

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Teaduslikud järeldused

Yondelis on vähivastane ravim, millel on kaks näidustust:

1. patsientide ravi, kellel on kaugelearenenud *pehmete kudede sarkoom*, mis ei reageeri antratsükliinidele ega ifosfamiidile, või kellele need ravimid ei sobi;
2. kasutamisel koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (PLD) on Yondelis näidustatud plaatinatundliku relapseerunud *munasarjavähiga* patsientide raviks.

Pärast munasarjavähi ravi näidustuse heaks kiitmist EL-is alustati uuringut OVC-3006. See oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, milles hinnati trabektediini ja PLD kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud relapseerunud munasarjavähiga patsientidel, kes olid saanud varem kaks rida plaatinapõhist keemiaravi, võrreldes PLD kasutamisega ainuravimina. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elumus (*overall survival*, OS).

Pärast efektiivsuse puudumise teise vaheanalüüsi tulemuste läbivaatamist soovitas sõltumatu andmeseire komitee uuringu katkestada, sest trabektediini ja PLD kombinatsioonravi rühmas ei olnud elumus suurem kui ainult PLD rühmas. Uuring ei saavutanud ei esmast tulemusnäitajat (üldine elumus) ega teisest tulemusnäitajat, mis oli progressioonita elumus (*progression-free survival*, PFS).

Seepärast algatas Euroopa Komisjon 21. veebruaril 2020 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ning palus inimravimite komiteel hinnata uuringut 3006 ja selle mõju Yondelise kasulikkuse ning riski tasakaalule ning soovitada, kas asjakohased müügiloa tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Yondelise müügiluba anti esmakordselt 17. septembril 2007 pehmete kudede sarkoomi ravi näidustuse jaoks. Munasarjavähi ravi näidustus kiideti heaks 2009. aastal peamiselt uuringu OVA-301 alusel, mis oli randomiseeritud avatud mitmekeskuseline III faasi uuring, milles hinnati trabektediini efektiivsust ja ohutust kasutamisel koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (PLD) 645-l relapseerunud munasarjavähiga patsiendil. Uuring näitas, et PLD ja trabektediini kombinatsioonravi on parem kui PLD ainuravimina progressioonita elumuse suhtes (PFS, esmane tulemusnäitaja): haiguse progressiooni risk vähenes 21% (HR = 0,79, CI: 0,65–0,96; p = 0,02). Lisaks oli trabektediini ja PLD kombinatsioonravi üldine ravivastuse määr parem (27,6% vs. 18,8% ainult PLD rühmas). Üldise elumuse tulemused olid võrreldavad surma riski vähenemisega (95% CI: 0,72–1,02), kuid need ei olnud olulised. Selle uuringu alusel kiideti heaks järgmine näidustus: „Yondelis on koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (PLD) kasutamisel näidustatud plaatinale tundliku retsidiveerunud munasarjavähiga patsientide raviks“.

Yondelis on kasutamisel koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga (Yondelis + PLD) näidustatud plaatinatundliku relapseerunud munasarjavähiga patsientide raviks. Heakskiit põhines uuringul ET743-OVA-301 (uuring 301), mis oli randomiseeritud III faasi uuring, milles osales 672 patsienti, kes said kas trabektediini (1,1 mg/m²) ja PLD-d (30 mg/m²) iga 3 nädala järel või ainult PLD-d (50 mg/m²) iga 4 nädala järel. Selles uuringus olid patsiendid varem saanud munasarjavähivastast ravi (80% olid varem saanud taksaane), kuid nad olid saanud ainult 1 plaatinapõhise keemiaravi skeemi ning neil oli munasarjavähi plaatinapõhise keemiaraviga alustamise (esimese annuse) järel tekkinud kas retsidiiv või progressioon rohkem kui 6 kuu pärast. Uuring hõlmas plaatinaresistentse haigusega patsiente (plaatinavaba periood alates plaatinaravi lõpust alla 6 kuu) ja plaatinatundliku haigusega patsiente (plaatinavaba periood alates plaatinaravi lõpust üle 6 kuu), kellele eeldatavasti ei oleks olnud kasulik plaatinapõhise keemiaravi kordamine või kes ei täitnud kordusravi kriteeriume või ei soovinud kordusravi. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonita elumus (PFS) ja patsiendid stratifitseeriti plaatinatundlikkuse ja plaatinaresistentsuse alusel.

Seejärel tegi Janssen uuringu ET743-OVC-3006 (uuring 3006). Uuringu 3006 kohta ei küsitud teaduslikke nõuandeid ELi tasandil. See uuring oli III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring, mis oli kavandatud trabektediini + PLD efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks kolmanda rea keemiaravina kaugelearenenud-relapseerunud epiteliaalse munasarjavähi, primaarse kõhukelmevähi või munajuhavähiga patsientidel. *Uuringus osalejad pidid olema pärast esimest plaatina sisaldavat raviskeemi plaatinatundlikud (plaatinavaba periood – PFI $\geq$ 6 kuud) ja neil pidi olema täielik või osaline ravivastus teise rea plaatinapõhisele keemiaravile (ilma PFI piiranguteta), mis tähendas, et patsiendid võisid olla pärast plaatinat sisaldavat teist raviskeemi kas plaatinatundlikud (PFI $\geq$ 6 kuud) või plaatinaresistentsed (PFI $<$ 6 kuud).* Naised määrati juhuslikustatult (suhtes 1 : 1) kas Yondelis + PLD või ainult PLD rühma, kusjuures randomiseerimine stratifitseeriti ECOG PS-i järgi (0 või 1), esimese rea plaatinapõhise keemiaravi järgse PFI järgi (6–12 kuud, $>$ 12–24 kuud, $>$ 24 kuud), BRCA1/2 geneetilise oleku järgi (mutatsiooniga või mutatsioonita) ning varasema PLD kasutamise järgi (jah või ei). Uuringu esmane eesmärk oli võrrelda üldist elumust (OS) pärast Yondelis + PLD kombinatsioonravi ja PLD monoterapiat. Teised eesmärgid olid progressioonita elumus (PFS), üldine ravivastuse määr (ORR), farmakokineetika (PK) ja ohutus. Pärast 170 sündmust, mis moodustas 33% lõplikuks analüüsiks vajalikust eelmääratud sündmuste arvust (514 sündmust), tehti üldise elumuse suhtes üks mittesiduv kasulikkuse puudumise vaheanalüüs. Pärast esimese vaheanalüüsi andmete läbivaatamist tellis sõltumatu andmeseire komitee kasulikkuse puudumise lisaanalüüsi 45% sündmuste korral (232 sündmust); see analüüs ei olnud kavandatud uuringuprotokollis. Analüüsil oli üldise elumuse HR = 0,96, mis ületas kasulikkuse puudumise piiri 0,93 uuringus, mis oleks tõendanud, et Yondelis + PLD suurendab üldist elumust võrreldes PLD monoterapiaga. Seejärel uuring katkestati, sest sõltumatu andmeseire komitee otsus oli soovitada uuringu katkestamist kahel peamisel põhjusel: a) esmase analüüsi (OS) kasulikkuse puudumine ja b) liigne risk kõrvaltoimete tasakaalustamatuse alusel eksperimentaalse raviskeemi rühmas.

Vaadeldud andmeid ei saa kasutada, et testida statistilist hüpoteesi uuringuprotokollis esitatud hüpoteesi suhtes (et Yondelis + PLD suurendab võrreldes PLD monoterapiaga üldist elumust plaatinatundliku kaugelearenenud-relapseerunud epiteliaalse munasarjavähi, primaarse kõhukelmevähi või munajuhavähiga patsientide ravis, kes olid saanud 2 rida plaatinapõhist keemiaravi). Samuti leitakse, et vaadeldud andmetel puudub tugevus ja tõendite tase, mis oleks saadud uuringu kavakohasel lõpetamisel.

Lisaks takistavad kahe uuringu (uuring 301 ja uuring 3006) erinevused populatsioonide ja tulemuste asjakohast võrdlemist. Põhierinevus on eelnevate raviridade arvu osas. Uuring 301 hõlmas patsiente, kes olid varem saanud ühe rea plaatinapõhist keemiaravi, samas uuring 3006 hõlmas patsiente, kellel ei saadud ravivastust plaatinat sisaldava teise rea keemiaraviga. Lisaks *leiti post-hoc-analüüsil, et 42% uuringusse 3006 kaasatud patsientidest olid pärast plaatinat sisaldavat viimast raviskeemi plaatinaresistentsed (PFI $<$ 6 kuud), kuigi Yondelis on heaks kiidetud ainult plaatinatundliku haigusega patsientidele.*

Uuringus 301 leiti esmaste tulemusnäitajate tulemuste osas 1,5-kuuline erinevus Yondelis + PLD rühma progressioonita elumuse mediaanis, samas võimaldas uuringu 3006 võimsus tuvastada üldise elumuse mediaani 4,5-kuulist erinevust.

Ravimi müügiloa hoidja väitis, et uuringu 3006 *post-hoc*-analüüsid näitasid progressioonita elumuse paranemise trendi koos üldise ravivastuse määra olulise paranemisega selles patsientide allrühmas, kes olid pärast plaatinat sisaldavat viimast ravirida plaatinatundlikud. Nagu eespool märgitud, ei täitnud uuring siiski esmast eesmärki ehk hinnata Yondelist eeldusel, et Yondelis + PLD suurendab üldist elumust võrreldes PLD monoterapiaga. Ainult juhul, kui uuring 3006 oleks kavakohaselt lõpetatud ja üldise elumuse suhtes positiivne, oleks uuringute 301 ja 3006 *ad-hoc*-võrdlust (andmeid ei esitata) saanud kasutada ka uuringus 3006 *post-hoc*-määratud patsientide allrühmas, kes olid plaatinatundliku

haigusega pärast plaatinat sisaldavat viimast ravirida. Eri patsiendipopulatsioonide uuringute võrdluse piirangud oleksid siiski olnud väga probleemsed.

Kuigi BRCA ja plaatinavaba periood olid stratifitseerimistegurid, olid üldine elumus ja progressioonita elumus BRCA-staatuse või plaatinavaba perioodi funktsioonina uurimuslikud tulemusnäitajad ja neid ei kohandatud mitmesuse suhtes. Metodoloogiliste puuduste tõttu on nende tulemusnäitajate tulemused ja nende teguritega määratud allrühmade tulemused palju tõenäolisemalt väära suurusjärgu ja suunaga ning neid ei saa kasutada regulatiivsete otsuste tegemisel.

Eeltoodut arvestades ei saa uuringu 3006 andmete põhjal teha järeldusi Yondelis + PLD toime kohta plaatinatundliku munasarjavähi kolmanda rea ravis.

Ohutuse seisukohast oli uuringu 3006 kahe ravirühma vahel erinevusi nii kõrvaltoimete arvu, raskusastme kui ka tõsiduse osas. Yondelis + PLD rühmas oli patsiente, kellel tekkis III–IV astme kõrvaltoime, ligikaudu 85% ja kontrollrühmas 63,8%. Suurim erinevus esines seoses IV astme kõrvaltoimetega: 44,1% vs. 10,3%. Organsüsteemi klassides oli selge erinevus klassis „Vere ja lümfisüsteemi häired“ (56,6% vs. 27,7%) ja klassis „Uuringud“ (neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia jne; 51,7% vs. 10,6%). Yondelis + PLD rühmas oli oluliselt vähem naha ja nahaaluskoe kahjustustega seotud III/IV astme kõrvaltoimeid kui ainult doksorubitsiini saanute rühmas (3,8% vs. 14,5%), mis on veidi segadusttekitav, sest uuringus 3006 manustati trabektediini lisaravina doksorubitsiinile.

Yondelis + PLD rühmas oli veidi rohkem surmajuhtumeid kategooriates „surm uuringuravimiga ravi alustamisest 60 päeva jooksul“ ja „surm viimase annuse manustamisest 30 päeva jooksul“. Surma põhjustanud kõrvaltoimeid oli 10 (3,5%) vs. 5 (1,8%), vähem doksorubitsiini monoterapias rühmas.

Yondelis + PLD rühma patsiendid katkestasid ravi palju suuremal määral kui kontrollrühma patsiendid ning oodatult tuli annust vähendada pooltel Yondelis + PLD rühma patsientidest võrreldes kolmandikuga kontrollrühmas.

Kokku oli tõsiste kõrvaltoimete arv oluliselt suurem (41,3% kombinatsioonravi rühmas vs. 20,6% ainult PLD rühmas) ja täheldati olulist erinevust III/IV astme kõrvaltoimete üldises sageduses (85% kombinatsioonravi rühmas vs. 63,8% kontrollrühmas). See ei ole ootamatu, kui võrrelda kombinatsioonravi monoterapiaga patsientidel, kes on juba saanud mitme rea ravi.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks ja toetas ravimiohutuse riskihindamise komitee taotlust (*EMA/H/C/PSUSA/00003001/201909*), et ravimi müügiloo hoidja esitaks ravimi omaduste kokkuvõtte lõigu 4.8 täienduse koos munasarjavähi III faasi kliiniliste uuringute koondandmetega.

Yondelise ja PLD kombinatsiooni kasutamine kiideti heaks positiivse uuringu alusel, milles leiti soodne kasulikkuse ja riski tasakaal plaatinatundliku relapseerunud munasarjavähiga patsientidel (uuring 301). Uues uuringus 3006 ei saadud tõendeid statistilisele hüpoteesile, et üldine elumus on Yondelis + PLD rühmas ja ainult PLD rühmas ühesugune. Lisaks ei ole uuringust 3006 saadud kliiniliste tõendite tase ja tugevus piisav järeldamiseks, et kombinatsioonil Yondelis + PLD ei ole kliiniliselt olulist soodsat toimet üldisele ja progressioonita elumusele plaatinatundliku munasarjavähi kolmanda rea ravis.

Seega jääb muutmatuks positiivne kasulikkuse ja riski tasakaal, mis leiti munasarjavähi näidustusel hästi korraldatud III faasi uuringus 301, milles tõendati Yondelis + PLD kasulikku toimet plaatinatundliku relapseerunud munasarjavähiga patsientide progressioonita elumusele.

Lisaks soovitas inimravimite komitee muuta selle ravimi müügiluba nii, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 5.1 kajastaks uuringu 3006 tulemusi.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et:

- komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Yondelise kohta.
- Komitee vaatas läbi aruande kliinilise uuringu ET743-OVC-3006 kohta, mis oli III faasi randomiseeritud avatud mitmekeskuseline uuring ning kavandatud, et hinnata trabedektiini efektiivsust ja ohutust kasutamisel koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga kolmanda rea keemiaravina kaugelearenenud-relapseerunud epiteliaalse munasarjavähi, primaarse kõhukelmevähi või munajuhavähiga patsientidel.
- Komitee märkis, et pärast kasulikkuse puudumise esimest kavandamata vaheanalüüsi taotles uuringu 3006 sõltumatu andmeseire komitee kasulikkuse puudumise lisaanalüüsi 45% sündmuste korral (232 sündmust). Selle, uuringuprotokollis kavandamata analüüsi alusel soovitas sõltumatu andmeseire komitee uuringu katkestada, sest puudus kasulikkus esmase tulemusnäitaja (üldine elumus) osas ja eksperimentaalse rühma suhtes esines liigne risk seoses kõrvaltoimete tasakaalustamatusega. Pärast seda katkestas sponsor uuringu 3006 enneaegselt.
- Lisaks märkis komitee, et uuringu 3006 ja uuringu 301 (mis oli keskse tähtsusega uuring munasarjavähi ravinäidustuse heakskiitmisel) oli erinevusi eelnevate raviridade arvu, plaatinatundlikkuse ja esmase tulemusnäitaja osas, mis takistab populatsioonide ning tulemuste asjakohast võrdlemist. Need uuringutevahelised erinevused takistavad populatsioonide ning tulemuste asjakohast võrdlemist.
- Kokkuvõttes leidis komitee, et enneaegselt katkestatud uuringust 3006 saadud kliiniliste tõendite tase ja tugevus ei ole piisav, et teha järeldusi kasulikkuse puudumise kohta plaatinatundliku munasarjavähiga patsientide kolmanda rea ravis.
- Komitee märkis, et üldjoontes näib Yondelis + PLD ohutusprofiil uuringus 3006 olevat kooskõlas selle kombinatsiooni teadaoleva ohutusprofiiliga. Kuigi Yondelis + PLD uuringurühma patsientidel tekkis rohkem kõrvaltoimeid kui ainult PLD rühma patsientidel, ei ole see ootamatu, kui kombinatsioonravi võrreldakse monoteraapiaga.
- Seepärast järeldas komitee, et Yondelise positiivne kasulikkuse ja riski tasakaal munasarjavähi ravi näidustusel, mis tõendati hästi korraldatud III faasi uuringus 301, mis näitas Yondelise soodsat mõju kasutamisel koos pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga plaatinatundliku relapseerunud munasarjavähiga patsientide progressioonita elumusele, jääb muutmatuks.
- Komitee soovitas kajastada uuringu 3006 andmeid ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 5.1.

Seega on komitee arvamusel, et Yondelise kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud muudatused.