

BILAGA IV
VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Vetenskapliga slutsatser

Yondelis är ett cancerläkemedel som har två indikationer:

1. Behandling av patienter med framskridet *mjukdelssarkom*, efter terapivikt med antracycliner och ifosfamid eller när dessa läkemedel inte är lämpliga för patienten.
2. Behandling av patienter med återfall av platinakänslig *äggstockscancer*, varvid Yondelis används i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD).

Efter godkännandet av indikationen äggstockscancer i EU inleddes prövningen OVC-3006. Detta var en randomiserad och öppen fas 3-multicenterstudie där man utvärderade effekten och säkerheten av trabektedin i kombination med PLD hos patienter med framskriden och recidiverande äggstockscancer, vilka tidigare fått två behandlingsomgångar med platinabaserad kemoterapi, jämfört med enbart PDL och med total överlevnad (OS) som primärt effektmått.

Efter en genomgång av resultaten av en andra interimsanalys avseende futilitet rekommenderade den oberoende dataövervakningskommittén att studien skulle avbrytas eftersom överlevnaden inte var bättre i gruppen som fick trabektedin i kombination med PLD än i gruppen som fick enbart PLD. Studien uppnådde varken det primära effektmåttet total överlevnad (OS) eller det sekundära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS).

Den 21 februari 2020 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och uppmanade kommittén för humanläkemedel (CHMP) att bedöma studie 3006 och dess inverkan på nytta-riskförhållandet för Yondelis, samt att utfärda en rekommendation om huruvida de berörda godkännandena för försäljning skulle kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Godkännandet för försäljning av Yondelis utfärdades först den 17 september 2007 för indikationen mjukdelssarkom. Indikationen äggstockscancer godkändes 2009, främst baserat på studien OVA-301, en randomiserad, öppen fas 3-multicenterprövning där man utvärderade effekten och säkerheten av trabektedin i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) hos 645 patienter med recidiverande äggstockscancer. Prövningen visade att trabektedin tillsammans med PLD är bättre än enbart PLD vad gäller progressionsfri överlevnad (PFS, primärt effektmått): 21 % mindre risk för sjukdomsprogression (HR=0,79; konfidensintervall (KI): 0,65-0,96, p=0,02). Dessutom var den totala svarsfrekvensen högre med trabektedin i kombination med PLD (27,6 % jämfört med 18,8 % med enbart PLD). Resultaten för total överlevnad var förenliga med en minskad risk för dödsfall vid ett 95-procentigt KI på 0,72-1,02, dock utan signifikans. Grundat på denna studie godkändes följande indikation: ”Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinakänslig äggstockscancer”.

Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin (Yondelis + PLD) är indicerat för behandling av patienter med återfall av platinakänslig äggstockscancer. Studien ET743-OVA-301 (studie 301), en randomiserad fas 3-studie på 672 patienter som fick antingen trabektedin (1,1 mg/m²) och PLD (30 mg/m²) var tredje vecka eller PLD (50 mg/m²) var fjärde vecka, låg till grund för detta godkännande. I denna studie hade patienterna tidigare behandlats för äggstockscancer (80 % hade fått taxaner) men hade endast fått en platinabaserad kemoterapibehandling och hade, när det gått mer än 6 månader från starten (första dosen) av den platinabaserade kemoterapien för äggstockscancer, drabbats av antingen återfall eller sjukdomsprogression. I studien deltog patienter med platinaresistent sjukdom (platinafritt intervall från avslutad platinabehandling kortare än 6 månader) och patienter med platinakänslig sjukdom (platinafritt intervall från avslutad platinabehandling ≥6 månader), vilka inte förväntades ha nytta av eller inte var lämpliga för eller villiga att få behandling med platinabaserad kemoterapi. Primärt effektmått var PFS och patienterna stratifierades baserat på platinakänslig kontra platinaresistent sjukdom.

Därefter genomförde Janssen studien ET743-OVC-3006 (studie 3006). Ingen vetenskaplig rådgivning från EU hade sökts för studie 3006. Denna studie var en randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie, utformad för att utvärdera effekten och säkerheten av trabectedin + PLD som tredje linjens kemoterapi till patienter med framskriden recidiverande epitelial äggstockscancer, primär peritonealcancer eller äggledarcancer. *Studiedeltagarna måste ha platinakänslig sjukdom (PFI \geq 6 månader) efter den första platinainnehållande behandlingsregimen samt ha uppvisat ett fullständigt eller partiellt svar på andra linjens platinabaserad kemoterapi (utan PFI-restriktioner), vilket innebär att dessa patienter kunde ha antingen platinakänslig sjukdom (PFI \geq 6 månader) eller platinaresistent sjukdom (PFI $<$ 6 månader) efter sin andra platinainnehållande behandlingsregim.* Kvinnorna tilldelades slumpmässigt, i förhållandet 1:1, antingen Yondelis + PLD eller enbart PLD där randomiseringen stratifierades efter ECOG PS (0 resp. 1), PFI efter första linjens platinabaserad kemoterapi (6 till 12 månader, > 12 till 24 månader, > 24 månader), BRCA1/2-germinalcellsstatus (mutation resp. ingen mutation) samt tidigare behandling med PLD (ja resp. nej). Studiens primära mål var att jämföra OS efter behandling med Yondelis + PLD respektive med enbart PLD. Sekundära mål var PFS, ORR (total responsfrekvens), PK (farmakokinetik) och säkerhet. En icke-bindande interimistisk futilitetsanalys av OS utfördes efter 170 händelser, vilket motsvarade 33 % av det i förväg specificerade antalet händelser som krävdes för den slutliga analysen (514 händelser). Efter granskningen av data vid den första interimanalysen begärde IDMC ytterligare en futilitetsanalys vid 45 % av händelserna (232 händelser); denna analys hade inte planerats i protokollet. Studien visade en HR på 0,96 för OS, vilket överskred gränsvärdet 0,93 för studiens futilitet för att påvisa att Yondelis + PLD skulle förbättra OS jämfört med PLD som monoterapi. Studien avbröts sedan efter att IDMC rekommenderat att prövningen skulle avbrytas av två huvudsakliga skäl: a) den primära analysen (OS) var meningslös (futil) och b) en alltför hög risk på grund av obalanserade biverkningar till nackdel för den behandlingsgrupp som fick prövningsläkemedel.

Observerade data kan inte användas för att testa den statistiska hypotesen för den hypotes som angavs i studieprotokollet (dvs. att Yondelis + PLD kommer att förbättra OS jämfört med PLD som monoterapi vid behandling av försökspersoner med platinakänslig framskriden recidiverande epitelial äggstockscancer, primär peritonealcancer eller äggledarcancer, vilka tidigare fått två behandlingsregimer med platinabaserad kemoterapi), och observerade data bedöms sakna den styrka och evidensnivå som hade uppnåtts om studien avslutats som planerat.

Skillnaderna mellan de två prövningarna (studie 301 och studie 3006) försvårar dessutom en korrekt jämförelse av populationer och utfall. Den största skillnaden ligger i antalet tidigare behandlingslinjer. I studie 301 ingick patienter som tidigare fått en behandlingslinje med platinabaserad kemoterapi, medan det i studie 3006 ingick patienter som inte svarat på andra linjens behandling med platinainnehållande kemoterapi. Dessutom är Yondelis endast godkänt för patienter med platinakänslig sjukdom, men *en post hoc-analys visade att 42 % av försökspersonerna i studie 3006 hade platinaresistent sjukdom (PFI $<$ 6 månader) efter sin senaste platinainnehållande behandling.*

Vad gäller resultaten för de primära effektmåtten såg man i studie 301 en skillnad i median-PFS på 1,5 månader med Yondelis + PLD, medan studie 3006 kunde upptäcka en skillnad i median-OS på 4,5 månader.

Innehavaren av godkännande för försäljning hävdade att post-hoc-analysen av studie 3006 visade på en tendens mot förbättrad PFS och samtidigt en signifikant förbättring av ORR hos den undergrupp av patienter som hade platinakänslig sjukdom efter sin sista platinainnehållande behandling. Såsom nämnts tidigare uppnådde studien emellertid inte det primära målet att utvärdera Yondelis under antagandet att Yondelis + PLD kommer att förbättra OS jämfört med PLD som monoterapi. Den inlämnade ad hoc-jämförelsen av studie 301 och studie 3006 (data ej visade) hade endast kunnat övervägas för den post-hoc-definierade undergruppen av patienter i studie 3006 med platinakänslig sjukdom efter deras sista platinainnehållande behandling om studie 3006 hade avslutats som planerats och visat positivt resultat för OS, men även då hade de begränsningar som finns vid jämförelser mellan prövningar i olika patientpopulationer varit ett stort problem.

Även om BRCA och PFI var stratifieringsfaktorer var OS och PFS som funktion av BRCA-status eller av PFI explorativa effektmått och justerades inte för multiplicitet. Till följd av bristerna i metodiken är sannolikheten mycket högre för att resultaten för dessa effektmått och i de undergrupper som definierats av dessa faktorer är osanna avseende storlek och riktning, och kan inte användas som grund för regleringsbeslut.

Mot bakgrund av det ovanstående medger inte data från studie 3006 att någon slutsats dras om effekterna av Yondelis + PLD vid tredje linjens platinakänslig äggstockscancer.

När det gäller säkerheten skilde sig de två behandlingsgrupperna i studie 3006 åt avseende antalet biverkningar och deras svårighetsgrad. Ungefär 85 % av patienterna som fick Yondelis + PLD fick biverkningar av grad 3-4, jämfört med 63,8 % i kontrollgruppen. Den största skillnaden ses för biverkningar av grad 4: 44,1 % jämfört med 10,3 %. När det gäller klassificering av organsystem finns en klar skillnad mellan ”störningar relaterade till blodet och lymfsystemet”, 56,6 % resp. 27,7 %, och ”undersökningar” (neutropeni, leukopeni, trombocytopeni osv.), 51,7 % resp. 10,6 %. Antalet biverkningar av grad 3-4 avseende störningar i hud och subkutan vävnad var dock signifikant färre i Yondelis + PLD-gruppen än i gruppen som enbart fick doxorubicin, 3,8 % resp. 14,5 %, vilket är något förvånande eftersom trabektedin i studie 3006 ges som tilläggsbehandling till doxorubicin.

I Yondelis + PLD-gruppen var antalet dödsfall något högre vad gällde ”död inom 60 dagar efter insättning av studieläkemedel” samt ”död inom 30 dagar efter den sista dosen”. Antalet biverkningar med dödlig utgång var 10 (3,5 %) resp. 5 (1,8 %), till fördel för gruppen som fick enbart doxorubicin.

Patienterna i Yondelis + PLD-gruppen avbröt behandlingen i betydligt högre grad än i kontrollgruppen, och som förväntat måste dosen minskas för hälften av patienterna i Yondelis + PLD-gruppen jämfört med en tredjedel i kontrollgruppen.

Sammantaget var antalet allvarliga biverkningar betydligt högre (41,3 % i kombinationsgruppen resp. 20,6 % i PLD-gruppen) och en betydande skillnad i den totala frekvensen av biverkningar av grad 3-4 observerades (85 % i kombinationsgruppen och 63,8 % i kontrollgruppen). Detta är inte oväntat när man jämför en kombinationsbehandling med monoterapi hos patienter som redan fått flera behandlingslinjer.

CHMP noterade och biföll PRAC:s begäran i *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* att innehavaren av godkännande för försäljning skulle lämna in en ändring för uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén med sammanslagna data från de kliniska fas 3-studierna av äggstockscancer.

Yondelis i kombination med PLD har godkänts baserat på en positiv prövning som visar på ett gynnsamt nytta-riskförhållande hos patienter med recidiverande platinakänslig äggstockscancer (studie 301). Den nya studien 3006 visade inga belägg som motsäger den statistiska hypotesen att OS är densamma för Yondelis + PLD som för PLD. Resultaten av studie 3006 visar inte heller några kliniska belägg av en nivå eller styrka som skulle göra det möjligt att fastslå att Yondelis + PLD inte har några kliniskt relevanta gynnsamma effekter på OS och PFS vid tredje linjens platinakänslig äggstockscancer.

Det positiva nytta-riskförhållandet som fastställts för indikationen äggstockscancer baserat på den väl utförda fas 3-prövningen 301, som visade att Yondelis + PLD har positiva effekter på PFS hos patienter med recidiverande platinakänslig äggstockscancer, kvarstår därför oförändrat.

CHMP rekommenderade vidare att godkännandet för försäljning av detta läkemedel ska ändras så att avsnitt 5.1 i produktresumén återspeglar resultaten från studie 3006.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Yondelis.
- Kommittén har gått igenom den kliniska studierapporten om studie ET743-OVC-3006, en randomiserad, öppen fas 3-multicenterstudie utformad för att utvärdera effekten och säkerheten av trabektedin i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin som tredje linjens kemoterapi till patienter med framskriden recidiverande epitelial äggstockscancer, primär peritonealcancer eller äggledarcancer.
- Kommittén noterade att, efter en första oplanerad interimistisk futilitetsanalys, begärde den oberoende dataövervakningskommittén (IDMC) för studie 3006 att ytterligare en futilitetsanalys skulle utföras vid 45 % av händelserna (232 händelser). Denna analys, som inte var planerad i protokollet, ledde till en rekommendation från IDMC att avbryta prövningen av futilitets-skäl vad gällde det primära effektmåttet (OS) och en alltför hög risk på grund av obalanserade biverkningar till nackdel för den experimentella gruppen, varpå sponsorn avbröt studie 3006 i förtid.
- Kommittén noterade även att det finns skillnader mellan studie 3006 och studie 301 (pivotal studie för godkännandet av indikationen äggstockscancer) vad gäller antalet tidigare behandlingslinjer, platinakänslighet och primärt effektmått, vilka försvårar en korrekt jämförelse mellan populationer och utfall. Dessa skillnader mellan studierna försvårar en korrekt jämförelse mellan populationer och utfall.
- Sammantaget fann kommittén att data från den i förtid avbrutna studien 3006 inte ger några kliniska belägg av den nivå eller styrka som krävs för att fastslå frånvaro av gynnsamma effekter vid tredje linjens behandling av patienter med platinakänslig äggstockscancer.
- Kommittén noterade att säkerhetsprofilen för Yondelis + PLD i studie 3006 sammanlagt verkar överensstämma med den kända säkerhetsprofilen för denna kombination. Patienterna i Yondelis + PLD-gruppen fick visserligen fler biverkningar än patienterna i PLD-gruppen men detta är inte oväntat när man jämför en kombinationsbehandling med monoterapi.
- Kommittén drog därför slutsatsen att det positiva nytta-riskförhållandet för Yondelis vid indikationen äggstockscancer, vilket fastställts baserat på den väl utförda fas 3-prövningen 301, som visar att Yondelis i kombination med pegylerat liposomalt doxorubicin har positiva effekter på progressionsfri överlevnad (PFS) hos patienter med recidiverande platinakänslig äggstockscancer, kvarstår oförändrat.
- Kommittén rekommenderade att studie 3006 skulle återspeglas i avsnitt 5.1 i produktresumén.

Kommittén anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Yondelis är fortsatt gynnsamt förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen.