

MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBAHOZATALI
ENGEDÉLYKÉRELEM ELUTASÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A YONDELIS TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELESÉNEK ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÁSA

Minőség

A termék minősége elfogadhatónak tekinthető, ha alkalmazása a termékjellegzetességek összefoglalójában (Summary of Product Characteristics, SPC) meghatározott feltételek szerint történik. Megfelelő módszereket alkalmazva megvizsgáltuk és ellenőriztük a termék egyenletes klinikai teljesítményére vonatkozó fizikai-kémiai és biológiai szempontokat. Nem találtunk olyan minőséggel kapcsolatos rendezetlen problémát, ami hátrányosan befolyásolná a termék haszon-kockázat arányát.

Preklinikai farmakológia és toxikológia

A klinikai vizsgálatnak nem tekinthető vizsgálatok némileg alátámasztották a trabectedin hatékonyságát a lágyszöveti szarkoma kezelésében. A trabectedin hatása azonban a célterületek korábban vélténél szélesebb spektrumát érintheti. A maximálisan tolerálható dózisonál (maximally tolerated dose, MTD), ahol súlyos toxicitás volt tapasztalható, az expozíció a terápiás dózis szintek klinikai expozíciójához hasonló vagy annál alacsonyabb volt. A kumulatív toxicitással és annak rendezésével kapcsolatban nem áll rendelkezésre megfelelő információ. Az általános célszervi toxicitás (beleértve a myelotoxicitást, immunotoxicitást, hepatotoxicitást és a gyomor- bélrendszeri toxicitást) a citotoxikus szerek hatásával összhangban lévőnek tűnik. A súlyos hepatotoxicitás azonban nem magától értetődő egy citotoxikus szer esetén, és a hepatotoxicitás mechanizmusa sem lett tisztázva. A farmakokinetikát az egyének közötti nagy eltérések, az alacsony clearance és a nagy eloszlási térfogat jellemzi. A kérelmezőt további toxicitás vizsgálatok elvégzésére kötelezik.

Hatékonyság

Korábban már kezelt metasztázisos lágyszöveti szarkomában (Soft Tissue Sarcoma, STS) szenvedő betegekkel öt fázis II. klinikai vizsgálatot folytattak le 3 protokoll szerint, mely összesen 189 betegre terjedt ki. Ezek a vizsgálatok konvencionálisan lettek megtervezve primer hatékonysági változóként a reagálók arányát (response rate, RR) alkalmazva. Az összesített RR 7,4% (95% CI 4.5; 12.0%) volt. Ez összehasonlítható az egyes vizsgálatokra előzetesen meghatározott cél RR értékkel, ami a protokollok és azok módosításai szerint 10% és 20% között változott.

Visszamenőlegesen 63 antraciklin és ifosfamide kezeléssel szemben rezisztens, a trabectedin vizsgálatokba történt beválogatást megelőzően a betegség dokumentált progressziójával rendelkező beteg lett azonosítva. A szponzor ennek megfelelően határozta meg az esettörténet ellenőrzés során végzett vizsgálatokat az Európai Rákkutatási és Daganatterápia Szervezet (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) vizsgálati adatbázisából származó adatok alapján. Itt összesen 62 antraciklin kezeléssel szemben rezisztens, ifosfamide-dal kezelt beteg lett azonosítva. Hogy további összehasonlítható adatok álljanak rendelkezésre, betegen belüli összehasonlítás is történt. Így a trabectedin vizsgálatba történő beválogatást megelőzően végzett terápia progresszióig eltelt idejét (time to progression, TTP) összehasonlították a trabectedin terápia TTP értékével. Ezek a vizsgálat eredményét illusztrálni szándékozó további próbálkozások a retrospektív, nem előre meghatározott jellegük miatt módszertani szempontból nyilvánvalóan súlyosan kritizálhatók, de a bemutatott elemzés mindazonáltal hasznosnak tekinthető a hatékonyság és az adatgyűjtés kiértékelése szempontjából, és az elemzéseket láthatóan gondosan végezték el. A terápiás

válaszra vonatkozó adatokat gondosan ellenőrizték. Ezeknek ez elemzéseknek néhány kulcseleme az alábbiak szerint összegezhető és vitatható meg:

Trabectedin, célpopuláció RR: 6/63 (95% CI 4; 20%), PFS \geq 6 hónap 12/63 (95% CI 10; 30%)

Medián TTP arány, trabectedin / utolsó megelőző terápia: 0,5.

A 0,5 TTP arány egyértelműen csökkent anti-tumor aktivitást jelez összehasonlítva az utolsó megelőző terápiával. Az esettörténetben ifosfamide-dal összehasonlítva azonban a progressziómentes túlélési (progression-free survival, PFS) adatok nagyon hasonlóak voltak, míg az általános túlélés hosszabb túlélési előnyt mutatott a trabectedinnel kapcsolatban.

Itt megemlíthető, hogy a túlélési görbék kb. 4 hónapnál metszik egymást, vagyis abban az időpontban, amikor a betegek körülbelül 75%-a már abbahagyta a vizsgált terápiát. A legnagyobb különbség 2 évnél volt megfigyelhető.

Ezek az adatok összességében azt jelzik, hogy az ifosfamide-dal történő összehasonlítást gátolja a progressziómentes túlélés szempontjából lényeges prognosztikai tényezőkben, a túlélésben (és valószínűleg a válaszadók arányában) meglévő kiegyensúlyozatlanság. Az ifosfamide-dal történt összehasonlításban megfigyelt valószínűleg lényeges alacsony kiegyensúlyozatlanság sokkal kedvezőbb teljesítmény státuszt, a diagnózis óta eltelt hosszabb időt, stb. foglal magában. A kovariánsok kiegyensúlyozatlanságának kiigazítását követően az 5%-os szinten formálisan fennálló jelentős túlélési előny is eltűnt.

Sokkal lényegesebb azonban, hogy a betegen belüli összehasonlítás és ez esettörténeti összehasonlítás közötti eltérések, az esettörténeti összehasonlítás tekintetében a progressziómentes túlélés és túlélés közötti nyilvánvaló különbség összességében azt jelzi, hogy nagyfokú elfogultság működik a trabectedin javára.

Kettős rezisztenciájú populáción (n=58) könyörületességi megfontolásból ideiglenes alkalmazási engedéllyel (temporary use authorization) végezett vizsgálat (ATU programme) során a 6 hónap után megfigyelt alacsonyabb RR és PFS arányok irányába mutató trendek kompatibilisek ezzel a nézettel, különösen azért, mert a válaszra vonatkozó adatok nem lettek alaposan ellenőrizve.

Közismert tény, hogy a betegkiválasztás elsődrendű fontosságú a II. fázisú vizsgálatok kimenetele szempontjából. Úgyszintén csaknem lehetetlen megvédeni egy vizsgálatot a nem reprezentatív betegkiválasztástól, még a beválogatásra vonatkozó legszigorúbb kritériumok alkalmazása esetén sem. Ez is az egyik fő oka annak a rákellenes követelményekkel kapcsolatos irányelvnek (note for guidance, NfG), hogy „kiemelkedő” anti-tumor aktivitást kell igazolni, ha az engedélyezés kizárólag nem randomizált vizsgálati adatok alapján történik.

Az irányelv azt is előírja, hogy a beteg számára keletkező haszon helyett az RR-t (vagy a PFS-t) kell igazolni. Itt meg kell jegyezni, hogy az STS vizsgálata során a válaszadók arányában vagy a progressziómentes túlélésében meglévő jelentős különbségek ellenére sem az első vonalbeli, sem a második vonalbeli kezeléseket soha nem igazolódott be, hogy ezek a különbségek kimutathatók a túlélésben. A kérelmező soha nem nyújtott be olyan adatokat, melyek azt jelezik, hogy az RR-ben (vagy a 6 hónapos PFS-ben) fennálló különbségek a tünetek megszűnésével vagy a tünetek progresszióját megelőző hosszabb idővel társulnak.

A törzskönyvi kötelezettséggel bíró gyógyszerek értékelő bizottsága (Committee on Proprietary Medicinal, CPMP) nem kívánja meg az RR-nek, mint a beteg számára keletkező hasznot helyettesítő adatnak a formális validálását, mivel ez a legtöbb esetben lehetetlen. Azonban legalább valamilyen bizonyítékot kellene felmutatni azon nézet igazolására, hogy a válaszadók aránya, mivel ebben az esetben ez 10% és ennél alacsonyabb érték, előnyt jelent a betegek számára.

A CPMP előtt 2003. június 25-én elhangzott szóbeli magyarázat során a kérelmező kifejtette azt a nézetét, hogy a trabectedinnel STS-ben szerzett tapasztalatokat abba a megvilágításba

kell helyezni - amit a CPMP szakértői nem vettek teljes mértékben figyelembe - hogy az STS ritka betegség. Az EORTC Lágyszöveti és Csont Szarkoma Csoportjának vizsgálataival kapcsolatban a kérelmező azzal érvelt, hogy a trabectedin klinikailag jelentős aktivitással rendelkezik a doxorubicin és az ifosfamide sikertelenségét követően, hogy kiváló a szubjektív tolerálhatósága, és hogy ez az egyetlen olyan gyógyszer, ami haszon/kockázat arányt mutat STS-ben. A kérelmező továbbá bemutatta az EORTC Lágyszöveti és Csont Szarkoma Csoportjának szakvéleményét, ami jelentősen eltér a CPMP szakértői csoportja által levont következtetésektől.

Konkréten azt állította, hogy a kiemelkedő definíciójának minden esetben a kezelt betegségre kell vonatkoznia, érvekkel támasztották alá, hogy az eddig elvégzett fázis II. vizsgálatok minden kétséget kizáróan azt mutatták, hogy a trabectedinnek kiemelkedő az aktivitása a refrakter STS-ben, egy nehezen kezelhető betegségcsoportban. A kezelés megkezdése előtt egyértelműen igazoltan progrediált betegeknél a progresszió leállt vagy a növekedés jelentősen lelassult a trabectedin alkalmazása alatt. Egyértelműen a trabectedin volt az, ami a tumor növekedési sebességének változását indukálta, és a csoport nem ért egyet azzal, hogy a kétségtelen haszon az alapvonal-egyenletlenségek következménye.

Szintén érvekkel támasztotta alá, hogy a megadott 6 hónapos progressziómentes túlélési arány és a túlélési arány további bizonyítékot szolgáltat a trabectedin kiemelkedő aktivitására STS-ben.

Ezen túlmenően a kérelmező adatbázisában rendelkezésre álló trabectedin toxicitási adatok azt jelzik, hogy az anyag sokkal inkább kezelhető, mint például a nagydózisú ifosfamide, és kevesebb mellékhatással is rendelkezik, mint az egyszerű doxorubicin.

Végezetül, a döntő fontosságú vizsgálatok és bármilyen más jövőbeni vizsgálat megtervezésével kapcsolatban érvekkel támasztotta alá, hogy randomizált vizsgálatok végzése STS-ben rendkívül nehéz, mint azt az EORTC STP munkacsoportja is tapasztalhatta.

A kérelmező arra a következtetésre jutott, hogy a trabectedin újszerű hatásmechanizmussal rendelkezik, és ehhez kapcsolódó hatékonyságot mutat más terápiás opcióval nem rendelkező populációkban: hosszú távú terápiás választ a betegek 9,7%-a ad, a 6 hónapot meghaladó progressziómentes túlélési arány 19%, a 19%-ból 2 beteg (ami a betegek egy 26%-os, figyelemre máltó arányát jelenti) 24 hónapos túléléssel rendelkezett (amit nem magyaráz a következővonalas [*next line*] terápia, és az ismert prognosztikai tényezők egyensúlyának hiánya), kezelhető a toxicitása, elfogadható a betegek közötti farmakokinetikai különbség (mindkettő alacsonyabb az STS kezelésében használt két standard gyógyszerénél), és a trabectedin az egyetlen olyan szer, amelyik harmadikként aktivitással rendelkezik az STS kezelésében, egy olyan scenárióban, ahol a randomizált vizsgálat megvalósíthatatlan.

Ezen érvek ellenére a CPMP fenntartja azt a szakértői csoport által levont következtetésekkel egyetértő többségi véleményét, hogy a trabectedin kezelés klinikai haszna a kettős-rezisztenciájú STS kezelésében, a jelenlegi dokumentáltság mellett, a körülbelül 10%-os objektív tumorválasz aránnyal és a körülbelül 20%-os 6 hónapos progressziómentes túlélési aránnyal, melyek az elvégzett vizsgálatból származnak, nem tekinthető kiemelkedőnek, és hogy kiemelkedő aktivitás hiányában a randomizált referencia nélküli klinikai haszon a beteg szempontjából nem tekinthető haszonnak. Az STS-t általában jellemző heterogenitás, a későbbi vonalbeli [*late-line*] klinikai vizsgálatokhoz történő betegtoborzás kiválasztási mechanizmusának nehéz ellenőrizhetősége úgyszintén hozzájárult ehhez a véleményhez.

Mindent összevetve a CPMP arra a következtetésre jutott, hogy klinikai haszon nem volt megállapítható.

Biztonságosság

Az ET-743 biztonságossági profilja eltér az engedélyezett rákellenes vegyületekétől a transaminitis magas elfordulási arányában, a reverzibilis, de enyhe renális megbetegedésben

és a mucositis/alopecia alacsony előfordulási arányában. Rhabdomyolysis szintén megfigyelhető (kb. 1%). A neutropenia azonban dózis korlátozó toxicitás.

A szubjektív tolerálhatóság dexamethasone és 5HT-3 antagonistá premedikációt követően elfogadható. A gyógyszerrel kapcsolatos becsült halálozási arány körülbelül 1% (95% CI 0.2; 3%), a lázzal járó neutropenia első ciklusának előfordulási aránya 2% körüli. Eddig kumulatív toxicitást, pl. a vesefunkciók tekintetében nem jelentettek, de a többciklusú tapasztalatok száma korlátozott.

A gyógyszer clearance érzékeny a máj megbetegedéseire, beleértve a trabectedin által indukált transaminitist. A súlyos és esetenként halálos mellékhatások elkerülése érdekében monitorozás és a dózis gondos beállítása szükséges. Ilyen intézkedéseket vezettek be a fejlesztési program alatt, aminek eredményeként a gyógyszerrel kapcsolatos halálozási arány 4/120-ról 3/266-ra csökkent.

Az adatok egyelőre nem meggyőzőek, azonban a szteroidok alkalmazása észrevehetően növeli a gyógyszer clearance-t, valószínűleg a „máj védelmén” keresztül. Ha ez így van, akkor ez nem csak az expozícióval összefüggő toxicitást csökkenti, hanem a hatékonyságot is.

A rendelkezésre álló biztonságossági adatok összességében azt sugalmazzák, hogy a trabectedin toxicitása a kezelhetősége ellenére kétségtelenül jelentős.

Tudományos következtetések

A benyújtott adatok, a szakértői munkacsoport 2003. május 19-i ülésén folytatott megbeszélés, valamint a kérelmezőnek a CPMP 2003. június 25-i ülésén elhangzott szóbeli magyarázata alapján a CPMP 2003. július 24-én az alábbi következtetéseket vonta le:

- A trabectedin anti-tumor aktivitása a kettős rezisztenciájú STS kezelésében nem tekinthető kiemelkedőnek [az objektív tumor válasz aránya (RR) 10%, (95% CI 4; 20%); a 6 hónapos progressziómentes túlélés (PFS) 20%, (95% CI 10; 30%)]. Kiemelkedő aktivitás hiányában a hatékonyság randomizált vizsgálatok nélkül nem állapítható meg.
- A hatékonyság értékeléséhez szükséges szubpopuláció meghatározása és az esettörténetek ellenőrzése retrospektív módon történt. A kulcsfontosságú mérések, és összehasonlítások előzetes specifikálásának hiánya alapvetően sérti a módszertani elveket, és elfogultsághoz vezethet a haszon/kockázat egyensúly értékelésében.
- A progresszióig eltelt idő (time to progression, TTP) az utolsó megelőző terápiánál a trabectedin terápiába történő beálogatást megelőzően kétszer olyan hosszú volt, mint a trabectedin terápia TTP-je. Ezzel ellentétben a trabectedin kezelést követő progressziómentes túlélési idő (PFS) nagyon hasonló volt az második vonalas ifosfamide PFS-éhez az esettörténetek összehasonlításakor. A PFS esettörténetek összehasonlításakor talált hasonlóság ellenére úgy tűnt, hogy az összesített túlélési adatok későbbi időpontokban a trabectedin mellett szólnak. Mindent összevetve ezek a részben ellentmondó megállapítások azt jelzik, hogy az ifosfamide-del történő esettörténeti összehasonlítás elfogultság miatt akadályozott.
- Az RR és a 6 hónapos PFS pontok körüli becsült értékek széles konfidencia intervalluma, a francia könyörületességi alkalmazási program során a még alacsonyabb anti-tumor aktivitás irányába mutató trend, valamint a hatékonyság retrospektív kiértékelésébe bevont valószínűleg nem reprezentatív betegpopuláció összességében súlyosan megkérdőjelezi az ésszerű bizonyosságú becslés lehetőségét és a klinikai gyakorlatban fellelhető betegek trabectedin kezelésének anti-tumor aktivitását.
- A hatékonyságot nem lehet megállapítani egy mérsékelt, jelenleg inkább rosszul definiált anti-tumor aktivitás alapján egy olyan betegségben, ahol ezeknek a méréseknek (RR és

PFS) az előrejelző jellege megkérdőjelezhető a közvetlen betegvonatkozású végpontjai miatt.

- Egyértelműen igazolt hatékonyság hiányában a trabectedin kezelhető, de jelentős toxicitás profilja aggodalmat kelt.

Ezen okok alapján a CPMP 2003. július 24-én a Yondelis forgalomba hozatali engedélykérelmének elutasítását javasolta, és negatív szakvélemény fogadott el.

A CPMP 2003. augusztus 12-én értesült a kérelmező azon szándékáról, hogy fellebbezést nyújt be a CPMP negatív szakvéleménye ellen. A fellebbezés részletes indoklása 2003. szeptember 26-án érkezett meg. A CPMP kiértékelte a fellebbezés indoklását, a fellebbezési eljárás raportőrének és együttműködő raportőrének ajánlásait követően megállapította az EMEA/CPMP Terápiás Tanácsadó Csoport (Therapeutic Advisory Group, TAG) 2003. november 17-re történő összehívásának szükségességét azzal, hogy a bizottság adjon választ és fűzzön megjegyzéseket a következő kérdésekhez.

1. A trabectedint a megadott indikációban alkalmazva létezik-e a rákellenes aktivitásnak bármilyen megfigyelhető aspektusa, ami kiemelkedőnek tekinthető. Miben különbözik a trabectedin megadott indikációban történő alkalmazása során megfigyelhető rákellenes aktivitás attól, amit más életmentő kezeléseknél jelentettek?

A TAG válasza az volt, hogy nem létezik a „kiemelkedő” aktivitásnak egyféleképpen értelmezhető definíciója, és nehéz összehasonlítani a légyszöveti szarkomát más olyan betegségekre vonatkozó szabályozással, ahol ezt a fogalmat használják. Egyetértés volt abban, hogy a trabectedin anti-tumor aktivitást mutatott légyszöveti szarkomában, és hogy a trabectedint tovább kell vizsgálni, például egy fázis III. vizsgálatban, egy másodvonalas kezelésben az ifosfamide-dal összehasonlítva.

Az állított aktivitást, mint harmadik vonalas adagolási rendet illetően, az volt az uralkodó nézet, hogy a felmerülő módszertani nehézségek (a tumor megduplázódási idejének változékonysága, kis sorozatokban végzett retrospektív vizsgálatok, betegek kiválasztása, esettörténetek összehasonlítása, összesített fázis II. adatok alcsoport analízise, összecesterelés, stb. és a véletlen szerepe) valamint az ezek eredményeként kialakuló elfogultság eleve kizár bármilyen próbálkozást a trabectedin aktivitási szintjének számszerű meghatározását illetően, még ebben a beállításban is. A tapasztalt szerény terápiás válasz arány nem tér el jelentősen a más szereknél ebben a beállításban megfigyelt terápiás válasz aránytól. Ehhez hasonlóan, jóllehet a trabectedinnel megfigyelt progressziómentes túlélés hosszabb volt a más készítmények esetén jelentettnél, lehetetlen megpróbálni egy jelentős esettörténeti összehasonlítást végezni. Ezért volt lehetetlen olyan következtetést levonni, hogy a trabectedinnél megfigyelt rák ellenes aktivitás kiemelkedő.

Számos TAG tag azonban nem értett ezzel egyet, és figyelembe vette, hogy a módszertani hibák elkerülhetetlenek ebben a beállításban, mivel randomizált kontrollált vizsgálatok nem végezhetőek különböző okok miatt, beleértve a megalapozott terápia hiányát, és a harmadik vonalas betegek ritkaságát egy olyan betegségnél, ami már önmagában is ritka. Ezen túlmenően, a rendelkezésre bocsátott adatbázis a legnagyobb összegyűjtött adatbázis ebben a beállításban, és minden felmerült nehézség ellenére a megfigyelt 6 hónapos progressziómentes túlélési arány és az általános túlélési arány a betegek arányában „kiemelkedő” vagy „nagyon kielégítő” volt, mivel a betegség hosszú távú kézbentartása a lényeges, és a bemutatott adatok elegendőek voltak a trabectedin kezelés, mint harmadik vonalas medikáció, hatékonyságának megállapításához.

2. Feltéve, hogy a bemutatott adatok 10%-os megfigyelt terápiás válasz arányt jelentenek (95% CI: 4%; 20%), és hogy a 6 hónapos progressziómentes túlélés 20% (95% CI: 10%; 30%) a megadott indikációban, akkor ez úgy tekinthető, hogy elegendő a trabectedin kiemelkedő aktivitásának igazolásához? Milyen érvek szólnak ezen megfontolás mellett vagy ellen?

A TAG-tól kapott válasz az volt, hogy a „kiváló” aktivitás kijelentése mellett azok az érvek szólnak, hogy a jelentett 6-hónapos progressziómentes túlélés és a túlélés nagyon kielégítőnek vagy „kiemelkedőnek” tekinthető egy progresszív betegségben szenvedő populációnál. A módszertani problémák elkerülhetetlenek ebben a harmadik vonalas beállításban, mivel randomizált vizsgálatok nem végezhetők a kialakult terápiák hiányában és a betegség ritkasága miatt. Minden felmerült nehézség ellenére a rendelkezésre bocsátott adatbázis a legnagyobb sorozat ebben a beállításban. Azt is megemlítték, hogy a toxicitás profil közben tartható volt.

A „kiemelkedő” aktivitás ellen szóló érv volt a terápiás választ adó betegek és a megfigyelt progressziómentes túlélés szerény aránya, a módszertani hibák, az elfogultság lehetséges forrásai, a megbízható összehasonlíthatóság hiánya, a bizonytalanság megmaradó széles tartománya a trabectedinre reagálók arányában és a progressziómentes túlélésben kifejezett aktivitási szintjét illetően. Ezen túlmenően a megfigyelt részleges terápiás válaszok klinikai relevanciáját, például operálhatóságban vagy a válaszok „minőségében” kifejezve lehetetlen volt értelmezni. Az aktivitási végpontokat illetően megjegyezték, hogy a könyörületességi alkalmazási programból származó adatok nem eredményeztek újabb információ mennyiséget, hanem inkább a szerény mértékű aktivitást látszottak igazolni ebben a beállításban. Nem lehet feltételezni, hogy a trabectedin aktivitása eltér más olyan citotoxikus gyógyszerek aktivitásától, melyek hatékonysága nem lett meghatározva ebben a beállításban.

Általános volt az egyetértés abban, hogy kiterjedt, és különösen randomizált vizsgálatokra (fázis III.) van szükség a trabectedin értékének meghatározására a légyszöveti szarkoma kezelésében.

Mérlegelve és kiértékelve a 2003. szeptember 26-én kapott fellebbezésben szereplő indokokat, mérlegelve a kérelmező szóbeli magyarázatát, valamint az EMEA/CPMP Terápiás Tanácsadó Csoportjának 2003. november 17-i onkológiai ülésén megfogalmazott válaszokat és megjegyzéseket, a CPMP megvitatta az azon kijelentés mellett és ellen szóló érveket, miszerint a hatékonyság megfelelő bizonyítéka lett bemutatva a javasolt indikációban.

Összefoglalva, a kérelmező érvekkel támasztotta alá, hogy előrehaladott vagy metasztázisos kettős rezisztenciájú STS kezelésben történő alkalmazásnál a trabectedin hatásosságára vonatkozó bizonyítékok kiértékelésekor lényeges szem előtt tartani ennek a beteg populációnak a ritka voltát, valamint hogy randomizált, ellenőrzött vizsgálatok nem végezhetők és nincs is jelentőségük ezeknek a vizsgálatoknak ebben a beteg populációban. A kérelmező érvekkel támasztotta alá, hogy ebben a beállításban egy klinikailag szignifikáns anti-tumor aktivitás igazolása a fázis II. vizsgálat alapján megfelelő bizonyítékot szolgáltat a hatékonyságra. A bemutatott eredmények alapján a kérelmező azt állította, hogy a trabectedin hatásossága megállapítható volt a javasolt indikációban. A kérelmező arra is rávilágított, hogy jóllehet a kettős rezisztenciájú STS-ben alkalmazott trabectedin hatékonyságának kiértékelésében alkalmazott szubpopulációt valóban retrospektív módon határozták meg, azonban a kiválasztást nem az adatok határozták meg, a vizsgálat konzervatív módszerekkel történt, és a válaszadók arányának meghatározása prospektív módon, a végponton történt. A 6 hónapos progressziómentes túlélés az EORTC ajánlásai alapján lett kiválasztva, ami csak a trabectedin vizsgálatok megkezdését követően állt rendelkezésre, és mérése előre meghatározott értékelési módszer szerint történt. A becsült intervallumszélességet illetően a kérelmező érvekkel támasztotta alá, hogy ez elkerülhetetlen a populáció ritkasága miatt, és hogy ez a valaha készült legpontosabb jelentés. A kérelmező azt is igazolta, hogy valószínűtlen volt az elfogultság a megfigyelt eredményeket illetően az időtől függő hatékonysági végpontok tekintetében. Végezetül a kérelmező arra a tényre is rámutatott, hogy a trabectedin toxicitás profilja közben tartható volt, és sokkal kedvezőbb, mint a doxorubicin és az ifosfamidé, alacsonyabb számban fordult elő súlyos hematológiai toxicitás, valamint olyan életminőséget rontó toxicitás, mint a stomatitis, diarrhoea, alopecia, neurotoxicitás és a cardiotoxicitás.

A CPMP tudomásul vette, hogy általában nehéz klinikai vizsgálatokat végezni lágyszöveti szarkómában a betegség ritkasága miatt, és különösen harmadik vonalas indikációban. Ezért, tekintettel a rendkívüli körülményekre, a CPMP mérlegelte a forgalomba hozatali engedély kiadására vonatkozó javaslatának lehetőségét. Egyetértés volt abban, hogy ebben a helyzetben nem várható el a kérelmezőtől, hogy mindenre kiterjedő bizonyítékokat nyújtson be randomizált ellenőrzött (fázis III.) vizsgálatok formájában harmadik vonalas indikációban. Ebben a helyzetben a CPMP rákellenes iránymutatásával összhangban a jelentős anti-tumor aktivitás („kiemelkedő aktivitás”) nem randomizált (fázis II.) vizsgálatból származó meggyőző bizonyítéka elvileg elegendő lehet a forgalomba hozatali engedély kivételes körülmények között történő megadásának ajánlásához a haszon/kockázat profilnak a forgalomba hozatali engedély kiadását követően végzendő vizsgálatok eredményei alapján történő újraértékelésével. Ebben a vonatkozásban a bemutatott adatok nagy adat sorokat tartalmaztak ezzel a ritka betegséggel kapcsolatban, és a kérelmező kötelezettséget vállalt további randomizált klinikai vizsgálatok elvégzésére a lágyszöveti szarkoma második vonalbeli kezelésére vonatkozóan az engedély kiadása utáni kötelezettségként. A bemutatott feltáró elemzésből azonban a CPMP nem tudott következtetéseket levonni a trabectedin anti-tumor aktivitási szintjére vonatkozóan a megcélzott populációban. Maradtak kritikai aggodalmak az alkalmazott metodológiával és az ebből származó elfogultsággal kapcsolatban, és jelentős bizonytalanság maradt a reagálók arányának valós szintjével, a progressziómentes túléléssel és az általános túlélési aránnyal kapcsolatban is a trabectedin javasolt indikációjában. Ezen túlmenően a reagálók jelentett 10%-os aránya (95% CI: 4%; 20%) és a 20%-os (95% CI: 10%; 30%) 6 hónapos progressziómentes túlélés nem volt „kiemelkedőnek” tekinthető. Ezek inkább abban a tartományban voltak, amiket olyan szerekkel végzett nem randomizált vizsgálatok során jelentettek, melyeket nem tekintettek hatékonynak ebben a beállításban. Tehát a CPMP érvekké támasztotta alá, hogy a jelentett anti-tumor aktivitás nem volt elegendő annak megállapítására, hogy a trabectedin kezelés hatásos a javasolt indikációban és azt a következtetést vonta le, hogy a trabectedin hatásossága a javasolt indikációban nem volt megállapítható.

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELUTASÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mérlegelve és kiértékelve a 2003. szeptember 26-án beérkezett fellebbezésben felsorolt okokat, mérlegelve a kérelmező szóbeli magyarázatát, valamint az EMEA/CPMP Terápiás Tanácsadó Csoportjának 2003. november 17-i onkológiai ülésén elhangzott válaszokat és megjegyzéseket a CPMP azt ajánlotta, hogy

Mivel

- Jóllehet tudomásul lett véve, hogy nehéz klinikai vizsgálatokat végezni légyszöveti szarkómában és hogy a benyújtott adatok nagyméretű sorozatokat tartalmaznak ezzel a ritka betegséggel kapcsolatban és hogy a kérelmező, a forgalomba hozatali engedély kiadását követő kötelezettségként, kötelezettséget vállalt további randomizált klinikai vizsgálatok végzésére a légyszöveti szarkoma második vonalas kezelésében.
- Maradt kritikai aggodalmak az alkalmazott metodológiával és az ebből származó potenciális elfogultsággal kapcsolatban, jelentős bizonytalanság maradt a reagálók arányának szintjével, a progressziómentes túléléssel és az általános túlélési aránnyal kapcsolatban a trabectedin javasolt indikációjában ezért a trabectedin hatásossága a javasolt indikációban nem volt megállapítható.

A CPMP a Yondelis forgalomba hozatali engedély kiadásának elutasítását javasló 2003. július 24-én kelt előző szakvéleményét nem kell felülvizsgálni.