

BIJLAGE IV
WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

Wetenschappelijke conclusies

Yondelis is een geneesmiddel tegen kanker met twee indicaties:

1. behandeling van patiënten met gevorderd *wekedelensarcoom*, nadat antracyclinen en ifosfamide hebben gefaald, of aan wie deze middelen niet kunnen worden toegediend;
2. in combinatie met gepegyleerde liposomale doxorubicine (PLD) is Yondelis geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverende platinagevoelige *eierstokkanker*.

Nadat de indicatie eierstokkanker in de EU was goedgekeurd, werd onderzoek OVC-3006 gestart. Dit was een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van trabectedine in combinatie met PLD bij patiënten met gevorderde, recidiverende eierstokkanker die eerder twee chemotherapiekuren op basis van platina toegediend hadden gekregen, ten opzichte van alleen PLD, en met de algehele overleving (OS) als primair eindpunt.

Na beoordeling van de resultaten van een tweede tussentijdse futiliteitsanalyse adviseerde de onafhankelijke datamonitoringcommissie (IDMC) het onderzoek te staken vanwege het ontbreken van overlevingssuperioriteit in de arm die trabectedine toegediend kreeg in combinatie met PLD ten opzichte van de arm die alleen PLD toegediend kreeg. In het onderzoek werd noch het primaire eindpunt OS noch het secundaire eindpunt progressievrije overleving (PFS) bereikt.

De Europese Commissie zette op 21 februari 2020 daarom een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang en vroeg het CHMP onderzoek 3006 en de invloed ervan op de baten-risicoverhouding van Yondelis te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

De vergunning voor het in de handel brengen van Yondelis werd op 17 september 2007 voor het eerst verleend voor de indicatie wekedelensarcoom. De indicatie eierstokkanker werd hoofdzakelijk op basis van onderzoek OVA-301, een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van trabectedine in combinatie met gepegyleerde liposomale doxorubicine (PLD) bij 645 patiënten met recidiverende eierstokkanker, goedgekeurd in 2009. Het onderzoek toonde de superioriteit aan van trabectedine in combinatie met PLD ten opzichte van alleen PLD in termen van progressievrije overleving (PFS, primair eindpunt): risicoreductie van 21% voor ziekteprogressie (HR=0,79, BI: 0,65-0,96, p=0,02). Ook waren de totale responspercentages hoger bij gebruik van trabectedine in combinatie met PLD (27,6% ten opzichte van 18,8% bij alleen PLD). De resultaten voor de totale overleving kwamen overeen met een risicoreductie voor overlijden met een 95%-BI 0,72-1,02, maar zonder significantie. Op basis van dit onderzoek werd de volgende indicatie goedgekeurd: “Yondelis in combinatie met gepegyleerde liposomale doxorubicine (PLD) is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met recidiverende platinagevoelige eierstokkanker.”

Yondelis in combinatie met gepegyleerde liposomale doxorubicine (Yondelis + PLD) is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met recidiverende platinagevoelige eierstokkanker. Onderzoek ET743-OVA-301 (onderzoek 301), een gerandomiseerd fase 3-onderzoek onder 672 patiënten die om de drie weken trabectedine (1,1 mg/m²) en PLD (30 mg/m²) toegediend kregen, of om de vier weken PLD (50 mg/m²), vormde de basis voor deze goedkeuring. In dit onderzoek waren de patiënten eerder behandeld voor ovariumcarcinoom (80% kreeg eerder taxanen toegediend), maar hadden ze slechts één chemotherapiekuur op basis van platina ondergaan en was meer dan zes maanden na het begin (eerste dosis) van de chemotherapie op basis van platina voor eierstokkanker recidief of progressie bij hen opgetreden. Aan het onderzoek namen patiënten deel met platinaresistente ziekte (platinavrije interval vanaf het einde van de platinabehandeling minder dan zes maanden) en patiënten met platinagevoelige ziekte (platinavrije interval ≥ zes maanden) die naar verwachting geen baat zouden

hebben bij een behandeling met chemotherapie op basis van platina, niet in aanmerking kwamen voor een dergelijke behandeling of deze niet toegediend wilden krijgen. Het primaire eindpunt was PFS en de patiënten werden gestratificeerd op basis van platinagevoeligheid ten opzichte van platinaresistentie.

Vervolgens voerde Janssen onderzoek ET743-OVC-3006 (onderzoek 3006) uit. Er werd in de EU geen wetenschappelijk advies ingewonnen voor onderzoek 3006. Het betrof een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van trabectedine + PLD als derdelijnschemotherapie bij proefpersonen met gevorderde, recidiverende, epitheliale eierstokkanker, primaire buikvlieskanker of eileiderkanker. *Deelnemers aan het onderzoek moesten na hun eerste behandeling op basis van platina platinagevoelig zijn (PFI \geq zes maanden) en een volledige of gedeeltelijke respons vertonen op een tweedelijnschemotherapie op basis van platina (zonder PFI-beperkingen), wat betekent dat deze patiënten na hun tweede behandeling op basis van platina ofwel platinagevoelig (PFI \geq zes maanden) ofwel platinaresistent (PFI < zes maanden) konden zijn.* Vrouwen werden 1:1 gerandomiseerd toegewezen aan Yondelis + PLD of alleen PLD waarbij de randomisatie werd gestratificeerd naar ECOG PS (0 t.o.v. 1), PFI na eerstelijnschemotherapie op basis van platina (zes tot twaalf maanden, >12-24 maanden, >24 maanden), BRCA1/2-kiemlijnstatus (mutatie t.o.v. geen mutatie) en gebruik van eerdere PLD (ja t.o.v. nee). Het primaire doel van het onderzoek was de OS na behandeling met Yondelis + PLD te vergelijken met die van PLD-monotherapie. Secundaire doelstellingen waren PFS, ORR, PK en veiligheid. Er werd één niet-bindende tussentijdse futiliteitsanalyse voor OS uitgevoerd na 170 voorvallen, wat overeenkomt met 33% van het vooraf gespecificeerde aantal voorvallen dat nodig is voor de definitieve analyse (514 voorvallen). Na de beoordeling van de gegevens bij deze eerste tussentijdse analyse verzocht de IDMC om een aanvullende futiliteitsanalyse bij 45% van de voorvallen (232 voorvallen); deze analyse was niet in het protocol voorzien. Hieruit kwam een HR=0,96 voor OS naar voren, wat hoger was dan de grenswaarde van 0,93 voor de futiliteit van het onderzoek om aan te tonen dat Yondelis + PLD de OS zou verbeteren ten opzichte van PLD-monotherapie. Het onderzoek werd vervolgens gestaakt nadat de IDMC om twee belangrijke redenen had besloten om stopzetting van het onderzoek aan te bevelen: a) futiliteit van de primaire analyse (OS) en b) een overmatig risico op basis van een onevenwichtigheid van bijwerkingen die niet ten gunste van de experimentele behandelarm was.

De waargenomen gegevens kunnen niet worden gebruikt voor het testen van de statistische hypothese ten opzichte van de hypothese in het onderzoeksprotocol (d.w.z. Yondelis + PLD zal de OS verbeteren ten opzichte van PLD-monotherapie bij de behandeling van patiënten met platinagevoelige, gevorderde, recidiverende, epitheliale eierstokkanker, primaire buikvlieskanker of eileiderkanker die twee eerdere chemotherapiekuuren op basis van platina toegediend hadden gekregen) en de waargenomen gegevens worden geacht niet de bewijskracht en het bewijsniveau te bieden die zouden zijn verkregen wanneer het onderzoek was voltooid zoals gepland.

Bovendien staan verschillen tussen de twee onderzoeken (onderzoek 301 en onderzoek 3006) een passende vergelijking van populaties en uitkomsten in de weg. Het belangrijkste verschil betreft het aantal eerdere therapielijnen. In onderzoek 301 waren patiënten opgenomen die eerder waren behandeld met één chemotherapiekuur op basis van platina, terwijl in onderzoek 3006 patiënten waren opgenomen bij wie een tweedelijnschemotherapie op basis van platina niet was aangeslagen. Daarnaast werd in een *post-hocanalyse vastgesteld dat 42% van de in onderzoek 3006 opgenomen proefpersonen na de laatste kuur op basis van platina platinaresistent was (PFI < zes maanden) terwijl Yondelis alleen is goedgekeurd voor patiënten met platinagevoelige ziekte.*

Met betrekking tot de uitkomsten voor de primaire eindpunten werd in onderzoek 301 voor Yondelis + PLD in termen van mediane PFS een verschil van 1,5 maand vastgesteld, terwijl onderzoek 3006 opgezet was om een verschil in mediane OS van 4,5 maand te detecteren.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen voerde aan dat post-hocanalyses van onderzoek 3006 wezen op een trend naar verbetering van de PFS in combinatie met een significante verbetering van de ORR in de subgroep van patiënten die na hun laatste therapielijns op basis van platina platinagevoelig waren. Zoals eerder besproken, werd in het onderzoek echter niet het primaire doel bereikt, dat wil zeggen om Yondelis te beoordelen op basis van de veronderstelling dat Yondelis + PLD de OS zal verbeteren ten opzichte van PLD-monotherapie. Alleen als onderzoek 3006 was voltooid zoals gepland en positief was voor OS, had de ingediende ad-hocvergelijking van onderzoek 301 en 3006 (gegevens niet weergegeven) mogelijk overwogen kunnen worden voor de post-hoc gedefinieerde subgroep van patiënten in onderzoek 3006 met platinagevoelige ziekte na hun laatste therapie op basis van platina; beperkingen van vergelijkingen tussen onderzoeken met verschillende patiëntenpopulaties zouden dan echter nog steeds een groot punt van zorg zijn geweest.

Hoewel BRCA en PFI stratificatiefactoren waren, waren OS en PFS als functie van de BRCA-status of van PFI verkennende eindpunten en deze werden niet gecorrigeerd voor multipliciteit. Als gevolg van de methodologische tekortkomingen is het veel waarschijnlijker dat de resultaten voor deze eindpunten en in de subgroepen die op basis van deze factoren zijn gedefinieerd, vals zijn wat betreft omvang en richting, en kunnen ze niet voor het regelgevingsproces worden gebruikt.

In het licht van het bovenstaande kunnen op basis van de gegevens van onderzoek 3006 geen conclusies worden getrokken over de effecten van Yondelis + PLD bij platinagevoelige eierstokkanker in de derde lijn.

Wat betreft de veiligheid was er een verschil tussen de twee behandelarmen in onderzoek 3006 in termen van het aantal bijwerkingen en de ernst van de bijwerkingen. Bij ongeveer 85% van de patiënten in de Yondelis + PLD-arm trad een bijwerking graad 3-4 op terwijl dit in de controlearm bij 63,8% het geval was. Het grootste verschil wordt gezien in termen van bijwerkingen graad 4, namelijk 44,1% ten opzichte van 10,3%. Als naar de SOC's wordt gekeken, wordt een duidelijk verschil waargenomen bij "bloed- en lymfestelselaandoeningen", 56,6% ten opzichte van 27,7%, en "onderzoeken" (neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, enz.), 51,7% ten opzichte van 10,6%. In de Yondelis + PLD-arm traden in termen van huid- en onderhuidaandoeningen echter significant minder bijwerkingen graad 3-4 op dan in de arm met alleen doxorubicine, 3,8% ten opzichte van 14,5%, wat enigszins verbazingwekkend is, omdat trabectedine in onderzoek 3006 wordt toegediend als aanvullende behandeling bij doxorubicine.

In de Yondelis + PLD-arm was sprake van iets meer sterfgevallen die werden gedefinieerd als "overlijden binnen 60 dagen na aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel" en "overlijden binnen 30 dagen na de laatste dosis". Het aantal bijwerkingen dat leidde tot overlijden was 10 (3,5%) ten opzichte van 5 (1,8%) ten gunste van de monotherapiearm met doxorubicine.

Patiënten in de Yondelis + PLD-arm staakten de behandeling veel vaker dan patiënten in de controlearm en zoals verwacht moest de dosis in de Yondelis + PLD-arm bij de helft van de patiënten worden verlaagd ten opzichte van een derde van de patiënten in de controlearm.

Over het geheel genomen was het aantal ernstige bijwerkingen aanzienlijk hoger (41,3% in de combinatiearm ten opzichte van 20,6% in de PLD-arm) en werd een aanzienlijk verschil in het totaal aantal bijwerkingen graad 3-4 waargenomen (85% in de combinatiearm ten opzichte van 63,8% in de controlearm). Dit is niet onverwacht bij vergelijking van een combinatiebehandeling met monotherapie bij patiënten die al verschillende behandelingslijnen toegediend hebben gekregen.

Het CHMP nam nota van en onderschreef het verzoek van het PRAC in *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* aan de vergunninghouder om een wijziging in te dienen om rubriek 4.8 van de SPC bij te werken met samengevoegde gegevens uit de klinische fase 3-onderzoeken naar eierstokkanker.

Yondelis is goedgekeurd in combinatie met PLD op basis van een positief onderzoek waaruit een gunstige baten-risicoverhouding naar voren kwam bij patiënten met recidiverende platinagevoelige eierstokkanker (onderzoek 301). Het nieuwe onderzoek 3006 heeft geen bewijs opgeleverd tegen de statistische hypothese dat de OS voor Yondelis + PLD gelijk is aan die voor PLD. Bovendien leveren de resultaten van onderzoek 3006 geen klinische bewijskracht en klinisch bewijsniveau op basis waarvan kan worden geconcludeerd dat er geen klinisch relevante gunstige effecten van Yondelis + PLD zijn in termen van OS en PFS bij platinagevoelige eierstokkanker in de derde lijn.

De positieve baten-risicoverhouding die voor de indicatie eierstokkanker werd vastgesteld op basis van het goed uitgevoerde fase III-onderzoek 301, dat wijst op gunstige effecten van Yondelis + PLD in termen van PFS bij patiënten met recidiverende platinagevoelige eierstokkanker, blijft derhalve ongewijzigd.

Verder deed het CHMP de aanbeveling de vergunning voor het in de handel brengen van dit product te wijzigen zodat de resultaten van onderzoek 3006 in rubriek 5.1 van de SPC worden weergegeven.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Yondelis beoordeeld;
- het CHMP heeft het klinische onderzoeksrapport bestudeerd van onderzoek ET743-OVC-3006, een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase 3-onderzoek dat was opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van trabectedine in combinatie met gepegyleerde liposomale doxorubicine als derdelijnschemotherapie te beoordelen bij patiënten met gevorderde, recidiverende, epitheliale eierstokkanker, primaire buikvlieskanker of eileiderkanker;
- het CHMP merkte op dat de onafhankelijke datamonitoringcommissie (IDMC) na een eerste ongeplande tussentijdse futiliteitsanalyse voor onderzoek 3006 bij 45% van de voorvallen (232 voorvallen) om een aanvullende futiliteitsanalyse verzocht. Deze analyse, die niet in het protocol was voorzien, leidde tot een aanbeveling van de IDMC om het onderzoek vanwege futiliteit van het primaire eindpunt (OS) en een overmatig risico op basis van een onevenwichtigheid van bijwerkingen die niet ten gunste van de experimentele arm was, te staken, waarna de initiatiefnemer onderzoek 3006 voortijdig beëindigde;
- het CHMP wees er verder op dat er in termen van het aantal eerdere therapielijnen, de platinagevoeligheidsstatus en het primaire eindpunt sprake is van verschillen tussen onderzoek 3006 en onderzoek 301 (hoofdonderzoek voor de goedkeuring van de indicatie eierstokkanker) die een passende vergelijking van populaties en uitkomsten in de weg staan. Deze verschillen tussen onderzoeken staan een passende vergelijking van populaties en uitkomsten in de weg;
- over het geheel genomen was het CHMP van oordeel dat de gegevens van het voortijdig afgebroken onderzoek 3006 niet de klinische bewijskracht en het klinisch bewijsniveau bieden die nodig zijn om tot een conclusie te komen over het ontbreken van gunstige effecten bij patiënten met platinagevoelige eierstokkanker in de derde lijn;
- het CHMP merkte op dat het veiligheidsprofiel van Yondelis + PLD in onderzoek 3006 over het geheel genomen overeenkomt met het bekende veiligheidsprofiel voor deze combinatie. De patiënten in de Yondelis + PLD-arm van het onderzoek ondervonden weliswaar meer bijwerkingen dan die in de PLD-arm, maar dit is niet onverwacht wanneer een combinatiebehandeling met monotherapie wordt vergeleken;

- het CHMP concludeerde daarom dat de positieve baten-risicoverhouding van Yondelis voor de indicatie eierstokkanker, die werd vastgesteld op basis van het goed uitgevoerde fase III-onderzoek 301, dat wijst op gunstige effecten van Yondelis in combinatie met gepegyleerde liposomale doxorubicine in termen van progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met recidiverende platinagevoelige eierstokkanker, ongewijzigd blijft;
- het CHMP adviseerde de resultaten van onderzoek 3006 in rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken weer te geven;

concludeerde het CHMP derhalve dat de baten-risicoverhouding van Yondelis gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.