

Bilaga

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till avslag

Folotyn infusionsvätska, lösning, 20 mg/ml innehåller pralatrexat, en antineoplastisk folatanalog. Den föreslagna indikationen för pralatrexat är behandling av vuxna patienter med perifert T-cellslymfom (PTCL) (nodalt, annat extranodalt och leukemiskt/disseminerat) som har progredierat efter minst en tidigare behandling.

- Kvalitetsaspekter

Kvaliteten på denna produkt anses vara godtagbar. De fysiokemiska och biologiska aspekterna av produktens enhetliga kliniska egenskaper har undersökts och anses vara fullt tillfredsställande. Det finns inga olösta kvalitetsproblem.

- Icke-kliniska aspekter

De inlämnade icke-kliniska uppgifterna anses adekvata för att stödja ansökan om godkännande för försäljning. Det finns inga obesvarade icke-kliniska problem.

- Kliniska aspekter

De främsta effektresultaten erhålls från huvudstudien PDX-008 (n=109 utvärderbara patienter), med visst stöd från den föregående fas I/II-doseringsstudien PDX-02-078 (n=15 utvärderbara patienter).

Responsfrekvensen (definierad som antalet respondenter [fullständig respons (CR) + fullständig respons obekräftad (Cru) + partiell respons (PR)] dividerat med antalet utvärderbara patienter) i studien PDX-008 var 29 procent. Bara 15 procent av patienterna i effektomgången fick bekräftad responsduration omfattande ≥ 14 veckor. Responsen på pralatrexat sätter in relativt snabbt, med respons hos 63 procent av respondenterna inom en enda behandlingscykel, enligt bedömning genom central granskning. Respons konstaterades dessutom hos patienter som var resistenta mot all tidigare behandling och hos patienter som tidigare behandlats med metotrexat. Mediantid till progressionsfri överlevnad (PFS) var 106 dagar (95 procent CI, 51–146) enligt centralgranskning, men 121 dagar (95 procent CI, 77–148) baserat på respons bedömt av prövare (43/109, 39 procent). Generell överlevnad (OS) var 14,5 månader (95 procent CI, 10.6–22.5) med ett intervall på 1,0–24,1 månader. Mediandurationen av respons (bekräftad och obekräftad) var 306 dagar (95 procent CI, 103 – ej skattningsbar) eller 10,1 månader, med ett intervall på 1–673 dagar. 44 procent av respondenterna (bekräftade och obekräftade) hade en responsduration som överskred 6 månader. Enligt ej fördefinierade analyser inducerar pralatrexat längre PFS och, enligt vissa analyser, högre responsfrekvens än motsvarande skattningar, inräknat tid till progression (TTP), än vad som setts vid tidigare lymfombehandling(ar). Dessa analyser är dock förknippade med svagheten av retrospektiva analyser och starka antaganden som inte kan prövas.

Valet av studieutformning (enarmad) liksom primärt effektmått (responsfrekvens) utgör ett allvarligt hinder för att tolka signifikansen av de erhållna resultaten i studien PDX-008. Det är dock viktigt att påpeka att CHMP därför tydligt förklarade i den tillhandahållna protokollhjälpens att varken utformning eller primärt effektmått i allmänhet ansågs adekvata, i detta sammanhang, för att fastställa den kliniska nyttan med ett nytt läkemedel.

Det främsta problemet gäller tolkningen av den kliniska nyttan med det primära effektmåttet, responsen. Det är faktiskt inte känt om eller i vilken grad en respons i detta sammanhang av PTCL översätts i klinisk nytta. Tumörrespons är inte i sig ett effektmått för klinisk nytta, och kan inte ses som ett fastställt ersättningseffektmått för viktiga effektmått för klinisk nytta såsom PFS och OS. Dessutom är PFS och OS svårtolkade i den enarmade utformningen av huvudstudien (och i frånvaro av dramatisk aktivitet).

Ett relaterat problem är tolkningen av studieresultatens storlek. I frånvaro av allmänt accepterade behandlingsrekommendationer och publicerade rapporter om randomiserade studier i samband med återfall i eller refraktärt PTCL, saknas en tillförlitlig referenspunkt vid bedömning av respons. Resultaten i tidigare publicerade enarmade studier med andra medel är också av mycket begränsat värde, främst till följd av små studiepopulationer med ofta icke-jämförbara yttringar av T/NK-cellslymfom. På samma sätt är registeruppgifter till föga hjälp av uppenbara skäl och kan inte användas för direkta jämförelser. Den framlagda historiska kontrolljämförelsen kan inte accepteras som belegg för relevant effekt. Utan en komparatorarm kan inte storleken på den respons som uppnåddes med pralatrexat i studie PDX-008 kritiskt bedömas. Därför kan den kliniska effekten av detta medel inte anses vara fastställd vid den föreslagna indikationen.

Den aktuella databasen om säkerhet, inräknat erfarenhet från utförda studier samt sammanhanget efter marknadsföring, räcker för karakteriseringen av toxicitetsprofilen. Den totala frekvensen av pralatrexat-relaterade oönskade händelser var hög. De flesta biverkningar var klass-specifika, förväntade och hanterbara. En hög prevalens av mukositt noterades. Dödsfall i samband med behandling med pralatrexat rapporterades. Behandling med pralatrexat är förknippad med en risk för allvarliga och fatala dermatologiska reaktioner som för närvarande inte fullständigt kan förutses eller undvikas.

Sammanfattningsvis har nyttan inte fastställts. I frånvaro av fastställd nytta kan ett positivt nytta-risk-förhållande inte anses ha fastställts.

Efter CHMP:s vetenskapliga slutsatser som antogs den 19 januari 2012 om att Folutyn inte kunde godkännas för behandling av vuxna patienter med perifert T-cellslymfom (nodalt, extranodalt och leukemiskt/disseminerat) som har progredierat efter minst en tidigare behandling, eftersom ett positivt nytta-risk-förhållande inte kunde anses ha fastställts i frånvaro av fastställd nytta, lämnade sökanden in utförliga skäl till omprövning av skälen till avslag.

Utförliga skäl till omprövning

Efter en begäran från sökanden vid tiden för omprövningen kallade CHMP in en vetenskaplig rådgivande grupp för onkologi, där experterna hade bjudits in för att bidra med synpunkter på CHMP:s skäl till avslag, med beaktande av sökandens svar.

Sökanden angav skriftligen och vid en muntlig förklaring att CHMP i sitt antagna yttrande kanske inte skulle ha fullständigt beaktat uppgifterna i rätt kliniskt sammanhang för att kunna bedöma den kliniska nyttan av pralatrexat vid en sällsynt sjukdom för vilken det hittills inte finns någon godkänd behandling. Ytterligare analyser tillhandahölls av sökanden till stöd för den kliniska effekten av pralatrexat vid den föreslagna indikationen.

Sökanden angav följande utförliga skäl som skulle beaktas under omprövningen.

Skäl 1 – Storleken på den kliniska effekten av pralatrexat vid behandling av patienter med PTCL som har progredierat efter minst en tidigare behandling (återfall i eller refraktärt PTCL) kan bedömas utifrån de tillhandahållna uppgifterna. Dessa uppgifter ger tillräckliga belegg till stöd för den kliniska effekten av pralatrexat på följande grunder:

- Delar av pralatrexats unika verkningsmekanism har styrkt en särskild aktivitet vid T-cellslymfom.
- Klinisk effekt vid återfall i eller refraktärt PTCL har styrkts i både huvudstudien PDX-008 och den stödjande fas 1/2-studien PDX-02-078.

- Pralatrexats kliniska effekt påvisades i PDX-008 genom responsfrekvensen (29 procent och 39 procent genom centralgranskning respektive prövare, med en medianduration av respons på 12,6 månader och en medianduration av CR/CRu på 44,2 månader), med bestående svar (59 procent och 47 procent av respondenter med > 6 respektive > 12 månaders responsduration), och klinisk nytta uppnådd genom dessa responser, inräknat förbättrade resultat för patienter jämfört med deras direkt föregående behandling, där patienter användes som egna kontroller.
- Storleken på den kliniska effektfördelen av pralatrexat bekräftas ytterligare av jämförelser med analyser av historisk databas och matchade kontroller, vid vilka pralatrexat visade på en förbättrad total överlevnad (OS) (riskkvot på 0,39 [95 procent CI: 0,26, 0,60] och median OS på 19,0 månader för pralatrexat mot 5,8 månader för matchade kontroller). Med tanke på att sjukdomens naturliga utveckling är välkänd och välbeskriven bör detta anses vara en lämplig metod för att underbygga bedömningen av klinisk effekt.

Skäl 2 – PTCL är en sällsynt sjukdom med en mycket aggressiv klinisk utveckling och det saknas behandlingar inom EU som är specifikt godkända för denna indikation, varför pralatrexat fyller ett signifikant ouppfyllt medicinskt behov.

Skäl 3 – Direkt patienttillgång utifrån folkhälsoskäl väger tyngre än den risk som finns i de vetenskapliga osäkerheter som omger nyttabedömningen.

Enligt sökanden är den valda metoden för att avge ett positivt nytta-risk-förhållande för pralatrexat förenlig med de fastställda principerna i de tillämpliga CHMP-riktlinjerna, särskilt "Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man" och "Guideline on Clinical Trials in Small Populations."

CHMP bedömde alla utförliga skäl till omprövningen och argument som sökanden lade fram, samt beaktade den vetenskapliga rådgivande gruppens synpunkter.

Vad gäller Skäl 1 vidhöll CHMP sin uppfattning att det inte är möjligt att kritiskt bedöma storleken på responsen utan en komparatorarm. Den iakttagna aktiviteten inom responsfrekvensen kan inte anses vara dramatisk, och det är inte känt om eller i vilken grad en respons skulle kunna översättas i klinisk nytta för denna patientgrupp.

Sökanden lade fram en analys där pralatrexat verkar vända på tendensen av minskande respons på successiva linjer av kemoterapi och ökande median PFS. Denna typ av jämförelse kan dock inte anses vara övertygande vad gäller att fastställa effekt eftersom den bygger på starka antaganden, liknande en historisk jämförelse.

Sökanden har tillhandahållit en matchad historisk kontrollerad analys, med jämförelser mot OS-data. De angivna kriterierna utgör centrala prognosfaktorer, men det finns många andra potentiella skillnader mellan en klinisk prövningspopulation, som måste uppfylla flera olika kriterier för inklusion/exklusion, och dessa historiska databaser som täcker en bredare uppsättning patienter. Inklusionskriterier för en klinisk prövning skulle kunna omfatta en viss förväntad livslängd och resultat status, medan exklusionskriterier skulle kunna omfatta närvaron av andra samtidiga aktiva maligniteter, hjärtproblem eller okontrollerad hypertoni, samtidig hiv, osv. All snedvridning (bias) som införts genom dessa underliggande skillnader skulle inte tas upp i den primära analysen eller någon av känslighetsanalyserna.

Sökanden har använt en medicinsk granskning för att bestämma de matchade gruppernas jämförbarhet, men samtidigt består potentialen för bias eftersom det inte går att utesluta en viktig åtskillnad i behandling och kontrollgrupper. Det är exempelvis inte möjligt att avgöra om patienterna behandlades i ett liknande sammanhang och på ett liknande sätt (potentiella skillnader i fullföljande, samtidiga och stödjande behandlingar, felfrihet i dos och behandlingsduration, sjukdomens stadium och svårighetsgrad), och därmed huruvida matchningarna var jämförbara utöver de undersökta behandlingarna.

Totalt sett tenderar externt kontrollerade prövningar att överskatta effekten av testbehandlingar, och tolkningen att pralatrexat förbättrade OS jämfört med matchade historiska kontroller kan, trots storleken på den beskrivna effekten, bara ses som hypotesgenererande till följd av mångfalden av potentiella snedvridningar som inte går att övertygande utesluta.

Avseende Skäl 2 bekräftade CHMP att PTCL är en sällsynt sjukdom med en aggressiv klinisk utveckling och dålig prognos. Det finns just nu inga godkända behandlingar inom EU specifikt för den sökta indikationen och det finns ett ouppfyllt medicinskt behov. Därför enades kommittén om att det behövs nya behandlingar med fastställd effekt vid denna sjukdom. De inlämnade kliniska uppgifterna för Folutyn anses dock inte vara tillräckliga för att underbygga en gynnsam bedömning av nytta-risk-förhållandet. Även om det just nu inte finns någon konsensus om standardbehandling för PTCL medger inte de inlämnade uppgifterna att någon slutsats dras om Folutyns effekt. Vad gäller de argument som sökanden lade fram för Skäl 3 ansåg CHMP att nyttan inte är styrkt och att behovet av direkt tillgång därför inte är motiverat.

Sammanfattningsvis och efter bedömning av de analyser som har lämnats in som svar på skälen till avslag anses de inlämnade uppgifterna fortfarande inte vara tillräckliga för att Folutyns effekt ska kunna fastställas hos patienter med perifert T-cellslymfom (nodalt, extranodalt och leukemiskt/disseminerat) som har progredierat efter minst en tidigare behandling. Därför har CHMP vidhållit sin tidigare uppfattning att effekten inte är fastställd.

Skäl till avslag

Skälen är följande:

- I frånvaro av fastställd nytta kan inte ett positivt nytta-risk-förhållande anses ha fastställts.

CHMP anser i enlighet med artikel 12 i förordning (EG) nr 726/2004 att effekten inte har blivit korrekt eller tillräckligt påvisad för ovanstående läkemedel.

Av denna anledning har CHMP rekommenderat att det villkorliga godkännandet för försäljning avslås för Folutyn.