

**ANNEXE IV**  
**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES**

## Conclusions scientifiques

Yondelis est un médicament anticancéreux possédant deux indications:

1. traitement des patients atteints de *sarcome avancé des tissus mous*, après l'échec des anthracyclines et de l'ifosfamide, ou des patients présentant des contre-indications envers ces produits;
2. en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (PLD), Yondelis est indiqué pour le traitement des patients atteints du *cancer ovarien* en rechute et sensible au platine.

Suite à l'autorisation de l'indication dans le cancer ovarien dans l'UE, l'essai OVC-3006 a été débuté. Il s'agissait d'une étude de phase 3 randomisée, ouverte et multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la trabectédine en association avec la PLD chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien avancé en rechute ayant reçu deux cycles précédents de chimiothérapie à base de platine, par rapport à la PLD en monothérapie, avec comme critère principal la survie globale (SG).

Suite à un examen des résultats d'une deuxième analyse intérimaire concernant la futilité, le Comité indépendant de surveillance des données (IDMC) a recommandé l'arrêt de l'étude en raison du manque de supériorité en matière de survie dans la branche de la trabectédine en association avec PLD par rapport à la branche PLD seule. L'étude n'a réussi à atteindre ni le critère principal de la SG ni le critère secondaire de survie sans progression (SSP).

Le 21 février 2020, la Commission européenne a donc engagé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé au CHMP d'évaluer l'étude 3006 ainsi que son impact sur le rapport bénéfice/risque de Yondelis, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché correspondantes.

## Résumé général de l'évaluation scientifique

L'autorisation de mise sur le marché de Yondelis a été délivrée pour la première fois le 17 septembre 2007 pour l'indication du sarcome des tissus mous. L'indication du cancer ovarien a été autorisée en 2009, principalement sur la base de l'étude OVA-301, une étude de phase 3 randomisée, ouverte et multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la trabectédine en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (PLD) chez 645 patients atteints d'un cancer ovarien en rechute. Cet essai a montré la supériorité de la trabectédine associée à la PLD par rapport à la PLD seule en termes de survie sans progression (SSP, critère principal): 21 % de réduction du risque en progression de la maladie (HR=0,79, IC: 0,65-0,96]; p=0,02). En outre, les taux de réponse globaux étaient plus élevés avec la trabectédine associée à la PLD (27,6 % contre 18,8 % avec la PLD seule). Les résultats de survie globale étaient compatibles avec une réduction du risque de décès de 0,72 à 1,02 (IC de 95 %), mais sans signification. Sur la base de cette étude, l'indication suivante a été accordée: «Yondelis en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (PLD) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer ovarien en rechute et sensible au platine».

Yondelis en association avec la doxorubicine liposomale pégylée (Yondelis + PLD) est indiqué pour le traitement du cancer ovarien sensible au platine chez les patientes en rechute. Cette approbation a été accordée sur la base de l'étude ET743-OVA-301 (étude 301), une étude randomisée de phase 3 portant sur 672 patients ayant reçu soit de la trabectédine (1,1 mg/m<sup>2</sup>) en association avec de la PLD (30 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 3 semaines ou de la PLD seule (50 mg/m<sup>2</sup>) toutes les 4 semaines. Dans cette étude, les patientes avaient déjà reçu un traitement pour le carcinome ovarien (80 % des patientes avaient déjà reçu des taxanes), mais n'avaient reçu qu'un seul cycle de chimiothérapie à base de platine, et avaient connu une récurrence ou une progression au bout de 6 mois après le début (première dose) de la chimiothérapie à base de platine pour le cancer ovarien. L'étude incluait des patientes atteintes d'une maladie résistante au platine [intervalle sans platine (ISP) à partir de la fin du traitement par le platine inférieur à 6 mois] et des patientes atteintes d'une maladie sensible au platine (intervalle sans platine à partir de la fin du traitement par le platine ≥6 mois), qui n'étaient pas éligibles ou qui ont refusé de recevoir un nouveau traitement par chimiothérapie à base de platine, ou

pour lesquelles le bénéfice escompté d'un tel traitement était négligeable. Le critère d'évaluation principal était la SSP et les patientes ont été stratifiées en fonction de la sensibilité au platine et de la résistance au platine.

Par la suite, Janssen a mené l'étude ET743-OVC-3006 (l'«étude 3006»). Aucun avis scientifique de l'UE n'a été demandé pour l'étude 3006. Cette étude était une étude de phase 3, randomisée, ouverte et multicentrique, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la trabectedine + PLD en tant que chimiothérapie de troisième ligne chez des patients atteints d'un cancer épithélial de l'ovaire, péritonéal primaire, ou de la trompe de Fallope avancé/en rechute. *Les participants à l'étude devaient être sensibles au platine (ISP ≥ 6 mois) après leur premier traitement à base de platine et avoir une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de deuxième ligne à base de platine (sans restrictions ISP), ce qui signifie que ces patients pouvaient être soit sensibles au platine (ISP ≥ 6 mois) soit résistants au platine (ISP < 6 mois) après avoir reçu leur deuxième cycle de traitement à base de platine.* Les femmes ont été réparties au hasard et équitablement (1:1) dans la branche Yondelis + PLD ou dans la branche PLD seul, au moyen de la randomisation stratifiée en fonction de l'ECOG PS (0 vs 1), de l'ISP après un premier cycle de chimiothérapie à base de platine (6 à 12 mois, >12 à 24 mois, >24 mois), du statut de la lignée germinale BRCA1/2 (mutation vs pas de mutation), et de l'utilisation antérieure de PLD (oui vs non). L'objectif principal de l'étude était de comparer la SG après le traitement par Yondelis + PLD par rapport au traitement par PLD en monothérapie. Les objectifs secondaires étaient la SSP, le taux de réponse global, la pharmacocinétique et la sécurité. Une analyse intérimaire et non contraignante de futilité pour la SG a été menée après 170 événements, correspondant à 33 % du nombre d'événements spécifié préalablement requis pour l'analyse finale (514 événements). Suite à la revue des données lors de cette première analyse intérimaire, l'IDMC a demandé une analyse de futilité supplémentaire pour 45 % des événements (232 événements); cette analyse n'était pas prévue dans le protocole. L'analyse a montré un HR=0,96 pour la SG, qui a franchi la limite de 0,93 pour la futilité, démontrant que Yondelis + PLD améliorerait la SG par rapport à la PLD en monothérapie. L'étude a ensuite été interrompue suite à la recommandation de l'IDMC concernant l'arrêt de l'essai, cela pour 2 raisons principales: a) la futilité de l'analyse primaire (SG) et b) un risque excessif basé sur un déséquilibre d'EI, ne favorisant pas la branche expérimentale du protocole.

Les données observées ne peuvent pas être utilisées pour tester l'hypothèse statistique liée à l'hypothèse dans le protocole de l'étude (à savoir que Yondelis + PLD améliorera la SG par rapport à la PLD en monothérapie dans le traitement des patients atteints d'un cancer épithélial de l'ovaire, péritonéal primaire ou de la trompe de Fallope avancé/en rechute, sensible au platine, ayant reçu 2 lignes précédentes de chimiothérapie à base de platine), et les données observées sont réputées manquer du niveau et de la force probante qui auraient été obtenus si l'étude avait été menée à son terme comme prévu.

De plus, les différences entre les deux essais (étude 301 et étude 3006) empêchent une comparaison appropriée des populations et des résultats. La différence principale concerne le nombre de lignes de traitement antérieures. L'étude 301 incluait des patients précédemment traités au moyen d'une ligne de chimiothérapie à base de platine, tandis que l'étude 3006 incluait des patients en échec d'une chimiothérapie de deuxième ligne contenant du platine. De plus, *une analyse post hoc a déterminé que 42 % des patients inclus dans l'étude 3006 étaient résistants au platine (ISP < 6 mois) après leur dernier traitement contenant du platine, tandis que Yondelis n'est approuvé que chez les patients atteints d'une maladie sensible au platine.*

En ce qui concerne les résultats pour les critères d'évaluation principaux, l'étude 301 a trouvé une différence en termes de SSP médiane de 1,5 mois avec Yondelis + PLD, tandis que l'étude 3006 était conçue pour détecter une différence de la SG médiane de 4,5 mois.

Le titulaire de l'AMM a fait valoir que les analyses post-hoc de l'étude 3006 montraient une tendance à une amélioration de la SSP combinée à une amélioration significative du taux de réponse global dans

le sous-groupe de patients qui étaient sensibles au platine après leur dernière ligne de traitement à base de platine. Cependant, comme indiqué précédemment, l'étude n'a pas atteint son objectif principal, à savoir évaluer Yondelis en partant de l'hypothèse que Yondelis + PLD améliorerait la SG par rapport à la PLD en monothérapie. Ce n'est que si l'étude 3006 avait été achevée comme prévu et s'était avérée positive en matière de SG, que la comparaison ad hoc soumise des études 301 et 3006 (données non présentées) aurait pu être envisagée pour le sous-groupe de patients, définis de manière post-hoc dans l'étude 3006, atteints d'une maladie sensible au platine, après avoir reçu la dernière ligne de traitement à base de platine; cependant, les limites des comparaisons entre les essais dans des populations différentes de patients auraient néanmoins toujours constitué une préoccupation importante.

Bien que le gène BRCA et l'ISP soient des facteurs de stratification, la SG et la SSP en fonction du statut BRCA ou de l'ISP étaient des critères d'évaluation exploratoires et n'étaient pas ajustés pour la multiplicité. En raison des lacunes méthodologiques, les résultats pour ces critères d'évaluation et dans les sous-groupes définis par ces facteurs sont beaucoup plus susceptibles d'être fallacieux en ampleur et en direction, et ne sauraient être utilisés dans le cadre de la prise d'une décision réglementaire.

À la lumière de ce qui précède, les données de l'étude 3006 ne permettent pas de tirer de conclusions sur les effets de Yondelis + PLD pour le cancer ovarien de troisième ligne sensible au platine.

En ce qui concerne la sécurité, il y avait une différence entre les deux branches de traitement dans l'étude 3006 en termes de nombre d'EI et de gravité. Environ 85 % des patients du groupe Yondelis + PLD ont présenté des EI de grade 3-4, contre 63,8 % des patients dans la branche témoin. La différence la plus importante concerne les EI de grade 4 (44,1 % contre 10,3 %). L'examen des SOC montre une différence nette entre les «affections hématologiques et du système lymphatique», 56,6 % contre 27,7 %, et les «investigations» (neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, etc.) 51,7 % contre 10,6 %. Cependant, il y avait significativement moins d'EI de grade de 3-4 en termes d'affections de la peau et du tissu sous-cutané dans la branche Yondelis + PLD par rapport à la doxorubicine seule (3,8 % contre 14,5 %), ce qui est quelque peu curieux, car la trabectédine est administrée dans l'étude 3006 en tant que traitement adjuvant à la doxorubicine.

Un nombre légèrement plus élevé de décès ont été signalés dans le groupe Yondelis + PLD en ce qui concerne les «décès dans les 60 jours suivant le début avec le médicament à étude» et les «décès dans les 30 jours suivant la dernière dose». Les EI entraînant la mort étaient de 10 (3,5 %) contre 5 (1,8 %) en faveur de la doxorubicine en monothérapie.

Un nombre nettement plus élevé de patients ont interrompu le traitement dans le groupe Yondelis + PLD que dans le groupe témoin et, comme prévu, des réductions de dose ont dû être réalisées pour la moitié des patients dans le groupe Yondelis + PLD, par rapport à un tiers des patients dans le groupe témoin.

Dans l'ensemble, le nombre d'EIG était considérablement plus élevé (41,3 % dans le groupe traité par l'association de médicaments, contre 20,6 % dans le groupe traité par PLD) et une différence considérable dans le taux global d'EI de grade de 3-4 a été observée (85 % dans le groupe traité par l'association de médicaments, contre 63,8 % dans le groupe témoin). Ce résultat n'est pas inattendu si l'on compare une association de médicaments avec une monothérapie chez des patients ayant déjà reçu plusieurs lignes de traitement.

Le CHMP a noté et approuvé la demande du PRAC *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* pour que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumette une modification de la mise à jour de la section 4.8 du RCP avec les données regroupées des études cliniques de phase 3 pour le cancer ovarien.

Yondelis a été autorisé en association avec la PLD sur la base d'un essai positif présentant un rapport bénéfice/risque favorable chez les patientes présentant un cancer ovarien sensible au platine en rechute (étude 301). La nouvelle étude 3006 ne permet pas de fournir de preuves à l'encontre de l'hypothèse statistique selon laquelle la SG avec Yondelis + PLD est identique à la SG avec PLD. De plus, les

résultats de l'étude 3006 ne fournissent pas de preuves cliniques d'un niveau et d'une force probante qui permettraient de conclure à l'absence d'effets favorables cliniquement pertinents pour Yondelis + PLD en termes de SG et de SSP concernant le cancer ovarien de troisième ligne sensible au platine.

Le rapport bénéfice/risque favorable demeure donc inchangé pour l'indication du cancer ovarien; ce rapport bénéfice/risque avait été établi sur la base de l'étude 301 de phase III, qui a été bien menée et démontrait les effets favorables de Yondelis + PLD au niveau de la SSP chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien en rechute et sensible au platine.

En outre, le CHMP a recommandé que l'autorisation de mise sur le marché de ce produit soit modifiée afin que la section 5.1 du RCP reflète les résultats de l'étude 3006.

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit:

- Le Comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Yondelis.
- Le comité a examiné le rapport d'étude clinique sur l'étude ET743-OVC-3006, une étude de phase 3, randomisée, ouverte et multicentrique, conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la trabectedine en association avec la doxorubicine liposomale pégylée, en tant que chimiothérapie de troisième ligne chez les patients atteints d'un cancer épithélial de l'ovaire, péritonéal primaire ou de la trompe de Fallope avancé/en rechute.
- Le Comité a noté qu'à la suite d'une première analyse de futilité intérimaire non planifiée, le Comité indépendant de surveillance des données (IDMC) a demandé une analyse de futilité supplémentaire pour l'étude 3006 concernant 45 % des événements (232 événements). Cette analyse, qui n'était pas prévue dans le protocole, a conduit à une recommandation de l'IDMC d'interrompre l'essai en raison de la futilité du critère principal (SG), et du risque excessif fondé sur un déséquilibre au niveau des événements indésirables, ne favorisant pas la branche expérimentale, à la suite de quoi le promoteur a interrompu l'étude 3006 prématurément.
- Entre autres, le comité a noté qu'il existe des différences entre l'étude 3006 et l'étude 301 (étude pivot pour l'autorisation de l'indication du cancer ovarien) au regard du nombre de lignes antérieures du traitement, du statut de sensibilité au platine, et du critère d'évaluation principal, ce qui entrave une comparaison appropriée des populations et des résultats. Ces différences entre les études empêchent une comparaison appropriée des populations et des résultats.
- Dans l'ensemble, le comité a estimé que les données de l'étude 3006 interrompue prématurément ne permettent pas de fournir des preuves cliniques d'un niveau ou d'une force probante suffisante pour établir une conclusion concernant l'absence d'effets favorables chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien de troisième ligne, sensible au platine.
- Le comité a noté que, de manière générale, dans l'étude 3006 le profil de sécurité de Yondelis + PLD semble cohérent avec le profil connu de sécurité concernant cette association. Le fait que les patients de la branche Yondelis + PLD ont présenté plus d'événements indésirables que ceux de la branche PLD n'est pas inattendu si l'on compare une association de médicaments avec une monothérapie.
- Le Comité a conclu ainsi que le rapport bénéfice/risque positif de Yondelis reste inchangé dans l'indication du cancer ovarien; ce rapport bénéfice/risque avait été établi sur la base de l'essai 301, qui a été bien mené et démontrait les effets favorables de Yondelis en association

avec la doxorubicine liposomale pégylée au regard de la survie sans progression (SSP) chez les patientes atteintes d'un cancer en rechute de l'ovaire, sensible au platine.

- Le comité a recommandé que l'étude 3006 soit reflétée dans la section 5.1 du résumé des caractéristiques du produit.

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Yondelis reste favorable, sous réserve des modifications convenues dans les informations sur le produit.