

ANLANGE IV
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Yondelis ist ein Krebsarzneimittel mit zwei Indikationen:

1. Behandlung des fortgeschrittenen *Weichteilsarkoms* nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid bzw. bei Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet;
2. in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) ist Yondelis zur Behandlung von Patientinnen mit rezidiertem platinempfindlichem *Ovarialkarzinom* indiziert.

Nachdem Zulassung der Indikation bei Ovarialkarzinom in der EU wurde die Studie OVC-3006 gestartet. Es handelte sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin in Kombination mit PLD bei Patientinnen mit fortgeschrittenem rezidiertem Ovarialkarzinom, die zuvor zwei Linien einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatten, im Vergleich zu einer PLD-Monotherapie und mit dem Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) als primärem Endpunkt.

Nach Überprüfung der Ergebnisse einer zweiten Futility-Zwischenanalyse empfahl der unabhängige Datenüberwachungsausschuss (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) den Abbruch der Studie aufgrund mangelnder Überlegenheit bezüglich des Überlebens im Behandlungsarm mit Trabectedin in Kombination mit PLD gegenüber dem Arm unter PLD-Monotherapie. Die Studie erreichte weder ihren primären OS-Endpunkt noch den sekundären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS).

Die Europäische Kommission leitete daher am 21. Februar 2020 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und bat den CHMP, die Studie 3006 und deren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Yondelis zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Yondelis wurde erstmals am 17. September 2007 für die Indikation Weichteilsarkom erteilt. Die Indikation Ovarialkarzinom wurde 2009 hauptsächlich auf der Grundlage der Studie OVA-301 genehmigt, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) bei 645 Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom. Die Studie zeigte die Überlegenheit von Trabectedin mit PLD im Vergleich zu einer PLD-Monotherapie hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS, primärer Endpunkt): Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression um 21 % (Hazard Ratio [HR] = 0,79, Konfidenzintervall [KI]: 0,65–0,96, $p = 0,02$). Außerdem waren die Gesamtansprechraten bei Trabectedin in Kombination mit PLD höher (27,6 % gegenüber 18,8 % unter PLD-Monotherapie). Die Ergebnisse hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren mit einer Reduktion des Sterberisikos mit einem 95%-KI 0,72–1,02 vereinbar, jedoch ohne Signifikanz. Auf der Grundlage dieser Studie wurde die folgende Indikation gewährt: „Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) ist zur Behandlung von Patientinnen mit rezidiertem platinempfindlichem Ovarialkarzinom indiziert“.

Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Yondelis + PLD) ist zur Behandlung von Patientinnen mit rezidiertem platinempfindlichem Ovarialkarzinom indiziert. Diese Zulassung beruht auf der Studie ET743-OVA-301 (Studie 301), einer randomisierten Phase-III-Studie mit 672 Patientinnen, die alle 3 Wochen entweder Trabectedin ($1,1 \text{ mg/m}^2$) und PLD (30 mg/m^2) oder alle 4 Wochen PLD (50 mg/m^2) erhielten. Die Patientinnen in dieser Studie waren bereits zuvor wegen des Ovarialkarzinoms behandelt worden (80 % mit Taxanen), hatten jedoch nur eine platinbasierte Chemotherapie erhalten und mehr als 6 Monate nach Beginn (der ersten Dosis) der platinbasierten Chemotherapie gegen Ovarialkarzinom ein Rezidiv oder eine Progression entwickelt.

Die Studie umfasste Patientinnen mit platinresistenter Krankheit (platinfreies Intervall ab Beendigung der Platinbehandlung weniger als 6 Monate) und Patientinnen mit platinsensibler Krankheit (platinfreies Intervall ab Beendigung der Platinbehandlung \geq 6 Monate), bei denen entweder nicht davon ausgegangen wurde, dass sie von einer erneuten Behandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie profitieren oder die nicht dafür infrage kamen oder die eine erneute Behandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie ablehnten. Der primäre Endpunkt war das PFS, und die Patientinnen wurden als platinsensibel oder platinresistent stratifiziert.

Danach führte Janssen die Studie ET743-OVC-3006 (Studie 3006) durch. Für die Studie 3006 wurde keine wissenschaftliche Empfehlung der EU eingeholt. Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin + PLD als Drittlinien-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem-rezidiertem epitheliale Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom. *Die Studienteilnehmerinnen mussten nach ihrer ersten platinhaltigen Behandlung platinsensibel sein (platinfreies Intervall [PFI] \geq 6 Monate) und im Rahmen einer platinbasierten Zweitlinien-Chemotherapie eine vollständige oder partielle Remission erzielt haben (ohne Einschränkungen bezüglich des PFI), d. h. diese Patientinnen konnten nach ihrer zweiten platinhaltigen Behandlung platinsensibel (PFI \geq 6 Monate) oder platinresistent (PFI $<$ 6 Monate) sein.* Die Frauen wurden im Zufallsverfahren 1:1 randomisiert, um eine Behandlung mit Yondelis + PLD oder eine PLD-Monotherapie zu erhalten, wobei die Randomisierung nach ECOG PS (0 vs. 1), dem PFI nach einer platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie (6 bis 12 Monate, > 12 bis 24 Monate, > 24 Monate), dem BRCA1/2-Keimbahnstatus (Mutation vs. keine Mutation) und der vorhergehenden Anwendung von PLD (ja vs. nein) stratifiziert wurde. Das primäre Ziel der Studie war der Vergleich des OS nach der Behandlung mit Yondelis + PLD mit dem OS nach PLD-Monotherapie. Sekundäre Ziele waren das PFS, die Gesamtremissionsrate (Overall Response Rate, ORR), die Pharmakokinetik (PK) und die Sicherheit. Nach 170 Ereignissen, d. h. 33 % der für die Abschlussanalyse erforderlichen und vorab festgelegten Anzahl von Ereignissen (514 Ereignisse), wurde eine unverbindliche Futility-Zwischenanalyse hinsichtlich des OS durchgeführt. Nach der Datenüberprüfung bei dieser ersten Zwischenanalyse bat der IDMC um eine weitere Futility-Analyse nach Eintreten von 45 % der Ereignisse (232 Ereignisse). Diese Analyse war im Prüfplan nicht vorgesehen. Sie ergab eine Hazard Ratio (HR) = 0,96 bezüglich des OS, d. h. die Grenze von 0,93 für die Futility der Studie, um zu zeigen, dass Yondelis + PLD im Vergleich zu einer PLD-Monotherapie zu einer Verbesserung des OS führen würde, wurde überschritten. Die Studie wurde anschließend abgebrochen, nachdem der IDMC zu dem Schluss gelangt war, den Abbruch der Studie aus 2 Hauptgründen zu empfehlen: a) Futility der primären Analyse (OS) und b) zu hohes Risiko aufgrund einer Ungleichgewichtung der unerwünschten Ereignisse (UEs) zu Ungunsten des Arms mit der Prüfbehandlung.

Die erhaltenen Daten können nicht zur Prüfung der statistischen Hypothese im Zusammenhang mit der Hypothese im Studienprüfplan (d. h. Yondelis + PLD verbessert das OS im Vergleich zu einer PLD-Monotherapie bei der Behandlung von Patientinnen mit platinsensiblen, fortgeschrittenem, rezidiertem epitheliale Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom, die 2 vorherige Linien einer platinbasierten Chemotherapie erhalten haben) herangezogen werden, und die erhaltenen Daten liefern vermutlich keine Evidenz auf einem ausreichenden Niveau und mit einer Stärke, die erhalten worden wären, wenn die Studie planmäßig abgeschlossen worden wäre.

Darüber hinaus verhindern Unterschiede zwischen den beiden Studien (Studie 301 und Studie 3006) einen angemessenen Vergleich von Patientinnengruppen und Ergebnissen. Der Hauptunterschied besteht in der Anzahl der vorherigen Therapielinien. Die Studie 301 umfasste Patientinnen nach Vorbehandlung mit einer Linie einer platinbasierten Chemotherapie, während die Studie 3006 Patientinnen nach gescheiterter Vorbehandlung mit einer zweiten Linie einer platinhaltigen Chemotherapie umfasste. Darüber hinaus *ergab eine Post-hoc-Analyse, dass 42 % der*

Teilnehmerinnen in Studie 3006 nach ihrer letzten platinhaltigen Behandlung platinresistent waren (PFI < 6 Monate), Yondelis aber nur bei Patientinnen mit platinsensibler Krankheit zugelassen ist.

Was die Ergebnisse für primäre Endpunkte anbelangt, so ergab Studie 301 mit Yondelis + PLD einen Unterschied von 1,5 Monaten in Bezug auf das mediane PFS, während Studie 3006 dafür ausgelegt war, einen Unterschied von 4,5 Monaten bezüglich des medianen OS festzustellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte, dass Post-hoc-Analysen der Studie 3006 bei der Teilgruppe der Patientinnen, die nach ihrer letzten platinhaltigen Therapie platinsensibel waren, einen Trend hin zu einem verbesserten PFS in Kombination mit einer signifikanten Verbesserung der ORR gezeigt hätten. Wie bereits erwähnt, hat die Studie jedoch ihr primäres Ziel zur Bewertung von Yondelis unter der Annahme, dass Yondelis + PLD das OS im Vergleich zu einer PLD-Monotherapie verbessert, nicht erreicht. Der vorgelegte Ad-hoc-Vergleich der Studien 301 und 3006 (Daten nicht gezeigt) hätte nur dann für die post-hoc definierte Teilgruppe der Patientinnen mit platinsensibler Krankheit nach ihrer letzten Linie einer platinhaltigen Therapie in Studie 3006 in Betracht gezogen werden können, wenn die Studie 3006 wie geplant abgeschlossen worden wäre und hinsichtlich des OS ein positives Ergebnis erzielt hätte. Die Einschränkungen bei den studienübergreifenden Vergleichen in verschiedenen Patientinnengruppen wären jedoch nach wie vor ein großes Problem gewesen.

Obwohl BRCA und PFI Stratifizierungsfaktoren waren, waren OS und PFS als Funktion des BRCA-Status oder des PFI explorative Endpunkte und wurden nicht im Hinblick auf Multiplizität angepasst. Infolge der methodischen Mängel ist es weitaus wahrscheinlicher, dass die Ergebnisse für diese Endpunkte und in Teilgruppen, die durch diese Faktoren definiert werden, in Größe und Richtung zweifelhaft sind, sodass sie nicht für zulassungsrelevante Entscheidungen herangezogen werden können.

In Anbetracht der vorstehenden Angaben lassen die Daten aus Studie 3006 keinen Rückschluss auf die Auswirkungen von Yondelis + PLD bei der Drittlinienbehandlung des platinsensiblen Ovarialkarzinoms zu.

Was die Sicherheit anbelangt, gab es in Studie 3006 einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich der Anzahl der UEs, der Intensität und der Schwere. Ungefähr 85 % der Patientinnen im Behandlungsarm mit Yondelis + PLD entwickelten ein UE vom Grad 3–4 gegenüber 63,8 % im Kontrollarm. Der größte Unterschied bestand in Bezug auf UEs vom Grad 4 (44,1 % vs. 10,3 %). Betrachtet man die Systemorganklassen (SOC), so zeigt sich ein deutlicher Unterschied bei „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (56,6 % vs. 27,7 %) und „Untersuchungen“ (Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie usw., 51,7 % vs. 10,6 %). Im Behandlungsarm mit Yondelis + PLD gab es jedoch deutlich weniger UEs vom Grad 3–4 in Bezug auf Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes im Vergleich zur alleinigen Gabe von Doxorubicin (3,8 % vs. 14,5 %), was einigermassen rätselhaft ist, da Trabectedin in Studie 3006 als Zusatzbehandlung zu Doxorubicin angewendet wird.

Im Behandlungsarm mit Yondelis + PLD war die Zahl der Todesfälle in Bezug auf „Tod innerhalb von 60 Tagen nach Einleitung des Studienarzneimittels“ und „Tod innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis“ leicht erhöht. Es traten 10 (3,5 %) gegenüber 5 (1,8 %) zum Tode führende UEs zugunsten des Doxorubicin-Monotherapie-Arms auf.

Im Behandlungsarm mit Yondelis + PLD brachen weitaus mehr Patientinnen die Behandlung ab als im Kontrollarm, und erwartungsgemäß mussten bei der Hälfte der Patientinnen im Behandlungsarm mit Yondelis + PLD im Vergleich zu einem Drittel im Kontrollarm Dosisreduktionen vorgenommen werden.

Insgesamt war die Anzahl der schwerwiegenden UEs erheblich höher (41,3 % im Arm mit der Kombinationsbehandlung vs. 20,6 % im PLD-Arm), und es wurde ein beträchtlicher Unterschied in

der Gesamtrate der UEs vom Grad 3–4 beobachtet (85 % im Arm mit der Kombinationsbehandlung vs. 63,8 % im Kontrollarm). Dies ist beim Vergleich einer Kombinationsbehandlung mit einer Monotherapie bei Patienten, die bereits mehrere Behandlungslinien erhalten haben, nicht ungewöhnlich.

Der CHMP pflichtete dem Ersuchen des PRAC in *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* bei, dass der Inhaber der Zulassung eine Änderung vorlegt, um Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels mit kombinierten Daten aus den klinischen Phase-III-Studien zu Ovarialkarzinom aktualisieren.

Yondelis wurde auf der Grundlage einer positiven Studie, die bei Patientinnen mit rezidiviertem platinsensiblen Ovarialkarzinom ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis ergab (Studie 301), in Kombination mit PLD zugelassen. Die neue Studie 3006 lieferte keine Evidenz zur Widerlegung der statistischen Hypothese, dass das OS mit Yondelis + PLD und mit PLD identisch ist. Darüber hinaus liefern die Ergebnisse der Studie 3006 auch keine klinische Evidenz auf einem ausreichenden Niveau und mit einer Stärke, die den Schluss zulassen würden, dass es bei der Drittlinienbehandlung von platinsensiblen Ovarialkarzinom keine klinisch relevanten günstigen Wirkungen von Yondelis + PLD hinsichtlich OS und PFS gibt.

Daher bleibt das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis, das für die Indikation bei Ovarialkarzinom auf der Grundlage der gut durchgeführten Phase-III-Studie 301 festgestellt wurde und günstige Auswirkungen von Yondelis + PLD auf das PFS bei Patientinnen mit rezidiviertem platinsensiblen Ovarialkarzinom zeigt, unverändert bestehen.

Darüber hinaus empfahl der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Produkts so zu ändern, dass Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels die Ergebnisse der Studie 3006 wiedergibt.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Yondelis.
- Der Ausschuss überprüfte den klinischen Studienbericht über die Studie ET743-OVC-3006, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin als Drittlinien-Chemotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem-rezidiviertem epitheliales Ovarialkarzinom, primärem Peritonealkarzinom oder Tubenkarzinom.
- Der Ausschuss stellte fest, dass der unabhängige Datenüberwachungsausschuss (IDMC) für Studie 3006 nach einer ersten außerplanmäßigen Futility-Zwischenanalyse eine zusätzliche Futility-Analyse bei 45 % der Ereignisse (232 Ereignisse) verlangte. Diese im Prüfplan nicht vorgesehene Analyse führte zu einer IDMC-Empfehlung, die Studie wegen Futility hinsichtlich des primären Endpunkts (OS) und eines übermäßigen Risikos auf der Grundlage einer Ungleichgewichtung unerwünschter Ereignisse zu Ungunsten des Prüfarms abzubrechen, woraufhin der Sponsor die Studie 3006 vorzeitig beendete.
- Der Ausschuss stellte ferner fest, dass es zwischen Studie 3006 und Studie 301 (zentrale Studie zur Zulassung der Indikation bei Ovarialkarzinom) Unterschiede hinsichtlich der Anzahl früherer Therapielinien, des Platinsensibilitätsstatus und des primären Endpunkts gibt, die keinen angemessenen Vergleich von Patientinnengruppen und Ergebnissen zulassen.

Diese Unterschiede zwischen den Studien verhindern einen angemessenen Vergleich von Patientinnengruppen und Ergebnissen.

- Insgesamt war der Ausschuss der Ansicht, dass die Daten aus der vorzeitig abgebrochenen Studie 3006 keine klinische Evidenz auf einem Niveau und mit einer Stärke liefern, die erforderlich wären, um auf das Fehlen günstiger Wirkungen bei der Drittlinienbehandlung von Patientinnen mit platinsensiblen Ovarialkarzinom zu schließen.
- Der Ausschuss stellte fest, dass das Sicherheitsprofil von Yondelis + PLD in Studie 3006 insgesamt mit dem bekannten Sicherheitsprofil für diese Kombination übereinstimmt. Zwar traten bei den Patientinnen im Behandlungsarm mit Yondelis + PLD der Studie mehr unerwünschte Ereignisse auf als bei den Patientinnen im PLD-Arm, aber dies ist bei einem Vergleich einer Kombinationsbehandlung mit einer Monotherapie nicht unerwartet.
- Der Ausschuss gelangte daher zu dem Schluss, dass das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Yondelis bei der Ovarialkarzinom-Indikation, das auf der Grundlage der gut durchgeführten Phase-III-Studie 301 festgestellt worden ist und günstige Auswirkungen von Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patientinnen mit rezidiertem platinsensiblen Ovarialkarzinom zeigt, unverändert bestehen bleibt.
- Der Ausschuss empfahl, die Studie 3006 in Abschnitt 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wiederzugeben.

Im Ergebnis erachtet der Ausschuss das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Yondelis vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation weiterhin als positiv.