

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

Concluzii științifice

Yondelis este un medicament anticanceros, cu două indicații:

1. tratamentul pacienților cu *sarcom al țesuturilor moi* în stadiu avansat, după eșecul terapeutic al antraciclinelor și ifosfamidei, sau care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu aceste medicamente;
2. în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată (DLP), Yondelis este indicat pentru tratamentul pacienților cu *cancer ovarian* recurent, sensibil la săruri de platină.

Studiul OVC-3006 a fost demarat după ce a fost autorizată în UE indicația în cancer ovarian. A fost un studiu randomizat, deschis, multicentric, de fază 3, care a evaluat eficacitatea și siguranța trabectedinului în asociere cu DLP la pacientele cu cancer ovarian recurent, în stadiu avansat, cărora li se administraseră anterior două linii de chimioterapie pe bază de platină, în comparație cu DLP în monoterapie și având drept criteriu final primar de evaluare supraviețuirea globală (SG).

În urma evaluării rezultatelor unei a doua analize intermediare privind futilitatea, Comitetul independent de monitorizare a datelor a recomandat oprirea studiului, din cauza lipsei de superioritate privind supraviețuirea în grupul tratat cu trabectedin în asociere cu DLP, față de grupul tratat cu DLP în monoterapie. Studiul nu a reușit să îndeplinească nici criteriul final primar de evaluare privind SG, nici criteriul final secundar de evaluare privind supraviețuirea fără progresia bolii (SFP).

Ca urmare, la 21 februarie 2020, Comisia Europeană a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat ca CHMP să evalueze studiul 3006 și impactul lui asupra raportului beneficiu-risc al Yondelis și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Rezumat general al evaluării științifice

Autorizația de punere pe piață pentru Yondelis a fost eliberată pentru prima dată la 17 septembrie 2007 pentru indicația sarcom al țesuturilor moi. Indicația cancer ovarian a fost autorizată în 2009, în principal pe baza studiului OVA-301, un studiu randomizat, deschis, multicentric, de fază 3, pentru evaluarea eficacității și siguranței trabectedinului în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată (DLP) la 645 de pacienți cu cancer ovarian recurent. Studiul a demonstrat superioritatea trabectedinului în asociere cu DLP în comparație cu DLP în monoterapie, din punct de vedere al supraviețuirii fără progresia bolii (SFP, criteriul final primar de evaluare): reducerea riscului de progresie a bolii cu 21 % (RR=0,79, ÎI: 0,65-0,96, p=0,02). De asemenea, ratele globale de răspuns au fost mai mari pentru trabectedinul asociat cu DLP (27,6 % față de 18,8 % pentru DLP în monoterapie). Rezultatele privind supraviețuirea globală au fost compatibile cu o reducere a riscului de deces cu un ÎI 95 % de 0,72-1,02, dar fără semnificație statistică. Pe baza acestui studiu s-a emis următoarea indicație: „Yondelis în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (DLP) este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer ovarian recurent, sensibil la sărurile de platină”.

Yondelis în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată (Yondelis + DLP) este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer ovarian recurent, sensibil la sărurile de platină. Acest aviz a avut la bază studiul ET743-OVA-301 (studiul 301), un studiu randomizat de fază 3 efectuat la 672 de pacienți, cărora li s-a administrat fie trabectedin (1,1 mg/m²) și DLP (30 mg/m²) o dată la 3 săptămâni, fie DLP (50 mg/m²) o dată la 4 săptămâni. În acest studiu, pacientele fuseseră tratate anterior pentru carcinom ovarian (80 % primiseră anterior taxani), doar cu 1 regim de chimioterapie pe bază de platină și avuseseră fie o recidivă, fie o progresie după mai mult de 6 luni de la începutul chimioterapiei (prima doză) pe bază de platină pentru cancer ovarian. Studiul a cuprins pacienți cu boală rezistentă la platină [interval fără administrarea de tratament pe bază de platină (IFP) mai mic de 6 luni de la sfârșitul tratamentului cu platină] și pacienți cu boală sensibilă la platină (interval fără administrarea unui tratament pe bază de platină ≥ 6 luni de la sfârșitul tratamentului pe bază de platină) la care nu se preconizau beneficii, sau care nu erau eligibile, sau nu doreau să li se

administreze din nou tratament cu chimioterapie pe bază de platină. Criteriul final primar de evaluare a fost SFP, iar pacientele au fost stratificate în funcție de sensibilitatea sau rezistența la platină.

Ulterior, Janssen a efectuat studiul ET743-OVC-3006 (studiul 3006). Pentru studiul 3006 nu s-a solicitat consiliere științifică din partea UE. Acest studiu a fost un studiu de fază 3, randomizat, deschis, multicentric, conceput să evalueze eficacitatea și siguranța trabectedinului + DLP ca a treia linie de chimioterapie la subiecți cu cancer ovarian epitelial, cancer peritoneal primar sau cancer al trompelor uterine recurent, în stadiu avansat. *A fost obligatoriu ca participantele la studiu să fie sensibile la săruri de platină (IFP \geq 6 luni) după primul regim de tratament pe bază de platină și să aibă răspuns complet sau parțial la chimioterapia de linia a doua pe bază de platină (fără restricții privind IFP), ceea ce înseamnă că aceste paciente puteau fi sensibile la săruri de platină (IFP \geq 6 luni) sau rezistente la săruri de platină (IFP $<$ 6 luni) după al doilea regim pe bază de platină.* Femeile au fost alocate aleatoriu 1:1 în grupul Yondelis + DLP sau DLP în monoterapie, cu o stratificare randomizată în funcție de SP ECOG (0 sau 1), IFP după chimioterapia de primă linie pe bază de platină (6-12 luni, >12-24 luni, >24 luni), statusul liniei germinale BRCA1/2 (mutație sau lipsa mutației) și utilizarea anterioară a DLP (da sau nu). Obiectivul principal al studiului a fost de a face o comparație între SG după tratamentul cu Yondelis + DLP și SG după tratamentul cu DLP în monoterapie. Obiectivele secundare au fost SFP, RRO, farmacocinetica și siguranța. A fost efectuată o analiză intermediară privind futilitatea, fără caracter obligatoriu, pentru SG după 170 de evenimente, echivalentul a 33 % din numărul prestabilit de evenimente necesar pentru analiza finală (514 evenimente). În urma evaluării datelor din această primă analiză intermediară, IDMC a solicitat o analiză suplimentară privind futilitatea la 45 % de evenimente (232 evenimente); această analiză nu era planificată în protocol. Analiza a indicat un RR=0,96 pentru SG, ceea ce depășea limita de 0,93 în privința futilității studiului, care să demonstreze că Yondelis + DLP ar îmbunătăți SG, în comparație cu DLP în monoterapie. Studiul a fost oprit ulterior, după ce concluzia IDMC a fost să recomande oprirea studiului din 2 motive principale: a) futilitatea analizei primare (SG) și b) riscul excesiv generat de decalajul între evenimentele adverse, care era în defavoarea grupului tratat cu regimul experimental.

Datele observate nu pot fi folosite pentru a testa ipoteza statistică legată de ipoteza din protocolul studiului (adică, faptul că Yondelis + DLP va îmbunătăți SG în comparație cu DLP în monoterapie în tratamentul subiecților cu cancer ovarian epitelial, cancer peritoneal primar sau cancer al trompelor uterine recurent, în stadiu avansat, sensibili la săruri de platină, cărora li se administraseră anterior 2 linii de chimioterapie pe bază de platină) și se consideră că în datele observate lipsesc dovezile de robustețea și de nivelul care ar fi fost obținute dacă studiul s-ar fi terminat conform planificării.

În plus, diferențele dintre cele două studii (studiul 301 și studiul 3006) împiedică o comparație corespunzătoare între populații și rezultate. Diferența principală este reprezentată de numărul de linii anterioare de tratament. Studiul 301 a cuprins paciente tratate anterior cu o linie de chimioterapie pe bază de platină, în timp ce studiul 3006 a cuprins paciente care nu au răspuns la a doua linie de chimioterapie pe bază de platină). În plus, din *analiza post-hoc a reieșit că 42 % din subiecții înrolați în studiul 3006 erau rezistenți la platină (IFP $<$ 6 luni) după ultimul regim de tratament care conținea săruri de platină, în timp ce Yondelis este aprobat numai la paciente cu boală sensibilă la săruri de platină.*

În ceea ce privește rezultatele pentru criteriile finale primare de evaluare, studiul 301 a constatat o diferență de 1,5 luni din punct de vedere al SFP mediană pentru asocierea Yondelis + DLP, în timp ce studiul 3006 a fost conceput pentru a putea detecta o diferență de 4,5 luni din punct de vedere al SG mediană.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a argumentat că analizele post-hoc din studiul 3006 au arătat o tendință de îmbunătățire a SFP, asociată cu îmbunătățirea semnificativă a RRO la subgrupul de pacienți care erau sensibili la sărurile de platină după ultima linie de terapie care conținea săruri de platină. Cu toate acestea, așa cum s-a discutat anterior, studiul nu și-a îndeplinit obiectivul primar, de a

evalua Yondelis plecând de la presupunerea că Yondelis + DLP va îmbunătăți SG în comparație cu DLP în monoterapie. Doar dacă studiul 3006 ar fi fost terminat conform planificării și ar fi avut rezultate pozitive în privința SG, comparația ad-hoc prezentată între studiile 301 și 3006 (datele nu sunt prezentate) ar fi putut fi avută în vedere pentru subgrupul de pacienți definit post-hoc în studiul 3006 cu boală sensibilă la săruri de platină după ultima linie de terapie care conținea săruri de platină; cu toate acestea, limitările care caracterizează comparațiile între studii cu populații de pacienți diferite ar fi rămas un motiv de îngrijorare major.

Chiar dacă BRCA și IFP au fost factori de stratificare, SG și SFP în funcție de statusul BRCA sau IFP au reprezentat criterii finale exploratorii de evaluare și nu au fost ajustate pentru multiplicitate. Ca urmare a deficiențelor metodologice, rezultatele pentru aceste criterii finale de evaluare și în subgrupurile definite în funcție de acești factori sunt mult mai susceptibile de a fi false ca amplasare și ca direcție și nu pot fi utilizate pentru luarea deciziilor de reglementare.

Având în vedere cele de mai sus, din datele studiului 3006 nu se pot trage concluzii cu privire la efectele Yondelis + DLP în a treia linie de tratament a cancerului ovarian sensibil la săruri de platină.

În ceea ce privește siguranța, a existat o diferență între cele două grupuri de tratament din studiul 3006 din punct de vedere al numărului de evenimente adverse, al severității și al gravității. Aproximativ 85 % din pacientele din grupul Yondelis + DLP au avut un eveniment advers de gradul 3-4, comparativ cu 63,8 % din grupul de control. Cea mai mare diferență se observă în ceea ce privește evenimentele adverse de gradul 4, decalajul fiind de la 44,1 % la 10,3 %. Analizând ASO, se observă o diferență clară la „tulburări hematologice și limfatice”, 56,6 % față de 27,7 %, și la „investigații diagnostice” (neutropenie, leucopenie, trombocitopenie etc.), 51,7 % față de 10,6 %. Totuși, a existat un număr semnificativ mai mic de evenimente adverse de gradul 3-4 în privința afecțiunilor cutanate și ale țesutului subcutanat în grupul Yondelis + DLP în comparație cu grupul doxorubicină în monoterapie, 3,8 % față de 14,5 %, ceea ce este oarecum ciudat pentru că trabectedinul este administrat în studiul 3006 ca tratament adjuvant la doxorubicină.

În grupul Yondelis + DLP au existat ceva mai multe decese conform criteriilor „deces în decurs de 60 de zile de la inițierea studiului privind medicamentul” și „deces în decurs de 30 zile de la ultima doză”. Evenimentele adverse care au dus la deces au fost în număr de 10 (3,5 %) față de 5 (1,8 %) în favoarea grupului tratat cu doxorubicină în monoterapie.

Pacienții din grupul Yondelis + DLP au oprit tratamentul într-o măsură mult mai mare în comparație cu grupul de control și, așa cum era de așteptat, reducerile de doză au trebuit efectuate la jumătate din pacienții din grupul Yondelis + DLP, față de o treime la cei din brațul de control.

În general, numărul de evenimente adverse grave a fost considerabil mai mare (41,3 % în grupul tratat cu combinația de medicamente, față de 20,6 % în grupul tratat cu DLP) și s-a observat o diferență considerabilă în incidența globală a evenimentelor adverse de gradul 3-4 (85 % în grupul tratat cu combinația, față de 63,8 % în grupul de control). Acest lucru nu este neașteptat când se compară un tratament în asociere cu un tratament în monoterapie la pacienți care au primit deja mai multe linii de tratament.

CHMP a luat notă și a aprobat solicitarea PRAC din *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909*, astfel încât deținătorul autorizației de punere pe piață să prezinte o modificare, în sensul actualizării punctului 4.8 din RCP cu datele cumulate din studiile clinice de fază 3 pentru cancerul ovarian.

Yondelis a fost autorizat în asociere cu DLP, pe baza unui studiu pozitiv, care a prezentat un raport beneficiu-risc favorabil la pacientele cu cancer ovarian recurent, sensibil la săruri de platină (studiul 301). Noul studiu 3006 nu a reușit să furnizeze dovezi împotriva ipotezei statistice conform căreia SG este aceeași în cazul asocierii Yondelis + DLP și în cazul monoterapiei cu DLP. Mai mult, rezultatele studiului 3006 nu oferă nici dovezi clinice de un nivel și de o robustețe care să permită concluzia că nu există efecte favorabile relevante clinic ale Yondelis + DLP în ceea ce privește SG și SFP ca a treia linie de tratament a cancerului ovarian sensibil la săruri de platină.

Prin urmare, rămâne neschimbat raportul beneficiu-risc pozitiv stabilit pentru indicația cancer ovarian pe baza studiului 301 de fază III, realizat în mod corespunzător, care a demonstrat efecte favorabile ale Yondelis + DLP în ceea ce privește SFP la pacientele cu cancer ovarian recurent sensibil la săruri de platină.

În plus, CHMP a recomandat ca autorizația de punere pe piață pentru acest medicament să fie modificată astfel încât punctul 5.1 din RCP să reflecte rezultatele obținute în studiul 3006.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât:

- comitetul a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Yondelis;
- comitetul a reevaluat raportul cu privire la studiul clinic ET743-OVC-3006, de fază 3, randomizat, deschis, multicentric, conceput să evalueze eficacitatea și siguranța trabectedinului în asociere cu doxorubicină lipozomală pegilată, ca o a treia linie de chimioterapie la paciente cu cancer ovarian epitelial, cancer peritoneal primar sau cancer al trompelor uterine recurent în stadiu avansat;
- comitetul a remarcat că, în urma unei prime analize intermediare neplanificate privind futilitatea, Comitetul independent de monitorizare a datelor (IDMC) pentru studiul 3006 a solicitat o analiză suplimentară privind futilitatea la 45 % din evenimente (în număr de 232). Această analiză, care nu era planificată în protocol, a dus la recomandarea IDMC de oprire a studiului, având în vedere futilitatea criteriului final primar de evaluare (SG) și riscul excesiv generat de decalajul în privința evenimentelor adverse, care nu era în favoarea grupului experimental, după care sponsorul a pus capăt prematur studiului 3006;
- comitetul a mai remarcat că există diferențe între studiul 3006 și studiul 301 (studiu pivot pentru autorizarea indicației cancer ovarian) din punct de vedere al numărului de linii anterioare de tratament, al stării de sensibilitate la sărurile de platină și al criteriului final primar de evaluare, care au împiedicat compararea corespunzătoare a populațiilor și a rezultatelor. Aceste diferențe între studii împiedică compararea corespunzătoare a populațiilor și a rezultatelor;
- în general, comitetul a considerat că datele din studiul 3006, terminat prematur, nu furnizează dovezi clinice de nivel și de robustețe necesară pentru a concluziona cu privire la absența efectelor favorabile în cazul celei de a treia linii de tratament la pacientele cu cancer ovarian sensibil la săruri de platină;
- comitetul a remarcat că, în general, din studiul 3006 reiese că profilul de siguranță pentru Yondelis + DLP ar fi în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut pentru această asociere. Deși pacientele din grupul de studiu tratat cu Yondelis + DLP au suferit mai multe evenimente adverse decât cele din grupul tratat cu DLP, acest lucru nu este neașteptat când se compară un tratament asociat cu un tratament în monoterapie;
- prin urmare, comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pozitiv al Yondelis în indicația cancer ovarian, stabilit pe baza studiului 301 de fază III, realizat în mod corespunzător, care a demonstrat efecte favorabile pentru Yondelis în asociere cu doxorubicina lipozomală pegilată în ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) la pacientele cu cancer ovarian recurent sensibil la săruri de platină rămâne neschimbat;
- comitetul a recomandat ca studiul 3006 să fie reflectat la punctul 5.1 din rezumatul caracteristicilor produsului.

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Yondelis rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite în cadrul informațiilor referitoare la produs.