

BILAG IV
VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

Videnskabelige konklusioner

Yondelis er et kræftlægemiddel med to indikationer:

1. Behandling af patienter med fremskredent *bløddelssarkom*, når antracycliner og ifosfamid ikke har virket, eller hvis patienterne ikke er egnede til behandling med disse stoffer.
2. Yondelis i kombination med pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD) er indiceret til behandling af patienter med tilbagevendt platinfølsom *æggestokkræft*.

Efter at indikationen æggestokkræft blev godkendt i EU, blev OVC-3006-studiet igangsat. Det var et randomiseret, åbent fase 3-studie på flere centre til vurdering af virkningen og sikkerheden ved trabectedin i kombination med PLD hos patienter med fremskreden, tilbagevendt æggestokkræft, der havde fået to tidligere behandlingslinjer med platinbaseret kemoterapi, sammenholdt med PLD alene og med samlet overlevelse som primært endepunkt.

Efter gennemgang af resultaterne af den anden foreløbige futilitetsanalyse anbefalede det uafhængige datamonitoreringsudvalg, at studiet blev standset på grund af manglende superioritet, hvad angår overlevelse, i den gruppe, der fik trabectedin i kombination med PLD, sammenholdt med den gruppe, der fik PLD alene. I studiet opnåede man hverken det primære endepunkt samlet overlevelse eller det sekundære endepunkt progressionsfri overlevelse.

Den 21. februar 2020 indledte Europa-Kommissionen derfor en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede CHMP om at vurdere studie 3006 og dets betydning for benefit/risk-forholdet for Yondelis og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser burde opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Der blev første gang udstedt markedsføringstilladelse for Yondelis den 17. september 2007 i indikationen bløddelssarkom. Indikationen æggestokkræft blev godkendt i 2009 baseret fortrinsvis på studie OVA-301, et randomiseret, åbent fase 3-studie på flere centre til vurdering af virkningen og sikkerheden ved trabectedin i kombination med pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD) hos 645 patienter med tilbagevendt æggestokkræft. I studiet påvistes superioriteten af trabectedin plus PLD i forhold til PLD alene, hvad angår progressionsfri overlevelse (primært endepunkt): 21 % reduktion af risikoen for sygdomsprogression (HR = 0,79; KI: 0,65-0,96; p = 0,02). Den samlede responsrate var også højere ved trabectedin i kombination med PLD (27,6 % vs. 18,8 % ved PLD alene). Resultaterne for samlet overlevelse var forenelige med en reduktion af risikoen for død (95 %-KI: 0,72-1,02), men uden signifikans. Baseret på dette studie blev følgende indikation godkendt: "Yondelis i kombination med pegyleret liposomalt doxorubicin (PLD) er indiceret til behandling af patienter med tilbagevendt platinfølsom æggestokkræft".

Yondelis i kombination med pegyleret liposomalt doxorubicin (Yondelis + PLD) er indiceret til behandling af patienter med tilbagevendt platinfølsom æggestokkræft. Studie ET743-OVA-301 (studie 301), et randomiseret fase 3-studie med 672 patienter, der fik enten trabectedin (1,1 mg/m²) plus PLD (30 mg/m²) hver 3. uge eller PLD (50 mg/m²) hver 4. uge, var grundlaget for denne godkendelse. I dette studie var patienterne tidligere blevet behandlet for æggestokkarcinom (80 % havde tidligere fået taxaner), men havde kun fået 1 platinbaseret kemoterapiregime og havde enten oplevet tilbagevenden eller progression af sygdommen efter mere end 6 måneder fra påbegyndelsen (første dosis) af den platinbaserede kemoterapi mod æggestokkræft. Studiet omfattede patienter med platinresistent sygdom (platinfrit interval fra afslutningen af platinbehandlingen på under 6 måneder) og patienter med platinfølsom sygdom (platinfrit interval fra afslutningen af platinbehandlingen på \geq 6 måneder), som ikke forventedes at få gavn af platinbaseret kemoterapi, eller som ikke var egnede til eller indstillet på at få fornyet platinbaseret kemoterapi. Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse, og patienterne blev stratificeret ud fra platinfølsomhed vs. platinresistens.

Efterfølgende gennemførte Janssen studie ET743-OVC-3006 (studie 3006). Der blev ikke søgt videnskabelig rådgivning fra EU i forbindelse med studie 3006. Dette studie var et randomiseret, åbent fase 3-studie på flere centre, der var designet til vurdering af virkningen og sikkerheden ved trabectedin + PLD som tredjelinjekemoterapi hos patienter med fremskreden, tilbagevendt epitelkræft i æggestokkene, primær kræft i bughinden eller kræft i æggelederne. *Studiedeltagerne skulle være platinfølsomme (PFI \geq 6 måneder) efter deres første platinholdige regime og udvise komplet eller delvist respons på en platinbaseret andenlinjekemoterapi (uden PFI-restriktioner), hvilket betyder, at disse patienter enten kunne være platinfølsomme (PFI \geq 6 måneder) eller platinresistente (PFI $<$ 6 måneder) efter deres andet platinholdige regime.* Kvinderne blev opdelt tilfældigt 1:1, så de fik enten Yondelis + PLD eller PLD alene, idet randomiseringen blev stratificeret ved ECOG-performancestatus (0 vs. 1), PFI efter platinbaseret førstelinjekemoterapi (6-12 måneder, > 12-24 måneder, > 24 måneder), gametisk status for BRCA1/2 (mutation vs. ingen mutation) samt tidligere brug af PLD (ja vs. nej). Studiets primære formål var at sammenligne den samlede overlevelse efter behandling med Yondelis + PLD vs. PLD alene. De sekundære formål var vurdering af progressionsfri overlevelse, objektiv responsrate, farmakokinetik og sikkerhed. En ikke-bindende foreløbig futilitetsanalyse, hvad angår samlet overlevelse, blev gennemført efter 170 hændelser, svarende til 33 % af det foruddefinerede antal hændelser, der var påkrævet til den endelige analyse (514 hændelser). Efter datagennemgangen ved den første foreløbige analyse anmodede det uafhængige datamonitoreringsudvalg om en supplerende futilitetsanalyse for 45 % af hændelserne (232 hændelser); denne analyse var ikke planlagt i protokollen. Den viste en HR = 0,96 for samlet overlevelse, hvilket overskred grænsen på 0,93, hvad angår studiets nytte i forhold til at påvise, at Yondelis + PLD ville forbedre den samlede overlevelse sammenholdt med PLD alene. Studiet blev efterfølgende standset, efter at det uafhængige datamonitoreringsudvalg anbefalede standsning af studiet af 2 primære årsager: a) futiliteten af den primære analyse (samlet overlevelse) og b) en urimelig risiko baseret på en ubalance i de uønskede hændelser, der ikke var i forsøgsbehandlingsgruppens favør.

De observerede data kan ikke anvendes til test af den statistiske hypotese, der er relateret til hypotesen i studieprotokollen (dvs. Yondelis + PLD vil forbedre den samlede overlevelse sammenholdt med PLD alene ved behandling af patienter med platinfølsom, fremskreden, tilbagevendt epitelkræft i æggestokkene, primær kræft i bughinden eller kræft i æggelederne, som har fået 2 tidligere behandlingslinjer af platinbaseret kemoterapi), og de observerede data vurderes at mangle den styrke og det evidensniveau, der ville være opnået, hvis studiet var blevet gennemført som planlagt.

Derudover forhindrer forskellene mellem de to studier (studie 301 og studie 3006) en relevant sammenligning af populationer og resultater. Antallet af tidligere behandlingslinjer udgør den største forskel. Studie 301 omfattede patienter, der tidligere havde fået én behandlingslinje platinbaseret kemoterapi, mens studie 3006 omfattede patienter, der havde oplevet behandlingssvigt ved en platinholdig andenlinjekemoterapi). Desuden *viste en post hoc-analyse, at 42 % af patienterne i studie 3006 var platinresistente (PFI $<$ 6 måneder) efter deres seneste platinholdige regime, mens Yondelis kun er godkendt hos patienter med platinfølsom sygdom.*

Hvad angår resultater for primære endepunkter, viste studie 301 en forskel i median progressionsfri overlevelse på 1,5 måneder ved Yondelis + PLD, mens studie 3006 havde styrke til at detektere en forskel i median samlet overlevelse på 4,5 måneder.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen anførte, at *post hoc*-analyser af studie 3006 viste en tendens i retning af forbedret progressionsfri overlevelse kombineret med en signifikant forbedret objektiv responsrate blandt den undergruppe af patienter, der var platinfølsomme efter deres sidste linje platinholdig behandling. Som tidligere nævnt opfyldte studiet imidlertid ikke sit primære formål, nemlig at vurdere Yondelis med det afsæt, at Yondelis + PLD ville forbedre den samlede overlevelse sammenholdt med PLD alene. Det er kun, hvis studie 3006 var blevet gennemført som planlagt og var positivt med henblik på samlet overlevelse, at den fremlagte *ad hoc*-sammenligning af studie 301 og

studie 3006 (data ikke vist) kunne være kommet i betragtning for den *post hoc*-definerede undergruppe af patienter i studie 3006, der havde platinfølsom sygdom efter deres sidste platinholdige behandling; begrænsninger i sammenlignerne mellem studierne hos forskellige patientpopulationer ville imidlertid stadig give anledning til stor betænkelighed.

Selvom BRCA og PFI var stratificeringsfaktorer, var samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse som funktion af BRCA-status eller PFI eksplorative endepunkter og var ikke korrigeret for multiplicitet. Som følge af de metodemæssige mangler er det langt mere sandsynligt, at resultaterne for disse endepunkter og i de undergrupper, der er defineret af disse faktorer, er usande i deres omfang og retning, hvorfor de ikke kan anvendes som grundlag for en reguleringsmæssig beslutning.

I lyset af ovenstående gør data fra studie 3006 det ikke muligt at drage konklusioner om virkningen af Yondelis + PLD som tredjelinjebehandling af platinfølsom æggestokkræft.

Hvad angår sikkerhed, var der en forskel mellem de to behandlingsgrupper i studie 3006 med hensyn til antallet af bivirkninger, sværhedsgrad og alvorlighed. Ca. 85 % af patienterne i Yondelis + PLD-gruppen oplevede en bivirkning af grad 3-4, sammenholdt med 63,8 % i kontrolgruppen. Den største forskel ses inden for bivirkninger af grad 4: 44,1 % vs. 10,3 %. Med hensyn til systemorganklasserne ses en tydelig forskel inden for "Blod og lymfesystem", nemlig 56,6 % vs. 27,7 %, og "Undersøgelser" (neutropeni, leukopeni, trombocytopeni osv.), nemlig 51,7 % vs. 10,6 %. Der var imidlertid signifikant færre bivirkninger af grad 3-4 inden for "Hud og subkutane væv" i den gruppe, der fik Yondelis + PLD, end i den gruppe, der fik doxorubicin alene, nemlig 3,8 % vs. 14,5 %, hvilket er lidt besynderligt, da trabectedin gives i studie 3006 som tillægsbehandling til doxorubicin.

Der var lidt flere dødsfald i Yondelis + PLD-gruppen i form af "dødsfald inden for 60 dage efter igangsættelse af forsøgslægemidlet" i Yondelis + PLD-gruppen og i form af "dødsfald inden for 30 dage efter sidste dosis". Antallet af bivirkninger, der medførte døden, var 10 (3,5 %) vs. 5 (1,8 %) til fordel for den gruppe, der fik doxorubicin alene.

Patienterne i Yondelis + PLD-gruppen ophørte med behandlingen i langt højere grad end patienterne i kontrolgruppen, og som forventet var det nødvendigt at reducere dosis hos halvdelen af patienterne i Yondelis + PLD-gruppen, sammenholdt med en tredjedel af patienterne i kontrolgruppen.

Generelt var antallet af alvorlige bivirkninger betydeligt højere (41,3 % i den gruppe, der fik kombinationsbehandling, vs. 20,6 % i PLD-gruppen), og der sås en betydelig forskel i den samlede forekomst af bivirkninger af grad 3-4 (85 % i den gruppe, der fik kombinationsbehandling, vs. 63,8 % i kontrolgruppen). Dette er ikke uventet, når man sammenligner en kombinationsbehandling med enkeltstofbehandling hos patienter, der allerede har fået flere behandlingslinjer.

CHMP anerkendte og støttede PRAC's anmodning i *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* om, at indehaveren af markedsføringstilladelsen skulle indsende en ændringsansøgning med henblik på at opdatere pkt. 4.8 i produktresuméet med puljede data fra fase 3-studierne vedrørende æggestokkræft.

Yondelis er blevet godkendt i kombination med PLD på grundlag af et positivt studie, der påviste et gunstigt benefit/risk-forhold hos patienter med tilbagevendt platinfølsom æggestokkræft (studie 301). I det nye studie 3006 er det ikke lykkedes at fremsætte evidens mod den statistiske hypotese, at den samlede overlevelse er den samme for Yondelis + PLD som for PLD alene. Derudover har resultaterne af studie 3006 heller ikke tilstrækkelig klinisk evidensstyrke til at konkludere, at der ikke er nogen klinisk relevant gunstig effekt af Yondelis + PLD, hvad angår samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse ved tredjelinjebehandling af platinfølsom æggestokkræft.

Det positive benefit/risk-forhold, der er fastslået for indikationen æggestokkræft baseret på det velgennemførte fase 3-studie 301, der påviste gunstig effekt af Yondelis + PLD med hensyn til progressionsfri overlevelse hos patienter med tilbagevendt platinfølsom æggestokkræft, forbliver derfor uændret.

CHMP anbefalede desuden, at markedsføringstilladelsen for dette produkt bør ændres, så pkt. 5.1 i produktresuméet afspejler resultaterne fra studie 3006.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede sagen vedrørende Yondelis i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.
- Udvalget gennemgik den kliniske studierapport vedrørende studie ET743-OVC-3006, et randomiseret, åbent fase 3-studie på flere centre, der var designet til vurdering af virkningen og sikkerheden ved trabectedin i kombination med pegyleret liposomt doxorubicin som tredjelinjekemoterapi hos patienter med fremskreden, tilbagevendt epitelkræft i æggestokkene, primær kræft i bughinden eller kræft i æggeledderne.
- Udvalget bemærkede, at det uafhængige datamonitoreringsudvalg efter den første ikke-planlagte foreløbige futilitetsanalyse vedrørende studie 3006 anmodede om en supplerende futilitetsanalyse for 45 % af hændelserne (232 hændelser). Denne analyse, der ikke var planlagt i protokollen, foranledigede det uafhængige datamonitoreringsudvalg til at anbefale, at studie 3006 burde standses på grund af futiliteten af det primære endepunkt (samlet overlevelse) og en urimelig risiko baseret på en ubalance i de uønskede hændelser, der ikke var til fordel for forsøgsbehandlingsgruppen, hvorefter sponsoren standsede studiet før tid.
- Udvalget bemærkede desuden, at der er forskelle mellem studie 3006 og studie 301 (centralt studie for godkendelsen af indikationen æggestokkræft), hvad angår antallet af tidligere behandlingslinjer, status for platinfølsomhed og primært endepunkt, hvilket vanskeliggør en relevant sammenligning af populationer og resultater. Disse forskelle mellem studierne forhindrer en relevant sammenligning af populationer og resultater.
- Generelt vurderer udvalget, at data fra studie 3006, der blev standset før tid, ikke har tilstrækkelig klinisk evidensstyrke til, at der kan drages en konklusion vedrørende eventuelt fravær af gunstig effekt ved tredjelinjebehandling af patienter med platinfølsom æggestokkræft.
- Udvalget bemærkede, at sikkerhedsprofilen for Yondelis + PLD i studie 3006 generelt synes at være konsistent med den kendte sikkerhedsprofil for denne kombination. Patienterne i studiets Yondelis + PLD-gruppe oplevede flere bivirkninger end patienterne i PLD-gruppen, men dette er ikke uventet, når man sammenligner en kombinationsbehandling med en enkeltstofbehandling.
- Udvalget konkluderede derfor, at det positive benefit/risk-forhold for Yondelis i indikationen æggestokkræft, der blev fastslået baseret på det velgennemførte fase 3-studie 301, som påviste gunstig effekt af Yondelis i kombination med pegyleret liposomt doxorubicin med henblik på progressionsfri overlevelse hos patienter med tilbagevendt platinfølsom æggestokkræft, forbliver uændret.
- Udvalget anbefalede, at studie 3006 bør afspejles i pkt. 5.1 i produktresuméet.

Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for Yondelis fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer af produktinformationen gennemføres.