

ANEXO IV
CONCLUSIONES CIENTIFICAS

Conclusiones científicas

Yondelis es un medicamento antineoplásico con dos indicaciones:

1. tratamiento de los pacientes con *sarcoma de tejidos blandos* avanzado, después de fracasar las antraciclinas y la ifosfamida, o que no sean candidatos a recibir estos fármacos;
2. en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP), Yondelis está indicado para el tratamiento de los pacientes con *cáncer de ovario* recidivante sensible al platino.

Una vez autorizada la indicación de cáncer de ovario en la UE, se inició el ensayo OVC-3006. Fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico de fase III que evaluaba la eficacia y seguridad de la trabectedina en combinación con DLP en pacientes con cáncer de ovario avanzado y recidivante que habían recibido dos líneas anteriores de quimioterapia basada en platino, en comparación con el PLD en monoterapia y con la supervivencia global (SG) como criterio de valoración principal.

Tras una revisión de los resultados de un segundo análisis intermedio para la futilidad, el Comité de Control de Datos Independiente recomendó suspender el estudio debido a la falta de superioridad en la supervivencia en el grupo de trabectedina en combinación con DLP frente al grupo tratado solo con PLD. El estudio no logró alcanzar ni el criterio principal de valoración de SG ni el criterio de valoración secundario de supervivencia sin progresión (SSP).

El 21 de febrero de 2020, la Comisión Europea inició un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y solicitó al CHMP que evaluara el estudio 3006 y su repercusión sobre la relación riesgo/beneficio de Yondelis, y que emitiera una recomendación sobre si las correspondientes autorizaciones de comercialización debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

Resumen general de la evaluación científica

La autorización de comercialización de Yondelis se concedió por primera vez el 17 de septiembre de 2007 para la indicación en pacientes con sarcoma de tejidos blandos. La indicación para el cáncer de ovario se autorizó en 2009 basándose principalmente en el estudio OVA-301, un ensayo de fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de la trabectedina en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) en 645 pacientes con cáncer de ovario recidivante. En el ensayo se demostró la superioridad de la trabectedina con DLP en comparación con la DLP sola en términos de supervivencia sin progresión (SSP, criterio principal de valoración): el 21 % de reducción del riesgo de progresión de la enfermedad (CRI = 0,79, IC: 0,65-0,96, $p = 0,02$). Asimismo, las tasas globales de respuesta fueron mayores con trabectedina combinada con PLD (27,6 % frente a 18,8 % con DLP sola). Los resultados de la supervivencia global estaban en consonancia con una reducción del riesgo de mortalidad con un IC del 95 % de 0,72-1,02, pero sin significación estadística. Basándose en este estudio, se concedió la siguiente indicación: «Yondelis en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (DLP) está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino».

Yondelis en combinación con doxorubicina liposomal pegilada (Yondelis + DLP) está indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino. El estudio ET743-OVA-301 (Estudio 301), un estudio aleatorizado de fase III realizado en 672 pacientes que recibieron trabectedina ($1,1 \text{ mg/m}^2$) y PLD (30 mg/m^2) cada 3 semanas o PLD (50 mg/m^2) cada 4 semanas, sirvió de base para esta aprobación. En este estudio, los pacientes habían recibido anteriormente tratamiento para el carcinoma de ovario (el 80 % habían recibido previamente taxanos), pero solo habían recibido 1 régimen de quimioterapia basado en platino y habían experimentado recidiva o progresión después de más de 6 meses desde el inicio (la primera dosis) de la quimioterapia basada en platino para el cáncer de ovario. En el estudio se incluyeron pacientes con enfermedad resistente al platino (intervalo libre de platino desde el final del tratamiento con platino inferior a 6 meses) y pacientes con enfermedad sensible al platino (intervalo sin platino desde el final del tratamiento con platino ≥ 6

meses) que no se esperaba que beneficiaran o que no cumplían los requisitos para recibir un tratamiento repetido con quimioterapia basada en platino. El criterio principal de valoración fue la SSP y los pacientes se estratificaron en base a la sensibilidad al platino frente a resistencia al platino.

Posteriormente Janssen realizó el estudio ET743-OVC-3006 (estudio 3006). No se había solicitado asesoramiento científico de la UE para el estudio 3006. Este estudio es un estudio de fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de trabectedina + PLD como quimioterapia de tercera línea en pacientes con cáncer epitelial de ovario recidivante, principal peritoneal o con trompas de Falopio. *Los participantes en el estudio tenían que ser sensibles al platino (ISP ≥ 6 meses) después de su primer régimen de tratamiento con platino y presentar una respuesta completa o parcial a una quimioterapia de segunda línea basada en platino (sin restricciones en el ISP), lo que significa que estos pacientes podrían ser bien sensibles al platino (ISP ≥ 6 meses) o bien resistentes al platino (ISP ≥ 6 meses) tras su segundo régimen con platino.* Las mujeres se asignaron aleatoriamente 1: 1 a Yondelis + PLD o DLP sola con aleatorización estratificada por estado funcional en ECOG 0 frente a 1), ISP después de quimioterapia de primera línea basada en platino (6 a 12 meses, > 12 meses, > 24 meses), BRCA1/2 estado de la línea germinal (mutación frente a ninguna mutación) y uso de DLP anterior (sí frente a no). El objetivo principal del estudio fue comparar la SG después del tratamiento con Yondelis + DLP frente a la monoterapia con DLP. Los objetivos secundarios fueron la SSP, la ORR, la FC y la seguridad. Se llevó a cabo un análisis intermedio no vinculante de la futilidad para la SG después de 170 acontecimientos que correspondían al 33 % del número de acontecimientos especificados previamente para el análisis final (514 acontecimientos). Después de la revisión de los datos en este primer análisis intermedio, el IDMC solicitó un análisis de futilidad adicional del 45 % de los acontecimientos (232 acontecimientos); este análisis no estaba previsto en el protocolo. Mostró un HR = 0,96 para la SG, que cruzó el límite de 0,93 para la futilidad del estudio para demostrar que Yondelis + PLD mejoraría la SG en comparación con la monoterapia con DLP. Posteriormente, el estudio se suspendió después de que el IDMC llegara a recomendar la interrupción del ensayo por 2 razones principales: a) futilidad del análisis principal (SG) y b) exceso de riesgo en base a desequilibrio de AA no favorable al grupo del regimen experimental.

Los datos observados no pueden utilizarse para probar la hipótesis estadística relacionada con la hipótesis del protocolo del estudio (es decir, Yondelis + DLP mejorará la SG frente a la monoterapia con PLD en el tratamiento de los pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado, recidivante, peritoneal primario o de cáncer de trompa de Falopio que hayan recibido 2 líneas anteriores de quimioterapia basada en platino), y se consideró que los datos observados carecen de la solidez y el nivel de evidencia que se habría obtenido si se hubiese terminado el estudio según lo previsto.

Por otra parte, las diferencias entre los dos ensayos (estudio 301 y estudio 3006) impiden una comparación adecuada de las poblaciones y los resultados. La principal diferencia es el número de líneas de terapia anteriores. El estudio 301 incluyó pacientes previamente tratados con una línea de quimioterapia basada en platino, mientras que el estudio 3006 incluyó a pacientes que no habían recibido quimioterapia de segunda línea con platino). Además, *un análisis post-hoc determinó que el 42 % de los pacientes incluidos en el estudio 3006 eran resistentes al platino (ISP ≥ 6 meses) después de su último regimen con platino, mientras que Yondelis solo está aprobado en pacientes con enfermedad sensible al platino.*

En lo que respecta a los resultados para los criterios de valoración principales, en el estudio 301 se observó una diferencia en la mediana de la SLP de 1,5 meses con Yondelis + PLD, mientras que el estudio 3006 tenía potencia estadística para detectar una diferencia en la mediana de la SG de 4,5 meses.

El TAC argumentó que los análisis post hoc del estudio 3006 demostraban una tendencia a mejorar la SLP junto con una mejora significativa de la ORR en el subgrupo de pacientes sensibles al platino tras su última línea de tratamiento con platino. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, el

estudio no logró cumplir su objetivo principal, al evaluar Yondelis con el supuesto de que Yondelis + PLD mejorará la SG en comparación con la monoterapia con DLP. Solo si el estudio 3006 se había completado según lo previsto y era positivo para la SG, la comparación ad hoc presentada de los estudios 301 y 3006 (datos no demostrados) podría haberse considerado para el subgrupo de pacientes del estudio 3006 definido a posteriori tras su última línea de terapia con platino; sin embargo, las limitaciones de las comparaciones entre los ensayos en distintas poblaciones de pacientes seguirían siendo un motivo importante de preocupación.

Aunque el BRCA y el ISP eran factores de estratificación, la SG y la SSP fueron factores de valoración exploratorios y no se ajustaron en función de la multiplicidad. Como consecuencia de las deficiencias metodológicas, los resultados para estos criterios de valoración y para los subgrupos definidos por esos factores es mucho más probable que sean engañosos en magnitud y dirección y no pueden utilizarse para la toma de decisiones reglamentarias.

A la luz de lo anterior, los datos del estudio 3006 no permiten extraer conclusiones sobre los efectos de Yondelis + PLD en el cáncer de ovario sensible a platino de tercera línea.

En lo que respecta a la seguridad, se observó una diferencia entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 3006 en términos de número de AA, intensidad y gravedad. Aproximadamente el 85 % de los pacientes de Yondelis + PLD experimentó un AA de grado 3-4, comparado con el 63,8 % en el grupo de control. La mayor diferencia se observa en términos de AA de grado 4, 44,1 % frente a 10,3 %. Considerando las COS, se observa una clara diferencia en «trastorno de la sangre y del sistema linfático», 56,6 % frente a 127,7 % e «investigaciones» (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, etc.) 51,7 % frente al 10,6 %. Sin embargo, hubo un número significativamente menor de AA de grado 3-4 en cuanto a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo en el grupo de Yondelis + PLD que en el grupo de doxorubicina sola, 3,8 % frente al 14,5 %, algo sorprendente, porque la trabectedina se administra en el estudio 3006 como tratamiento adyuvante a la doxorubicina.

Se produjo un número ligeramente mayor de muertes en el grupo de Yondelis + PLD con respecto a la "muerte en el plazo de 60 días desde el inicio del fármaco del estudio" en el grupo de Yondelis + PLD y en el grupo de «muerte en los 30 días siguientes a la última dosis». Se produjeron 10 AA (3,5 %) frente a 5 (1,8 %) que provocaron la muerte, a favor del grupo de doxorubicina en monoterapia.

Los pacientes del grupo de Yondelis + PLD abandonaron el tratamiento hasta un grado mucho mayor que en el grupo de control y, como era de esperar, en la mitad de los pacientes del grupo de Yondelis + PLD fue necesario reducir la dosis a la mitad en comparación con un tercio en el grupo de control.

En conjunto, el número de AAG fue considerablemente mayor (41,3 % en el grupo de combinación frente al 20,6 % en el grupo de PLD) y se observó una diferencia considerable en la tasa global de AA de grado 3-4 (85 % en el grupo de combinación frente al 63,8 % en el grupo de control). Este dato no es previsible si se compara un tratamiento de combinación con la monoterapia en pacientes que ya han recibido varias líneas de tratamiento.

El CHMP evaluó y respaldó la solicitud del PRAC en la *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* para el TAC de presentar una variación para actualizar la sección 4.8 del RCP con datos agrupados de los estudios clínicos de fase III en cáncer de ovario.

Se ha autorizado Yondelis en combinación con DLP basándose en un ensayo positivo que presenta una relación riesgo/beneficio favorable en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino (estudio 301). El nuevo estudio 3006 no aportó pruebas contra la hipótesis estadística de que la SG fuera la misma con Yondelis + PLD y DLP. Además, los resultados del estudio 3006 tampoco ofrecen un nivel ni una solidez de pruebas clínicas que permitieran concluir que no existen efectos favorables clínicamente relevantes de Yondelis + PLD en términos de SG y SSP en el cáncer de ovario sensible al platino de tercera línea.

La relación riesgo/beneficio positiva establecida para la indicación de cáncer de ovario basándose en el ensayo 301 de fase III realizado correctamente, que demuestra los efectos favorables de Yondelis + PLD en términos de SSP en pacientes con cáncer de ovario recidivante, sensible al platino, permanece sin cambios.

Además, el CHMP recomendó modificar la autorización de comercialización de este producto de manera que la sección 5.1 del RCP refleje los resultados del estudio 3006.

Motivos del dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité consideró el procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Yondelis;
- El Comité revisó el informe del estudio clínico sobre el estudio ET743-OVC-3006, un estudio de fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de la trabectedina en combinación con doxorubicina liposomal pegilada como quimioterapia de tercera línea en pacientes con cáncer epitelial de ovario recidivante, primario o de las trompas de Falopio.
- El Comité señaló que, después de un primer análisis intermedio de futilidad no planificado, el Comité Independiente de Seguimiento de los Datos (IDMC) para el estudio 3006 solicitó un análisis de futilidad adicional en el 45 % de los acontecimientos (232 acontecimientos). Este análisis, que no estaba previsto en el protocolo, llevó a la recomendación del IDMC de suspender el ensayo para la futilidad del criterio principal de valoración (SG) y del riesgo excesivo en base al desequilibrio de acontecimientos adversos no favorable al grupo experimental, tras lo cual el promotor finalizó prematuramente el estudio 3006.
- El Comité constató además que existen diferencias entre el estudio 3006 y el estudio 301 (estudio fundamental para la autorización de la indicación de cáncer de ovario) en cuanto al número de líneas de tratamiento anteriores, el grado de sensibilidad al platino y el criterio principal de valoración, lo que dificulta una comparación adecuada de las poblaciones y los resultados. Estas diferencias entre los estudios justifican una comparación adecuada de las poblaciones y los resultados.
- En conjunto, el Comité consideró que los datos del estudio 3006, finalizado prematuramente, no proporcionan el nivel ni la solidez de las evidencias clínicas necesarios para llegar a la conclusión de la ausencia de efectos favorables en los pacientes con cáncer de ovario sensible al platino de tercera línea.
- El Comité consideró que, en general, en el estudio 3006, el perfil de seguridad de Yondelis + DLP parece estar en consonancia con el perfil de seguridad conocido de esta combinación. Aunque los pacientes del grupo de Yondelis + PLD del estudio experimentaron más acontecimientos adversos que los del grupo que recibió DLP, este hecho no es inesperado al comparar un tratamiento combinado con la monoterapia.
- Por tanto, el Comité concluyó que la relación riesgo/beneficio positiva de Yondelis en la indicación del cáncer de ovario, establecida basándose en el ensayo 301 de fase III realizado correctamente, que demuestra los efectos favorables de Yondelis en combinación con doxorubicina liposomal pegilada en cuanto a la supervivencia sin progresión (SSP) en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino, permanece sin cambios.
- El Comité recomendó que el estudio 3006 se reflejara en la sección 5.1 del resumen de las características del producto.

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación beneficio/riesgo de Yondelis continúa siendo favorable, pendiente de los cambios.