

Yondelis® (Trabectedin): Überprüfung der Wirksamkeit aufgrund eines Studienabbruchs

24.07.2020 - Gutachten des CMMP

Zugelassene Anwendungen des Krebsarzneimittels Yondelis® bleiben nach Überprüfung neuer Daten unverändert bestehen

Die EMA hat empfohlen, die Anwendung von Yondelis® (Trabectedin) zur Behandlung von Eierstockkrebs unverändert beizubehalten, nachdem eine Studie, die Yondelis® als Drittlinienbehandlung bei Patientinnen mit Eierstockkrebs untersuchte, überprüft wurde. Die Studienergebnisse werden jedoch in die Produktinformation des Medikaments aufgenommen, um dem medizinischen Fachpersonal die aktuellsten Informationen über die Wirkung von Yondelis® bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom zur Verfügung zu stellen.

Eine Analyse der Studie OVC-3006, die die Anwendung von Yondelis® plus pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD, ein weiteres Krebsmedikament) bei Patientinnen mit Eierstockkrebs untersuchte, wurde durchgeführt, während die Studie noch lief, und zeigte, dass die mit Yondelis® plus PLD behandelten Patientinnen insgesamt nicht länger lebten als Patientinnen, die nur PLD erhielten. Infolgedessen wurde die Studie vorzeitig beendet.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA hat die Daten nun ausgewertet und ist zu dem Schluss gekommen, dass die vorliegenden Ergebnisse nicht robust genug sind, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen. Die verfügbaren Daten aus der Studie stellen den Nutzen und die Risiken von Yondelis® in den derzeit zugelassenen Anwendungen nicht in Frage. Darüber hinaus gibt es wesentliche Unterschiede zwischen OVC-3006 und der Studie, die die Zulassung von Yondelis® (OVA-301) unterstützte. Der Hauptunterschied besteht darin, dass die Patientinnen in der Studie OVC-3006 eine weiter fortgeschrittene Krankheit hatten und stärker vorbehandelt waren, als die in OVA-301 eingeschlossenen.

Darüber hinaus hatte ein signifikanter Anteil der Patientinnen in der Studie OVC-3006 Eierstockkrebs, der gegen platinhaltige Medikamente resistent war, während Yondelis® derzeit für platinsensitiven Eierstockkrebs zugelassen ist.

Bei der Prüfung der Sicherheit von Yondelis® stellte der CHMP fest, dass in der OVC-3006-Studie die Patientinnen, die mit Yondelis® und PLD behandelt wurden, mehr und schwerere Nebenwirkungen hatten als diejenigen, die nur mit PLD behandelt wurden. Der Ausschuss war jedoch der Ansicht, dass ein häufigeres Auftreten von Nebenwirkungen bei Kombinationsbehandlungen im Vergleich zu Monotherapien nicht unerwartet ist.

Der CHMP empfahl, die Ergebnisse der Studie in die Fachinformation von Yondelis® aufzunehmen, damit das medizinische Fachpersonal bei der Verschreibung des Arzneimittels über die aktuellsten Informationen verfügt.

Informationen für Patienten

- Die EMA hatte sich die Ergebnisse einer Studie mit Yondelis® bei Eierstockkrebs angesehen,

weil Bedenken bestanden, dass das Arzneimittel weniger wirksam sein könnte als bisher angenommen.

- Die Überprüfung durch die EMA ergab, dass die Ergebnisse keinen Einfluss auf die zugelassenen Anwendungen des Arzneimittels hatten. Yondelis® kann daher weiterhin wie gewohnt angewendet werden.
- Yondelis® ist für die Behandlung eines nach vorheriger Behandlung wieder aufgetreten Eierstockkrebs zugelassen, wenn dieser auf platinhaltige Arzneimittel anspricht.
- Wenn Sie irgendwelche Bedenken oder Fragen zu Ihrer Behandlung haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Bei OVC-3006 handelte es sich um eine Phase-3-Studie, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Yondelis® plus PLD im Vergleich zu PLD alleine bei Frauen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom nach Versagen zweier platinhaltiger Therapien untersucht wurde. Die Studie wurde abgebrochen, weil eine ungeplante Zwischenanalyse des primären Endpunkts (Gesamtüberleben) nahelegte, dass die Studie ihr primäres Ziel nicht erreichen würde und weil das Auftreten von Nebenwirkungen in der Yondelis®-Gruppe höher war.
- Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der medianen Gesamtüberlebenszeit im Yondelis® plus PLD-Arm (23,8 Monate) und im PLD-Arm (22,2 Monate) (HR=0,93, 95% CI: 0,73-1,18; p=0,52), als die ungeplante Futility-Analyse durchgeführt wurde. Die Analyse wurde bei 45% der geplanten Ereignisse, die für die abschließende Analyse erforderlich waren (232/514 Todesfälle), durchgeführt.
- Der CHMP kam zu dem Schluss, dass diese Daten das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Yondelis® in den derzeit zugelassenen Indikationen nicht verändern, da es eine Reihe von Unterschieden zwischen OVC-3006 und der Studie (OVA-301) gibt, die die Zulassung von Yondelis® unterstützte.
- In die Studie OVA-301 wurden Patientinnen eingeschlossen, die zuvor wegen eines Ovarialkarzinoms behandelt worden waren (80% erhielten zuvor Taxane), aber nur ein Chemotherapie regime auf Platinbasis erhalten hatten und die nach der platinbasierten Chemotherapie entweder ein Rezidiv oder eine Progression erlebt hatten. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.
- Der CHMP stellte fest, dass sich die Patientinnen in OVA-301 in einer Zweitlinienbehandlung befanden, während die in OVC-3006 eingeschlossenen in einer Drittlinienbehandlung waren. Darüber hinaus ergab eine Post-Hoc-Analyse, dass 42% der in OVC-3006 eingeschlossenen Patientinnen nach ihrem letzten platinhaltigen Behandlungsschema platinresistent waren, während Yondelis® derzeit für die Behandlung von Frauen mit rezidiviertem platin sensitivem Eierstockkrebs zugelassen ist.
- Der Ausschuss stellte auch fest, dass die Ergebnisse aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie keine ausreichend robusten klinischen Beweise liefern, um die Ergebnisse der Studie OVA-301 in Frage zu stellen, die eine günstige Wirkung von Yondelis® plus PLD in Bezug auf das progressionsfreie Überleben bei Patientinnen mit rezidiviertem platin sensitivem Eierstockkrebs zeigte.
- Hinsichtlich der Sicherheit gab es bei OVC-3006 einen beträchtlichen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in Bezug auf Anzahl und Schwere der unerwünschten Ereignisse. Ungefähr 85% der Patientinnen im Yondelis® plus PLD-Arm hatten schwere unerwünschte Ereignisse, verglichen mit 64% im Kontrollarm. Ein solcher Unterschied ist jedoch bei Kombinationsbehandlungen im Vergleich zur Monotherapie nicht unerwartet.
- Die Zusammenfassung der Produkteigenschaften von Yondelis® wird geändert, um diese Studienergebnisse aufzunehmen.

Mehr über das Arzneimittel

Yondelis® wird zusammen mit dem pegylierten liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von Eierstockkrebs eingesetzt, wenn dieser nach vorheriger Behandlung wieder aufgetreten ist und auf platinhaltige Arzneimittel anspricht.

Yondelis® wird auch zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom eingesetzt. Es wird eingesetzt, wenn der Krebs begonnen hatte, sich auszubreiten, und die Behandlung mit Anthrazyklinen und Ifosfamid (andere Krebsarzneimittel) nicht mehr wirkt, oder bei Patientinnen, bei denen diese Arzneimittel nicht verabreicht werden können.

Mehr über das Verfahren

Die Überprüfung von Yondelis® wurde auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EC) No 726/2004 eingeleitet.

Die Überprüfung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) durchgeführt, der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist und die wissenschaftliche Stellungnahme der Agentur verabschiedet hat. Die Stellungnahme des CHMP wird nun an die Europäische Kommission weitergeleitet, die eine endgültige rechtsverbindliche Entscheidung erlassen wird, die in allen EU-Mitgliedstaaten gilt.

28.02.2020 - Start des Verfahrens

Details zu dem Verfahren können unter folgendem Link bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) abgerufen werden:

[Yondelis](#)