. Neželenih dogodkov, ki so povzročili smrt, je bilo 10 (3,5 %) v primerjavi s 5 (1,8 %) v prid skupine, zdravljene samo z doksorubicinom.

V skupini, zdravljeni s kombinacijo zdravila Yondelis in PLD, so bolnice zdravljenje prekinile veliko pogosteje kot v kontrolni skupini, po pričakovanjih pa je bilo treba zmanjšati odmerek polovici bolnic v skupini, zdravljeni s kombinacijo zdravila Yondelis in PLD, v primerjavi z eno tretjino v kontrolni skupini.

Na splošno je bilo število resnih neželenih dogodkov znatno večje (41,3 % v skupini s kombinacijo v primerjavi z 20,6 % v skupini s PLD), opažena pa je bila tudi precejšnja razlika v skupnem deležu neželenih dogodkov stopnje 3–4 (85 % v skupini s kombinacijo v primerjavi s 63,8 % v kontrolni skupini). To ni nepričakovano, če primerjamo kombinirano zdravljenje z monoterapijo pri bolnicah, ki so že prejele več linij zdravljenja.

Odbor CHMP je upošteval in podprl zahtevo odbora PRAC iz dokumenta *EMA/H/C/PSUSA/00003001/201909*, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži spremembo za posodobitev poglavja 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila z združenimi podatki iz kliničnih študij 3. faze o raku jajčnikov.

Zdravilo Yondelis je bilo odobreno v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom (PLD) na podlagi pozitivnega preskušanja, ki je pokazalo ugodno razmerje med koristmi in tveganji pri

bolnicah s ponovljenim rakom jajčnikov, občutljivim na platino (študija 301). V novi študiji 3006 niso bili zagotovljeni dokazi proti statistični hipotezi, da je celokupno preživetje enako pri zdravljenju s kombinacijo zdravila Yondelis in PLD ter zdravljenju samo s PLD. Poleg tega rezultati študije 3006 ne zagotavljajo zadostne moči in zanesljivosti kliničnih dokazov, na podlagi katerih bi lahko sklepali, da ni klinično ugodnih učinkov zdravljenja s kombinacijo zdravila Yondelis in PLD v smislu celokupnega preživetja in časa preživetja brez napredovanja bolezni pri tretji liniji raka jajčnikov, občutljivega na platino.

Pozitivno razmerje med koristmi in tveganji, ki je bilo za indikacijo raka jajčnikov ugotovljeno na podlagi ustrezno izvedenega preskušanja 301 III. faze, ki je pokazalo ugodne učinke zdravljenja s kombinacijo zdravila Yondelis in PLD v smislu časa preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnicah s ponovljenim rakom jajčnikov, občutljivim na platino, zato ostaja nespremenjeno.

Odbor CHMP je prav tako priporočil spremembo dovoljenja za promet s tem zdravilom, tako da poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila odraža rezultate iz študije 3006.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Yondelis,
- odbor je pregledal poročilo o klinični študiji ET743-OVC-3006, randomizirani, odprti, multicentrični študiji 3. faze, ki je bila zasnovana za oceno učinkovitosti in varnosti trabectedina v kombinaciji s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom kot kemoterapije tretje linije pri bolnicah z napredovalim ponovljenim epiteljskim rakom jajčnikov, primarnim peritonealnim rakom ali rakom jajcevodov,
- odbor je upošteval, da je neodvisni odbor za spremljanje podatkov (IDMC) po prvi nenačrtovani vmesni analizi neuspešnosti za študijo 3006 zahteval dodatno analizo neuspešnosti pri 45 % dogodkov (232 dogodkov). Ta analiza, ki ni bila načrtovana v protokolu, je pripeljala do priporočila odbora IDMC, da se preskušanje prekine zaradi neuspešnosti primarnega opazovanega dogodka (celokupno preživetje) in prekomernega tveganja zaradi neravnovesja neželenih dogodkov, ki ni bilo v prid poskusni skupini, nato pa je sponzor študijo 3006 predčasno zaključil,
- odbor je nadalje izpostavil razlike med študijo 3006 in študijo 301 (ključno študijo za odobritev indikacije raka jajčnikov) v smislu števila predhodnih linij zdravljenja, stanja občutljivosti na platino in primarnega opazovanega dogodka, kar ovira ustrezno primerjavo populacij in rezultatov. Te razlike med študijami ovirajo ustrezno primerjavo populacij in rezultatov,
- na splošno je odbor menil, da podatki iz predčasno zaključene študije 3006 ne zagotavljajo zadostne moči in zanesljivosti kliničnih dokazov, potrebnih za sklepanje, da ni klinično ugodnih učinkov za bolnice v tretji liniji raka jajčnikov, občutljivega na platino,
- odbor je ugotovil, da je varnostni profil kombinacije zdravila Yondelis in PLD v študiji 3006 na splošno skladen z znanim varnostnim profilom za to kombinacijo. V skupini, zdravljeni s kombinacijo zdravila Yondelis in PLD, so zabeležili več neželenih dogodkov kot v skupini s pegiliranim liposomalnim doksorubicinom, kar ni nepričakovano, če primerjamo kombinirano zdravljenje z monoterapijo,
- odbor je zato zaključil, da pozitivno razmerje med koristmi in tveganji zdravila Yondelis v indikaciji raka jajčnikov, ugotovljeno na podlagi ustrezno izvedenega preskušanja 301 III. faze, ki je pokazalo ugodne učinke zdravljenja s kombinacijo zdravila Yondelis in

pegiliranega liposomalnega doksorubicina v smislu časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) pri bolnicah s ponovljenim rakom jajčnikov, občutljivim na platino, ostaja nespremenjeno;

- odbor je priporočil, da se študija 3006 upošteva v poglavju 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Odbor je posledično zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravila Yondelis še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.