

IV PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS

Mokslinės išvados

Yondelis – tai vaistinis preparatas nuo vėžio, kuris pacientams skiriamas pagal dvi indikacijas:

1. pacientų, kuriems diagnozuota pažengusios stadijos *minkštųjų audinių sarkoma*, gydymas, kai gydymas antraciklinais ir ifosfamidu neveiksmingas, arba kuriems šie vaistai netinka;
2. kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD) Yondelis skiriamas pacientėms, kurioms diagnozuotas recidyvavęs platinai jautrus *kiaušidžių vėžys*, gydyti.

Europos Sąjungoje įregistravus kiaušidžių vėžio gydymo indikaciją, buvo pradėtas tyrimas OVC-3006. Tai buvo atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris 3 fazės tyrimas, kuriuo siekta įvertinti kartu su PLD vartojamo trabektedino veiksmingumą ir saugumą pacientėms, kurioms diagnozuotas pažengusios stadijos, recidyvavęs kiaušidžių vėžys, kurioms anksčiau buvo taikyti du chemoterapijos platinos preparatais kursai, jį lyginant su vienu PLD; kaip pirminė vertinamoji baigtis pasirinkta bendra išgyvenimo trukmė (BIT).

Peržiūrėjęs antros tarpinės analizės dėl galimo tyrimo beprasmiškumo rezultatus, Nepriklausomas duomenų stebėsenos komitetas (IDMC) rekomendavo nutraukti tyrimą dėl nenustatyto kartu su PLD vartojamo trabektedino teigiamo poveikio išgyvenimo trukmei pranašumo prieš vieno PLD teigiamą poveikį. Tyrimui nepakako statistinio pajėgumo įvertinti nei pirminės vertinamosios baigties – poveikio BIT, nei antrinės vertinamosios baigties – poveikio išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmei (ILNT).

Todėl 2020 m. vasario 21 d. Europos Komisija pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti tyrimą Nr. 3006 bei jo poveikį Yondelis naudoti ir rizikos santykiui, taip pat pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti atitinkamus registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas arba palikti juos galioti.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Pirmąkart Yondelis registracijos pažymėjimas buvo išduotas 2007 m. rugsėjo 17 d. pagal minkštųjų audinių sarkomos indikaciją. Kiaušidžių vėžio gydymo indikacija buvo įregistruota 2009 m., remiantis daugiausia tyrimu OVA-301 – atsitiktinių imčių, atviru, daugiacentriu 3 fazės tyrimu, kuriuo siekta įvertinti kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD) vartojamo trabektedino veiksmingumą ir saugumą 645 pacientėms, kurioms buvo diagnozuotas recidyvavęs kiaušidžių vėžys. Šiuo tyrimu buvo įrodytas kartu su PLD vartojamo trabektedino pranašumas prieš vieną PLD pagal poveikį išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmei (ILNT, pirminė vertinamoji baigtis) – vartojant derinį su trabektedinu, ligos progresavimo rizika buvo 21 proc. mažesnė (rizikos santykis (RS)=0,79; pasikliautinis intervalas (PI): 0,65–0,96; p=0,02). Be to, vartojant trabektediną ir PLD, bendri atsako į gydymą rodikliai buvo didesni (27,6 proc. plg. su 18,8 proc. vartojant vieną PLD). Su bendra išgyvenimo trukme susiję rezultatai atitiko mažesnę mirties riziką (95 proc. PI: 0,72–1,02), bet šie duomenys nebuvo statistiškai reikšmingi. Remiantis šiuo tyrimu, buvo patvirtinta tokia indikacija: „Kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD) Yondelis skiriamas pacientėms, kurioms diagnozuotas recidyvavęs platinai jautrus kiaušidžių vėžys, gydyti“.

Kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu (PLD), Yondelis (Yondelis + PLD) skiriamas pacientėms, kurioms diagnozuotas recidyvavęs platinai jautrus kiaušidžių vėžys, gydyti. Ši indikacija patvirtinta remiantis tyrimu ET743-OVA-301 (tyrimas Nr. 301) – atsitiktinių imčių 3 fazės tyrimu su 672 pacientėmis, kurioms kas 3 savaites buvo leidžiamas trabektedinas (1,1 mg/m²) ir PLD (30 mg/m²) arba kas 4 savaites buvo leidžiamas PLD (50 mg/m²). Šiame tyrime dalyvavusios pacientės anksčiau buvo gydytos nuo kiaušidžių karcinomos (80 proc. anksčiau taikytas gydymas taksanais), bet joms taikytas tik 1 chemoterapijos platinos preparatais kursas ir praėjus daugiau kaip 6 mėnesiams po kiaušidžių vėžio chemoterapijos platinos preparatais pradžios (pirmos dozės) liga atsinaujino arba progresavo. Į tyrimą įtrauktos platinai atsparia (nuo gydymo platinos preparatais

pabaigos praėjo mažiau nei 6 mėnesiai) ir platinai jautria (nuo gydymo platinos preparatais praėjo ≥ 6 mėnesiai) liga sergančios pacientės, kurioms pakartotinė chemoterapija platinos preparatais netaikyta, nes manyta, kad tai neturės teigiamo poveikio, arba kurioms nebuvo galima taikyti arba kurios pačios nenorėjo tokios pakartotinės chemoterapijos. Pirminė vertinamoji baigtis buvo ILNT ir pacientės buvo suskirstytos pagal tai, ar liga jautri, ar liga atspari platinai.

Vėliau Janssen atliko tyrimą ET743-OVC-3006 (tyrimą Nr. 3006). ES mokslinių konsultacijų dėl tyrimo Nr. 3006 nebuvo kreiptasi. Šis tyrimas buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris tyrimas, kuriuo numatyta įvertinti trabektedino+PLD, kaip trečios eilės chemoterapijos, veiksmingumą ir saugumą tiriamosioms, kurioms buvo diagnozuotas pažengusios stadijos/recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, pirminis pilvaplėvės arba kiaušintakių vėžys. *Tyrimo dalyvėms turėjo būti diagnozuota platinai jautri liga (gydymo platinos preparatais pertrauka (GPP, angl. platinum-free interval, PFI) ≥ 6 mėn.) po pirmo gydymo platinos preparatais kurso ir turėjo būti nustatytas visiškas arba dalinis atsakas į antros eilės chemoterapiją platinos preparatais (be GPP apribojimų), t. y. po antro gydymo platinos preparatais kurso šių pacienčių liga galėjo būti arba platinai jautri (GPP ≥ 6 mėn.), arba platinai atspari (GPP < 6 mėn.).* Atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 1:1, moterims buvo paskirtas Yondelis + PLD arba vienas PLD; randomizuotos tiriamosios susluoksniuotos pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. ECOG) skalę (0 arba 1), GPP po pirmos eilės chemoterapijos platinos preparatais (6–12 mėn., >12–24 mėn., >24 mėn.), BRCA1/2 embrioninių ląstelių linijos statusą (nustatyta arba nenustatyta mutacija) ir pagal tai, ar anksčiau buvo vartotas PLD (taip arba ne). Pagrindinis tyrimo tikslas buvo palyginti BIT po gydymo Yondelis+PLG ir PLD monoterapijos. Antriniai tikslai buvo įvertinti ILNT, bendrą atsaką į gydymą rodiklį (BAGR), farmakokinetiką ir saugumą. Buvo atlikta viena neprivaloma tarpinė analizė dėl galimo tyrimo beprasmiškumo siekiant įvertinti poveikį BIT po 170 reiškinų, kurie atitiko 33 proc. iš anksto nustatyto galutinei analizei reikalingo įvykių skaičiaus (514 reiškinų). Peržiūrėjęs duomenis šios pirmos tarpinės analizės metu, IDMC paprašė atlikti papildomą analizę dėl galimo tyrimo beprasmiškumo po 45 proc. (232) reiškinų; ši analizė nebuvo numatyta protokole. Nustatytas BIT RS buvo 0,96, t. y. viršijo nustatytą 0,93 tyrimo beprasmiškumo, siekiant įrodyti, kad Yondelis + PLD labiau pailgintų BIT nei PLD monoterapija, ribą. Taigi, tyrimas buvo nutrauktas po to, kai IDMC nusprendė rekomenduoti nutraukti tyrimą dėl 2 pagrindinių priežasčių: a) pirminės analizės beprasmiškumo (BIT) ir b) pernelyg didelės rizikos, atsižvelgiant į bandomojo gydymo režimo atšakai nepalankų nepageidaujamų reiškinų skaičiaus skirtumą.

Surinktų duomenų negalima panaudoti statistinei hipotezei, susijusiai su tyrimo protokole apibrėžta hipoteze, patikrinti (t. y. patikrinti, ar taikant gydymą Yondelis+PLD, tiriamųjų, kurioms diagnozuotas platinai jautrus pažengusios stadijos/recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, pirminis pilvaplėvės arba kiaušintakių vėžys, kurioms anksčiau buvo taikyti 2 chemoterapijos platinos preparatais kursai, BIT pailgės daugiau, nei taikant PLD monoterapiją) ir manoma, kad surinktais duomenimis nepavyko užtikrinti tokio įrodymų statistinio pajėgumo ir lygmens, kuris būtų pasiektas, jeigu tyrimas būtų atliktas taip, kaip planuota.

Be to, dėl šių dviejų tyrimų (Nr. 301 ir Nr. 3006) skirtumų, neįmanoma atitinkamai palyginti jų populiacijų ir gydymo rezultatų. Pagrindinis skirtumas susijęs su anksčiau taikytų gydymo kursų skaičiumi. Į tyrimą Nr. 301 buvo įtrauktos pacientės, kurioms anksčiau buvo taikytas vienas chemoterapijos platinos preparatais kursas, o į tyrimą Nr. 3006 buvo įtrauktos pacientės, kurioms buvo neveiksmingas antras chemoterapijos platinos preparatais kursas. Be to, *atlikus post hoc analizę nustatyta, kad 42 proc. į tyrimą Nr. 3006 įtrauktų tiriamųjų liga po paskutinio gydymo platinos preparatais kurso buvo atspari platinai (GPP < 6 mėn.), o Yondelis skirtas tik tiems pacientams, kurių liga yra jautri platinai.*

Kalbant apie gydymo rezultatus pagal pirmines vertinamąsias baigtis, pažymėtina, kad tyrimo Nr. 301 metu, vartojant Yondelis+PLD, nustatytas 1,5 mėn. vidutinės ILNT skirtumas, o tyrimui Nr. 3006 pakako statistinės galios 4,5 mėn. vidutinės BIT skirtumui nustatyti.

Registruotojas teigė, kad atlikus tyrimo Nr. 3006 *post hoc* analizę, pacienčių, kurioms po paskutinio platinos preparatų terapijos kurso buvo diagnozuota platinai jautri liga, pogrupyje nustatyta ILNT ilgėjimo tendencija ir reikšmingai padidėjęs BAGR. Vis dėlto, kaip anksčiau aptarta, šiuo tyrimu nepavyko pasiekti pagrindinio tikslo – įvertinti Yondelis poveikį, darant prielaidą, kad vartojant Yondelis+PLD, BIT pailgės daugiau, nei taikant PLD monoterapiją. Tik jeigu tyrimas Nr. 3006 būtų atliktas taip, kaip buvo planuota, ir jo rezultatai pagal poveikį BIT būtų teigiami, į pateiktą tyrimų Nr. 301 ir Nr. 3006 *ad hoc* palyginimą (nepateikus duomenų) būtų galima atsižvelgti, vertinant poveikį *post hoc* apibrėžtam tyrimo Nr. 3006 dalyvavusių pacienčių, kurioms po paskutinio platinos preparatų terapijos kurso buvo diagnozuota platinai jautri liga, pogrupiui; vis dėlto, skirtingų tyrimų pacienčių populiacijų palyginimų trūkumai vis tiek būtų sukėlę nemenką susirūpinimą.

Nors BRCA ir GPP pasirinkti kaip sluoksniuotės veiksniai, BIT ir ILNT kaip BRCA statuso arba GPP prieklausos buvo žvalgomosios vertinamosios baigtys ir nebuvo pakoreguotos pagal multiplietiškumo kriterijų. Dėl šių metodologinių trūkumų rezultatų pagal šias vertinamąsias baigtis ir pogrupiuose, apibrėžtuose pagal šiuos veiksnius, klaidingumas poveikio dydžio ir krypties požiūriu yra daug labiau tikėtinas, todėl jų negalima naudoti priimant teisės aktuose numatytus sprendimus.

Atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta pirmiau, remiantis tyrimo Nr. 3006 duomenimis negalima padaryti išvados dėl Yondelis+PLD poveikio platinai jautrių kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms taikomas trečios eilės gydymas.

Kalbant apie saugumą, pažymėtina, kad atliekant tyrimą Nr. 3006, šios dvi gydymo atšakos skyrėsi pagal nepageidaujamų reiškinių skaičių, sunkumą ir rimtumą. Maždaug 85 proc. Yondelis+PLD atšakos pacientų ir 63,8 proc. kontrolinės atšakos pacienčių pasireiškė 3–4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai. Didžiausias skirtumas nustatytas pagal pacienčių, kurioms pasireiškė 4 laipsnio nepageidaujami reiškiniai, procentinę dalį – 44,1 proc. plg. su 10,3 proc. Vertinant nepageidaujamą poveikį skirtingoms sisteminėms organų klasėms, nustatytas aiškus skirtumas pagal kraujo ir limfinės sistemos sutrikimų rodiklį – 56,6 proc. plg. su 27,7 proc. ir pagal tyrimų grupės nepageidaujamų reiškinių (neutropenijos, leukopenijos, trombocitopenijos ir kt.) rodiklį – 51,7 proc. su 10,6 proc. Tačiau Yondelis+PLD atšakoje reikšmingai mažiau nei vieno doksorubicino atšakoje nustatyta 3–4 laipsnio odos ir poodinio audinio sutrikimų grupės nepageidaujamų reiškinių – 3,8 proc. plg. su 14,5 proc., ir tai šiek tiek glumina, nes atliekant tyrimą Nr. 3006, trabektedinas skiriamas kaip papildomas vaistas kartu su doksorubicinu.

Yondelis+PLD atšakoje nustatyta šiek tiek daugiau mirties atvejų, t. y. mirties per 60 dienų nuo gydymo tiriamuoju vaistu pradžios Yondelis+PLD atšakoje ir mirties per 30 dienų po paskutinės dozės atvejų. Pagal nepageidaujamų reiškinių, kurie lėmė pacienčių mirtį, atvejų skaičių rezultatai buvo palankesni doksorubicino monoterapijos atšakai – jie pasireiškė atitinkamai 10 (3,5 proc.) ir 5 (1,8 proc.) pacientėms.

Palyginti su kontroline atšaka, nutraukti gydymą teko daug daugiau Yondelis+PLD atšakos pacienčių; kaip ir tikėtasi, sumažinti vaisto dozę reikėjo pusei Yondelis+PLD atšakos pacientų ir trečdaliui kontrolinės atšakos pacienčių.

Apskritai, rimtų nepageidaujamų reakcijų skaičius buvo gerokai didesnis (41,3 proc. sudėtinės terapijos atšakoje ir 20,6 proc. PLD atšakoje) ir buvo nustatytas didelis bendro 3–4 laipsnio nepageidaujamų reiškinių rodiklio skirtumas (85 proc. sudėtinės terapijos atšakoje ir 63,8 proc. kontrolinėje atšakoje). Tai nėra netikėtas rezultatas, kai lyginamas sudėtinės terapijos ir monoterapijos poveikis pacientams, kuriems jau taikyti keli gydymo kursai.

CHMP atkreipė dėmesį į procedūros Nr. EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909 metu Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) pateiktą prašymą, kad registruotojas pateiktų paraišką dėl preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriaus atnaujinimo, remiantis sujungtais 3 fazės klinikinių tyrimų su kiaušidžių vėžiu sergančiomis pacientėmis duomenimis.

Kartu su PLD skiriamas Yondelis buvo įregistruotas remiantis palankiu tyrimu, kuriuo buvo nustatytas teigiamas šio vaisto naudos ir rizikos santykis pacientėms, kurioms buvo diagnozuotas recidyvavęs platinai jautrus kiaušidžių vėžys (tyrimas Nr. 301). Naujuoju tyrimu Nr. 3006 nepavyko surinkti įrodymų, kuriais būtų galima paneigti statistinę hipotezę, kad vartojant Yondelis+PLD BIT yra tokia pati, kaip vartojant PLD. Be to, tyrimo Nr. 3006 rezultatais taip pat nepavyko užtikrinti tokio klinikinių įrodymų lygio ir statistinio pajėgumo, kad remiantis jais būtų galima padaryti išvadą, jog Yondelis+PD neturi jokio kliniškai reikšmingo teigiamo poveikio platinai jautriam kiaušidžių vėžiu sergančių pacientėms, kurioms taikomas trečios eilės gydymas, BIT ir ILNT.

Todėl pagal kiaušidžių vėžio gydymo indikaciją vartojamo Yondelis teigiamas naudos ir rizikos santykis, kuris buvo patvirtintas remiantis tinkamai atliktu III fazės tyrimu Nr. 301 – juo buvo įrodytas teigiamas Yondelis+PLD poveikis pacientėms, kurioms buvo diagnozuotas recidyvavęs platinai jautrus kiaušidžių vėžys, ILNT – išlieka nepakitęs.

Be to, CHMP rekomendavo keisti šio preparato registracijos pažymėjimo sąlygas, kad į preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyrių būtų įtraukti tyrimo Nr. 3006 rezultatai.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- Komitetas apsvaistė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Yondelis;
- komitetas peržiūrėjo klinikinio tyrimo ataskaitą dėl tyrimo ET743-OVC-3006 – tai buvo 3 fazės, atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris tyrimas, kuriuo numatyta įvertinti kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu vartojamo trabektedino, kaip trečios eilės chemoterapijos, veiksmingumą ir saugumą pacientėms, kurioms buvo diagnozuotas pažengusios stadijos/recidyvavęs epitelinis kiaušidžių, pirminis pilvaplėvės arba kiaušintakių vėžys;
- komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad po pirmos neplanuotos tarpinės analizės dėl galimo tyrimo beprasmiškumo, tyrimo Nr. 3006 Nepriklausomas duomenų stebėsenos komitetas (IDMC) paprašė po 45 proc. (232) reiškinų atlikti papildoma analizę dėl beprasmiškumo. Atlikus šią analizę, kuri nebuvo numatyta protokole, IDMC rekomendavo nutraukti tyrimą dėl beprasmiškumo siekiant įvertinti pirminę vertinamąją baigtį (BIT) ir pernelyg didelės rizikos, atsižvelgiant į bandomojo vaisto atšakai nepalankų nepageidaujamų reiškinų skaičiaus skirtumą, todėl rėmėjas pirma laiko nutraukė tyrimą Nr. 3006.
- komitetas taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad tyrimas Nr. 3006 ir tyrimas Nr. 301 (pagrindinis tyrimas, kuriuo remiantis buvo įregistruota kiaušidžių vėžio gydymo indikacija) skiriasi vienas nuo kito pagal pacientėms anksčiau taikytų gydymo kursų skaičių, pacientėms ligos jautrumą platinai ir pirminę vertinamąją baigtį, todėl negalima palyginti šių tyrimų populiacijų ir gydymo rezultatų. Dėl šių skirtumų neįmanoma atitinkamai palyginti šių pacientų populiacijų ir gydymo rezultatų;
- apskritai komitetas laikėsi nuomonės, kad pirma laiko nutraukto tyrimo Nr. 3006 duomenimis nepavyko užtikrinti tokio klinikinių įrodymų lygmens ir statistinio pajėgumo, kuris yra būtinas, siekiant padaryti išvadą dėl teigiamo poveikio platinai jautriam kiaušidžių vėžiu sergančioms pacientėms, kurioms taikomas trečios eilės gydymas, nebuvimo;
- komitetas atkreipė dėmesį į tai, kad apskritai, atliekant tyrimą Nr. 3006, Yondelis+PLD saugumo charakteristikos atitiko žinomas šio derinio saugumo charakteristikas. Nors tyrimo Yondelis+PLD atšakos pacientėms nustatyta daugiau nepageidaujamų reiškinų nei PLD

atšakos pacientėms, tai nėra netikėtas rezultatas, kai lyginamas vaistų derinio ir monoterapijos poveikis;

- todėl komitetas priėjo prie išvados, kad pagal kiaušidžių vėžio gydymo indikaciją vartojamo Yondelis teigiamas naudos ir rizikos santykis, kuris buvo patvirtintas remiantis tinkamai atliktu III fazės tyrimu Nr. 301 – juo buvo įrodytas teigiamas kartu su pegiliuotu liposominiu doksorubicinu vartojamo Yondelis poveikis pacienčių, kurioms buvo diagnozuotas recidyvavęs platinai jautrus kiaušidžių vėžys, išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmei (ILNT), – išlieka nepakitęs.
- Komitetas rekomendavo į preparato charakteristikų santraukos 5.1 skyrių įtraukti informaciją apie tyrimą Nr. 3006.

Taigi, komitetas padarė išvadą, kad, preparato informaciniuose dokumentuose padarius pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, Yondelis naudos ir rizikos santykis išlieka teigiamas.