

IV PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

Zinātniskie secinājumi

Yondelis ir pretvēža zāles ar divām indikācijām:

1. pacientu ar progresējošu *mīksto audu sarkomu* ārstēšanai pēc tam, kad ārstēšana ar antraciklīniem un ifosfamīdu bijusi neveiksmīga vai ja šo līdzekļu lietošana nav piemērota;
2. kombinācijā ar pegilētu liposomālu doksorubicīnu (PLD) Yondelis ir indicētas tādu pacientu ārstēšanai, kurām ir recidivējošs, pret platīnu *jutīgs olnīcu vēzis*.

Pēc olnīcu vēža indikācijas apstiprināšanas ES tika sākts pētījums OVC-3006. Tas bija randomizēts, atklāts, daudzcentru 3. fāzes pētījums, kurā vērtēja trabektedīna efektivitāti un drošumu kombinācijā ar PLD progresējoša, recidivējoša olnīcu vēža pacientēm, kuras iepriekš bija saņēmušas divus platīnu saturošas ķīmijterapijas kursus, salīdzinot ar PLD monoterapiju, un primārais beigupunkts bija kopējā dzīvildze (OS, overall survival).

Pārskatot otrās vērtīguma starpanalīzes rezultātus, neatkarīga datu uzraudzības komiteja (IDMC) ieteica pārtraukt pētījumu, jo dzīvildze trabektedīna un PLD kombinācijas grupā nebija labāka kā PLD monoterapijas grupā. Pētījumā netika sasniegts ne primārais beigupunkts – kopējā dzīvildze, ne sekundārais beigupunkts – dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS, progression-free survival).

Tāpēc Eiropas Komisija 2020. gada 21. februārī saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu uzsāka procedūru un pieprasīja CHMP izvērtēt pētījumu 3006 un tā ietekmi uz Yondelis ieguvuma un riska attiecību un izdot ieteikumu, vai vajadzētu saglabāt, grozīt, apturēt vai atsaukt zāļu reģistrācijas apliecības.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Yondelis reģistrācijas apliecību pirmo reizi izsniedza 2007. gada 17. septembrī mīksto audu sarkomas indikācijai. Olnīcu vēža indikāciju apstiprināja 2009. gadā, pamatojoties galvenokārt uz pētījumu OVA-301. Tas bija randomizēts, atklāts, daudzcentru 3. fāzes pētījums, kurā vērtēja trabektedīna un pegilēta liposomāla doksorubicīna (PLD) kombinācijas efektivitāti un drošumu 645 pacientēm ar recidivējošu olnīcu vēzi. Vērtējot dzīvildzi bez slimības progresēšanas (primāro beigupunktu), pētījumā konstatēja trabektedīna un PLD pārākumu salīdzinājumā ar PLD monoterapiju: slimības progresēšanas risks samazinājās par 21 % (RA=0,79, TI: 0,65–0,96, p=0,02). Lietojot trabektedīnu kombinācijā ar PLD, arī kopējās atbildes reakcijas rādītāji (ORR) bija labāki (27,6 % salīdzinājumā ar 18,8 %, lietojot tikai PLD). Kopējās dzīvildzes rezultāti atbilda nāves riska samazinājumam ar 95 % TI=0,72–1,02, bet bez statistiskās nozīmības. Pamatojoties uz šo pētījumu, tika reģistrēta šāda indikācija: “Yondelis kombinācijā ar pegilētu liposomālu doksorubicīnu (PLD) ir indicētas tādu pacientu ārstēšanai, kurām ir recidivējošs, pret platīnu jutīgs olnīcu vēzis”.

Yondelis kombinācijā ar pegilētu liposomālu doksorubicīnu (Yondelis + PLD) ir indicētas tādu pacientu ārstēšanai, kurām ir recidivējošs, pret platīnu jutīgs olnīcu vēzis. Šo indikāciju apstiprināja, pamatojoties uz pētījumu ET743-OVA-301 (pētījumu 301) – randomizētu 3. fāzes pētījumu ar 672 pacientēm, kuras saņēma vai nu trabektedīnu (1,1 mg/m²) un PLD (30 mg/m²) reizi trīs nedēļās, vai PLD (50 mg/m²) reizi četrās nedēļās. Šajā pētījumā pacientēm olnīcu karcinoma iepriekš bija ārstēta (80 % pacientu iepriekš bija saņēmušas taksānus), taču bija veikts tikai viens platīnu saturošs ķīmijterapijas kurss un vairāk nekā sešus mēnešus pēc olnīcu vēža ārstēšanai veiktās platīnu saturošs ķīmijterapijas sākuma (pirmās devas ievadīšanas) slimība bija vai nu recidivējusi, vai progresējusi. Pētījumā bija iekļautas pacientes, kurām bija pret platīnu rezistentā slimība (intervāls bez platīna lietošanas (PFI) kopš platīna terapijas noslēguma īsāks par sešiem mēnešiem), un pacientes, kurām bija pret platīnu jutīga slimība (PFI kopš platīna terapijas noslēguma \geq 6 mēneši), kurām nebija paredzams ieguvums no platīnu saturošas ķīmijterapijas, kurām šāda terapija nebija piemērota vai kuras to nevēlējās saņemt. Primārais beigupunkts bija PFS, un pacientes tika stratificētas atbilstoši jutībai vai rezistencei pret platīnu.

Pēc tam uzņēmums Janssen veica pētījumu ET743-OVC-3006 (pētījumu 3006). Zinātniskas konsultācijas ES par pētījumu 3006 netika lūgtas. Šis bija 3. fāzes, randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums ar mērķi novērtēt trabektedīna + PLD kā trešās līnijas ķīmijterapijas efektivitāti un drošumu pētāmām personām ar progresējošu, recidivējošu epiteliālu olnīcu, primāru peritoneālu vai olvadu vēzi. *Pētījuma dalībniecēm bija jābūt jutīgām pret platīnu (PFI \geq seši mēneši) pēc pirmā platīnu saturošā terapijas kursa un bija jābūt konstatētai pilnīgai vai daļējai atbildes reakcijai uz otrās līnijas platīnu saturošu ķīmijterapiju (bez PFI ierobežojumiem), kas nozīmē, ka šīs pacientes varēja būt vai nu jutīgas pret platīnu (PFI \geq 6 mēneši), vai rezistentas pret platīnu (PFI $<$ seši mēneši) pēc otrā platīnu saturošā terapijas kursa. Sievietes pēc nejaušības principa attiecībā 1 : 1 tika iedalītas ārstēšanai ar Yondelis + PLD vai tikai ar PLD. Randomizācijai izmantoja stratifikāciju atbilstoši ECOG funkcionālo spēju statusam (0 pret 1), PFI pēc pirmās līnijas platīnu saturošas ķīmijterapijas (6-12 mēneši, > 12-24 mēneši, > 24 mēneši), BRCA1/2 (krūts vēža gēnu) dīgļšūnu statusam (ir vai nav mutācija) un PLD iepriekšējai lietošanai (jā vai nē). Pētījuma primārais mērķis bija salīdzināt OS pēc ārstēšanas ar Yondelis + PLD un PLD monoterapiju. Sekundārie mērķi bija PFS, ORR, FK un drošums. Vienu veltīguma starpanalīzi attiecībā uz OS bez saistoša rezultāta veica pēc 170 notikumiem, kas atbilst 33 % no iepriekš definēta galīgai analīzei nepieciešamā notikumu skaita (514 notikumi). Pēc datu pārskatīšanas pirmajā starpanalīzē neatkarīga datu uzraudzības komiteja (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) pieprasīja veltīguma papildu analīzi, kad bija konstatēti 45 % notikumi (232 notikumi). Šī analīze protokolā nebija plānota. Konstatēja RA=0,96 attiecībā uz OS, kas šķērsoja pētījuma veltīguma robežu 0,93, lai pierādītu, ka Yondelis + PLD lietošanas gadījumā OS būtu labāka nekā PLD monoterapijas gadījumā. Vēlāk, pēc tam, kad IDMC bija nolēmusi ieteikt pētījumu pārtraukt divu galveno iemeslu dēļ, pētījumu pārtrauca. Šie iemesli bija a) primārās analīzes (OS) veltīgums un b) pārmērīgs risks, ņemot vērā nelabvēlīgu notikumu (NN) neatbilstību par sliktu eksperimentālās terapijas grupai.*

Novērotos datus nevar izmantot ar pētījuma protokolā iekļauto hipotēzi (t. i., ārstējot pētāmās personas, kurām ir pret platīnu jutīgs progresējošs recidivējošs epiteliāls olnīcu, primārs peritoneāls vai olvadu vēzis un kuras iepriekš ir saņēmušas divus platīnu saturošas ķīmijterapijas kursus, kopējā dzīvildze Yondelis + PLD lietošanas gadījumā būs labāka nekā PLD monoterapijas gadījumā) saistītās statistiskās hipotēzes pārbaudei, un uzskata, ka novērotajiem datiem nav tāda stipruma un pierādījumu līmeņa, kāds tiktu sasniegts, ja pētījumu pabeigtu, kā plānots.

Turklāt atšķirības starp abiem pētījumiem (pētījumu 301 un pētījumu 3006) neļauj attiecīgi salīdzināt populācijas un iznākumus. Galvenā atšķirība ir saistīta ar iepriekš nozīmēto terapijas kursu skaitu. Pētījumā 301 bija iekļautas iepriekš ar vienu platīnu saturošas ķīmijterapijas kursu ārstētas pacientes, bet pētījumā 3006 bija iekļautas pacientes, kurām bijusi neveiksmīga otrās līnijas platīnu saturoša ķīmijterapija. Turklāt *post hoc analīzē konstatēja, ka 42 % pētījumā 3006 iekļauto pētāmo personu bija rezistentas pret platīnu (PFI $<$ 6 mēneši) pēc pēdējā platīnu saturošā kursa*, bet Yondelis ir apstiprinātas lietošanai tikai pacientēm, kurām ir pret platīnu jutīga slimība.

Attiecībā uz primāro beigupunktu iznākumiem pētījumā 301 konstatēja PFS mediānas atšķirību par 1,5 mēnešiem ar Yondelis + PLD, bet pētījumā 3006 bija plānots atklāt OS mediānas atšķirību par 4,5 mēnešiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iebilda, ka pētījuma 3006 post hoc analīzes liecināja par tendenci uz labāku PFS kombinācijā ar nozīmīgu ORR uzlabošanos pacientēm, kuras bija jutīgas pret platīnu pēc pēdējā platīnu saturošas terapijas kursa. Taču, kā iztirzāts iepriekš, pētījumā netika sasniegts tā primārais mērķis novērtēt Yondelis, pieņemot, ka Yondelis + PLD lietošanas gadījumā OS būs labāka nekā PLD monoterapijas gadījumā. Tikai tad, ja pētījums 3006 būtu pabeigts, kā plānots, un tiktu konstatēta pozitīva ietekme uz OS, iesniegto pētījumu 301 un 3006 ad hoc salīdzinājumu (dati nav parādīti) varētu izmantot post hoc definētai tādu pētījuma 3006 pacienšu apakšgrupai, kurām pēc pēdējā platīnu saturošās terapijas kursa ir pret platīnu jutīga slimība. Taču aizvien lielas bažas radītu ierobežojumi, kas saistīti ar dažādu pacienšu populāciju salīdzināšanu starp pētījumiem.

Lai gan BRCA un PFI bija stratifikācijas faktori, OS un PFS atkarībā no BRCA statusa vai PFI bija pētnieciskie beigupunkti un tie nebija koriģēti atbilstoši kardinalitātei. Metodoloģisku trūkumu dēļ attiecībā uz šiem beigupunktiem un pēc šiem faktoriem definētās apakšgrupās iegūtie rezultāti ar lielāku iespējamību var būt nepatiesi apmēra un virziena ziņā un tos nevar izmantot normatīvu lēmumu pieņemšanai.

Ņemot vērā iepriekš minēto, pētījumā 3006 iegūtie dati neļauj izdarīt secinājumus par Yondelis + PLD ietekmi, lietojot to kā trešās līnijas terapiju pret platīnu jutīgu olnīcu vēža ārstēšanai.

Attiecībā uz drošumu pētījumā 3006 konstatēja atšķirības starp abām terapijas grupām, vērtējot NN skaitu, smaguma pakāpi un nopietnību. Aptuveni 85 % pacienšu radās 3.-4. pakāpes NN Yondelis + PLD grupā, salīdzinot ar 63,8 % kontroles grupā. Vislielākā atšķirība konstatējama saistībā ar 4. pakāpes NN – 44,1 % salīdzinājumā ar 10,3 %. Vērtējot aprūpes standartus, skaidra atšķirība ir redzama sadaļā “asins un limfātiskās sistēmas traucējumi” –56,6 % pret 27,7 %, un “izmeklējumi” (neitropēnija, leikopēnija, trombocitopēnija u. tml.) – 51,7 % pret 10,6 %. Taču ar ādas un zemādas audu bojājumiem saistītu 3.-4. pakāpes NN Yondelis + PLD grupā bija nozīmīgi mazāk nekā doksorubicīna monoterapijas gadījumā (3,8 % pret 14,5 %), kas ir mazliet mulsinoši, jo trabektedīnu pētījumā 3006 lieto papildus doksorubicīnam.

Yondelis + PLD grupā bija nedaudz vairāk NN, vērtējot rādītāju “nāve 60 dienu laikā pēc pētījuma zāļu lietošanas uzsākšanas” Yondelis + PLD grupā un “nāve 30 dienu laikā pēc pēdējās devas lietošanas”. Letālu NN skaits bija 10 (3,5 %) salīdzinājumā ar 5 (1,8 %) par labu doksorubicīna monoterapijas grupai.

Yondelis + PLD grupā iekļautās pacientes terapiju pārtrauca daudz biežāk nekā kontroles grupas pacientes un, kā paredzēts, deva bija jāsamazina pusei pacienšu Yondelis + PLD grupā, salīdzinot ar trešdaļu pacienšu kontroles grupā.

Kopumā nopietnu NN skaits bija nozīmīgi lielāks (41,3 % kombinētās terapijas grupā salīdzinājumā ar 20,6 % PLD grupā), un novēroja būtisku 3.-4. pakāpes NN kopējā rādītāja atšķirību (85 % kombinētās terapijas grupā salīdzinājumā ar 63,8 % kontroles grupā). Tas nav negaidīti, salīdzinot kombinētu terapiju ar monoterapiju pacientēm, kuras jau bija saņēmušas vairākus terapijas kursus.

CHMP ņēma vērā un atbalstīja PRAC *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* procedūrā izteikto lūgumu reģistrācijas apliecības īpašniekam iesniegt izmaiņu pieteikumu, lai atjauninātu zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā iekļauto informāciju, pievienojot apvienotus datus no olnīcu vēža 3. fāzes klīniskajiem pētījumiem.

Yondelis kombinācijā ar PLD ir apstiprinātas, pamatojoties uz pozitīviem pētījuma rezultātiem, kas liecina, ka ieguvuma un riska attiecība pacientēm ar recidivējošu pret platīnu jutīgu olnīcu vēzi ir pozitīva (pētījums 301). Jaunajā pētījumā 3006 netika iegūti pierādījumi pret statistisko hipotēzi, ka Yondelis + PLD un PLD lietošanas gadījumā OS ir vienāda. Turklāt pētījuma 3006 rezultāti nesniedz tāda līmeņa un stipruma klīniskos pierādījumus, kas ļautu secināt, ka Yondelis + PLD nepiemīt klīniski nozīmīga labvēlīga ietekme uz OS un PFS, lietojot tos trešās līnijas terapijai pacientēm, kurām ir pret platīnu jutīgs olnīcu vēzis.

Tādēļ pozitīvā ieguvuma un riska attiecība, kas noteikta olnīcu vēža indikācijai, pamatojoties uz labi īstenotu 3. fāzes pētījumu 301, kurā pierādīta Yondelis + PLD labvēlīga ietekme uz PFS pacientēm ar recidivējošu, pret platīnu jutīgu olnīcu vēzi, saglabājas nemainīga.

CHMP iesaka arī veikt izmaiņas šo zāļu reģistrācijas apliecībā tā, lai zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā atspoguļotu pētījuma 3006 rezultātus.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja izskatīja Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā noteikto procedūru attiecībā uz Yondelis.
- Komiteja pārskatīja klīniskā pētījuma ET743-OVC-3006 (3. fāzes, randomizēta, atklāta, daudzcentru pētījuma ar mērķi novērtēt trabektedīna un pegilēta liposomāla doksorubicīna kombinācijas kā trešās līnijas ķīmijterapijas efektivitāti un drošumu pacientēm ar progresējošu, recidivējošu epiteliālu olnīcu, primāru peritoneālu vai olvadu vēzi) klīniskā pētījuma ziņojumu.
- Komiteja ņēma vērā, ka pēc pirmās neplānotās vērtējuma starpanalīzes IDMC lūdza pētījumam 3006 veikt vērtējuma papildu analīzi, kad konstatēti 45 % notikumu (232 notikumi). Pamatojoties uz šo protokolā neplānoto analīzi, IDMC ieteica pārtraukt pētījumu ar primāro beigupunktu (OS) saistīta vērtējuma un pārmērīga riska dēļ, ņemot vērā nevēlamo notikumu neatbilstību par sliktu eksperimentālajai grupai. Saņemot šo ieteikumu, sponsors priekšlaicīgi izbeidza pētījumu 3006.
- Komiteja arī ņēma vērā, ka pētījums 3006 un pētījums 301 (pivotālais pētījums, kas izmantots olnīcu vēža indikācijas apstiprināšanai) atšķiras pēc iepriekšējo terapijas kursu skaita, jutības pret platīnu un primārā beigupunkta, kas neļauj attiecīgi salīdzināt populācijas un iznākumus. Šīs atšķirības starp pētījumiem neļauj piemērotā veidā salīdzināt populācijas un iznākumus.
- Kopumā Komiteja uzskatīja, ka priekšlaicīgi izbeigtajā pētījumā 3006 iegūtie dati nesniedz tāda līmeņa un stipruma klīniskos pierādījumus, kādi būtu nepieciešami secinājumu izdarīšanai par labvēlīgas ietekmes neesamību, veicot trešās līnijas terapiju pacientēm ar pret platīnu jutīgu olnīcu vēzi.
- Komiteja ņēma vērā, ka kopumā pētījumā 3006 Yondelis + PLD drošuma profils ir tāds pats, kā šai kombinācijai zināmais drošuma profils. Lai gan pētījuma Yondelis + PLD grupā iekļautajām pacientēm nevēlami notikumi radās biežāk nekā PLD grupas pacientēm, tas nav negaidīti, salīdzinot kombinētu terapiju ar monoterapiju.
- Tādēļ komiteja secināja, ka pozitīvā ieguvuma un riska attiecība, kas Yondelis noteikta olnīcu vēža indikācijai, pamatojoties uz labi īstenotu 3. fāzes pētījumu 301, kurā pierādīta Yondelis un pegilēta liposomālā doksorubicīna kombinācijas labvēlīga ietekme uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS) pacientēm ar recidivējošu pret platīnu jutīgu olnīcu vēzi, saglabājas nemainīga.
- Komiteja ieteica pētījumu 3006 atspoguļot zāļu apraksta 5.1. apakšpunktā.

Komiteja secināja, ka Yondelis ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti iepriekš minētie grozījumi.