

ALLEGATO IV
CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

Conclusioni scientifiche

Yondelis è un medicinale antitumorale con due indicazioni:

1. trattamento di pazienti affetti da *sarcoma dei tessuti molli* avanzato, dopo l'insuccesso della terapia a base di antracicline e ifosfamide, o che non sono idonei ad assumere questi agenti;
2. in associazione a doxorubicina liposomiale pegilata (PLD), Yondelis è indicato nel trattamento di pazienti affette da *cancro dell'ovaio* recidivante platino-sensibile.

Dopo l'autorizzazione dell'indicazione per il cancro dell'ovaio nell'UE, è stato avviato lo studio OVC-3006. Si trattava di uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico mirato a valutare l'efficacia e la sicurezza della trabectedina in associazione a PLD in pazienti con cancro dell'ovaio avanzato recidivante, che avevano ricevuto due precedenti linee di chemioterapia a base di platino, rispetto alla PLD in monoterapia e avente come endpoint primario la sopravvivenza globale (OS).

In seguito all'esame dei risultati di una seconda analisi ad interim relativa alla futilità, il Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC) ha raccomandato l'interruzione dello studio a causa dell'assenza di superiorità della sopravvivenza nel braccio trabectedina in associazione a PLD rispetto al braccio con PLD in monoterapia. Lo studio non ha raggiunto né l'endpoint primario di OS né l'endpoint secondario della sopravvivenza libera da progressione (PFS).

Il 21 febbraio 2020 la Commissione europea ha quindi avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 chiedendo al CHMP di valutare lo studio 3006 e l'impatto sul rapporto rischi/benefici di Yondelis e di emanare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Riassunto generale della valutazione scientifica

L'autorizzazione all'immissione in commercio per Yondelis è stata rilasciata per la prima volta il 17 settembre 2007 relativamente all'indicazione per il sarcoma dei tessuti molli. L'indicazione per il cancro dell'ovaio è stata autorizzata nel 2009 sulla base principalmente dello studio OVA-301, uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico mirato a valutare l'efficacia e la sicurezza della trabectedina in associazione a doxorubicina liposomiale pegilata (PLD) in 645 pazienti con cancro dell'ovaio recidivante. Lo studio ha evidenziato la superiorità della trabectedina con PLD rispetto alla monoterapia con PLD in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS, endpoint primario): riduzione del rischio di progressione della malattia del 21 % (HR=0,79, IC: 0,65-0,96, p=0,02). Inoltre, i tassi di risposta globali sono risultati superiori per la trabectedina in associazione a PLD (27,6 % contro 18,8 % con la PLD in monoterapia). I risultati di sopravvivenza globale erano compatibili con una riduzione del rischio di decesso con un IC al 95 % di 0,72-1,02 ma senza significatività. Sulla base di questo studio è stata concessa la seguente indicazione: "Yondelis, in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata (PLD), è indicato nel trattamento di pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile".

Yondelis, in associazione a doxorubicina liposomiale pegilata (Yondelis + PLD), è indicato per trattare pazienti con recidiva di cancro ovarico platino-sensibile. La base per l'approvazione è stata lo studio ET743-OVA-301 (studio 301), uno studio randomizzato di fase 3 condotto su 672 pazienti che hanno assunto trabectedina (1,1 mg/m²) e PLD (30 mg/m²) ogni 3 settimane o PLD (50 mg/m²) ogni 4 settimane. In questo studio le pazienti erano state trattate in precedenza per il carcinoma dell'ovaio (l'80 % in precedenza aveva assunto taxani), ma avevano seguito un solo regime chemioterapico a base di platino e avevano subito recidiva o progressione dopo più di 6 mesi dall'inizio (prima dose) della chemioterapia a base di platino per il cancro dell'ovaio. Lo studio includeva pazienti con malattia platino-resistente (intervallo libero da platino dalla fine del trattamento a base di platino inferiore a 6 mesi) e pazienti con malattia platino-sensibile (intervallo libero da platino dalla fine del trattamento a base di platino ≥ 6 mesi) per le quali non si prevedeva beneficio dal trattamento con chemioterapia a

base di platino oppure che non erano disposte a ricevere trattamento con chemioterapia a base di platino. L'endpoint primario era la PFS e le pazienti sono state stratificate in base alla sensibilità al platino rispetto alla resistenza al platino.

In seguito Janssen ha condotto lo studio ET743-OVC-3006 (studio 3006). Per lo studio 3006 non era stata richiesta alcuna consulenza scientifica dell'UE. Si trattava di uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza di trabectedina + PLD come chemioterapia di terza linea in soggetti con recidiva avanzata di cancro dell'ovaio epiteliale, cancro peritoneale primitivo o cancro della tuba di Falloppio. *Le partecipanti allo studio dovevano essere platino-sensibili (PFI \geq 6 mesi) in seguito al primo regime contenente platino e avere una risposta completa o parziale a una chemioterapia di seconda linea a base di platino (senza restrizioni PFI), vale a dire che tali pazienti potevano essere platino-sensibili (PFI \geq 6 mesi) o platino-resistenti (PFI < 6 mesi) in seguito al rispettivo secondo regime contenente platino.* Le pazienti sono state assegnate casualmente in rapporto 1:1 a Yondelis + PLD oppure alla PLD in monoterapia con randomizzazione stratificata in base a ECOG PS (0 contro 1), PFI in seguito a chemioterapia di prima linea a base di platino (da 6 a 12 mesi, da >12 a 24 mesi, >24 mesi), stato della linea germinale di BRCA1/2 (mutazione contro assenza di mutazione) e precedente uso di PLD (sì contro no). L'obiettivo primario dello studio consisteva nel confrontare l'OS dopo il trattamento con Yondelis + PLD rispetto a PLD in monoterapia. Gli obiettivi secondari erano PFS, ORR, PK e sicurezza. Un'analisi ad interim non vincolante della futilità per l'OS è stata condotta dopo 170 eventi, ossia in corrispondenza del 33 % del numero pre-specificato di eventi richiesti per l'analisi finale (514 eventi). In seguito all'esame dei dati in occasione di questa prima analisi ad interim, l'IDMC ha richiesto un'ulteriore analisi della futilità al 45 % degli eventi (232 eventi); tale analisi non era prevista nel protocollo. Dall'analisi è emerso un valore HR=0,96 per l'OS, superiore alla soglia del 0,93 necessaria affinché la futilità dello studio dimostrasse che Yondelis + PLD migliorerebbero l'OS rispetto alla PLD in monoterapia. Lo studio è stato successivamente interrotto dopo che l'IDMC ne aveva raccomandato l'interruzione per due ragioni principali: a) futilità dell'analisi primaria (OS) e b) rischio eccessivo in base allo squilibrio degli eventi avversi non in favore del braccio trattato con il regime sperimentale.

I dati osservati non possono essere utilizzati per testare l'ipotesi statistica correlata all'ipotesi del protocollo di studio (ossia che l'associazione Yondelis + PLD migliora l'OS rispetto alla PLD in monoterapia nel trattamento di soggetti con recidiva avanzata platino-sensibile di cancro dell'ovaio epiteliale, cancro peritoneale primitivo o cancro della tuba di Falloppio che avevano ricevuto due precedenti linee di chemioterapia a base di platino); inoltre, si ritiene che i dati osservati siano privi della forza e del livello di evidenze che sarebbero invece stati ottenuti qualora lo studio fosse stato completato come previsto.

Inoltre, le differenze tra le due sperimentazioni (studio 301 e studio 3006) sono di ostacolo a un adeguato confronto tra popolazioni ed esiti. La differenza principale riguarda il numero di linee di terapia precedenti. Lo studio 301 includeva pazienti precedentemente trattati con una linea di chemioterapia a base di platino, mentre lo studio 3006 includeva pazienti che non avevano risposto a una chemioterapia di seconda linea contenente platino. Inoltre, un'analisi *post hoc* ha stabilito che il 42 % dei soggetti arruolati nello studio 3006 era platino-resistente (PFI < 6 mesi) dopo l'ultimo regime contenente platino, mentre Yondelis è approvato solo in pazienti con malattia platino-sensibile.

Con riferimento agli esiti per gli endpoint primari, lo studio 301 ha riscontrato una differenza in termini di PFS mediana di 1,5 mesi per Yondelis + PLD, mentre lo studio 3006 è stato impostato per rilevare una differenza nell'OS mediana di 4,5 mesi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha argomentato che le analisi *post hoc* dello studio 3006 indicavano una tendenza verso il miglioramento della PFS associata a un significativo miglioramento dell'ORR nel sottogruppo di pazienti che erano platino-sensibili dopo l'ultima linea di terapia contenente platino. Tuttavia, come discusso in precedenza, lo studio non è

riuscito a raggiungere il proprio obiettivo primario, ossia valutare Yondelis con l'ipotesi che l'associazione Yondelis + PLD migliori l'OS rispetto alla monoterapia con PLD. Solo se lo studio 3006 fosse stato completato come previsto e fosse risultato positivo in termini di OS, si sarebbe potuto tenere in considerazione il confronto ad hoc presentato tra gli studi 301 e 3006 (dati non mostrati) per il sottogruppo di pazienti definito post hoc nello studio 3006 con malattia platino-sensibile dopo l'ultima linea di terapia contenente platino; tuttavia, i limiti dei confronti tra sperimentazioni in popolazioni diverse di pazienti sarebbero comunque stati ancora motivo di estrema preoccupazione.

Sebbene BRCA e PFI costituissero fattori di stratificazione, l'OS e la PFS come funzione dello stato BRCA o del PFI erano endpoint esplorativi e non erano stati regolati per la molteplicità. Come conseguenza delle lacune metodologiche, è molto più probabile che i risultati per questi endpoint e nei sottogruppi definiti da questi fattori siano spuri in termini di entità e direzione e non possano essere utilizzati per il processo decisionale a fini di regolamentazione.

Alla luce di quanto sopra, i dati derivati dallo studio 3006 non consentono di trarre conclusioni sugli effetti di Yondelis + PLD nel cancro dell'ovaio platino-sensibile di terza linea.

Per quanto riguarda la sicurezza, è stata rilevata una differenza tra i due bracci di trattamento nello studio 3006 in termini di numero, gravità e serietà degli eventi avversi. Circa l'85 % dei pazienti nel braccio Yondelis + PLD ha sofferto un evento avverso di grado 3-4, rispetto al 63,8 % nel braccio di controllo. La differenza maggiore si osserva in termini di eventi avversi di grado 4, che sono il 44,1 % contro il 10,3 %. Per quanto riguarda la classificazione per sistemi e organi, si osserva una chiara differenza nei "disturbi del sistema emolinfopoietico", 56,6 % contro 27,7 %, ed "esami diagnostici" (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, ecc.), 51,7 % contro 10,6 %. Tuttavia, nel braccio Yondelis + PLD è stato osservato un numero significativamente inferiore di eventi avversi di grado 3-4 in termini di disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo rispetto alla sola doxorubicina, 3,8 % contro 14,5 %; si tratta di un risultato in parte sorprendente considerato che nello studio 3006 la trabectedina è somministrata come terapia aggiuntiva alla doxorubicina.

Si è registrato un numero leggermente più alto di decessi nel braccio Yondelis + PLD per quanto riguarda il "decesso entro 60 giorni dall'inizio del medicinale in studio" e nel braccio Yondelis + PLD per quanto riguarda il "decesso entro 30 giorni dall'ultima dose". Gli eventi avversi che hanno portato al decesso sono stati 10 (3,5 %) rispetto a 5 (1,8 %) a favore del braccio doxorubicina in monoterapia.

I pazienti nel braccio Yondelis + PLD hanno interrotto il trattamento in misura molto più elevata rispetto ai pazienti nel braccio di controllo e, come atteso, è stato necessario ridurre le dosi nella metà dei pazienti del braccio Yondelis + PLD rispetto a un terzo nel braccio di controllo.

Nel complesso, il numero di eventi avversi gravi è risultato notevolmente più elevato (41,3 % nel braccio di trattamento combinato contro 20,6 % nel braccio PLD) ed è stata osservata una notevole differenza nel tasso globale di eventi avversi di grado 3-4 (85 % nel braccio combinato contro 63,8 % nel braccio di controllo). Non si tratta di un risultato inatteso quando si confronta un trattamento combinato con la monoterapia in pazienti che hanno già ricevuto diverse linee di trattamento.

Il CHMP ha preso atto e appoggiato la richiesta del PRAC in *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* affinché il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presentasse una modifica per aggiornare il paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto con dati riuniti dagli studi clinici di fase 3 sul cancro dell'ovaio.

Yondelis è stato autorizzato in associazione a PLD sulla base di uno studio positivo che ha evidenziato un rapporto rischi/benefici favorevole in pazienti con cancro dell'ovaio recidivante platino-sensibile (studio 301). Il nuovo studio 3006 non è stato in grado di fornire evidenze contro l'ipotesi statistica secondo cui l'OS è identica tra Yondelis + PLD e PLD. I risultati dello studio 3006, inoltre, non forniscono né un livello né una forza delle evidenze cliniche che consentirebbero di concludere che

non vi siano effetti clinicamente favorevoli dell'associazione Yondelis + PLD in termini di OS e PFS nel cancro dell'ovaio platino-sensibile di terza linea.

Il rapporto rischi/benefici positivo stabilito per l'indicazione per il cancro dell'ovaio sulla base dello studio 301 di fase III ben condotto, che evidenzia gli effetti favorevoli di Yondelis + PLD in termini di PFS in pazienti con cancro dell'ovaio recidivante platino-sensibile, rimane quindi invariato.

Inoltre, il CHMP ha raccomandato che l'autorizzazione all'immissione in commercio di questo prodotto sia modificata in modo che il paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto rispecchi i risultati dello studio 3006.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- il comitato ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Yondelis;
- il comitato ha esaminato la relazione sullo studio clinico ET743-OVC-3006, uno studio di fase 3 randomizzato, in aperto, multicentrico progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza della trabectedina in associazione a doxorubicina liposomiale pegilata come chemioterapia di terza linea in pazienti con recidiva avanzata di cancro dell'ovaio epiteliale, cancro peritoneale primitivo o cancro della tuba di Falloppio;
- il comitato ha osservato che, in seguito a una prima analisi della futilità ad interim non prevista, il Comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (IDMC) ha richiesto per lo studio 3006 un'ulteriore analisi della futilità al 45 % degli eventi (232 eventi). Questa analisi, che non era prevista nel protocollo, ha portato l'IDMC a raccomandare l'interruzione dello studio in considerazione della futilità dell'endpoint primario (OS) oltre che del rischio eccessivo in base allo squilibrio degli eventi avversi non in favore del braccio sperimentale, dopo di che lo sponsor ha interrotto anticipatamente lo studio 3006;
- il comitato ha inoltre osservato che esistono differenze tra lo studio 3006 e lo studio 301 (studio cardine per l'autorizzazione dell'indicazione per il cancro dell'ovaio) in termini di numero di linee di terapia precedenti, stato di sensibilità al platino ed endpoint primario; tali differenze precludono un confronto adeguato tra popolazioni ed esiti. Tali differenze tra gli studi sono di ostacolo a un adeguato confronto tra popolazioni ed esiti;
- nel complesso il comitato ha ritenuto che i dati dello studio 3006, interrotto anticipatamente, non forniscano il livello e la forza delle evidenze cliniche necessari per trarre conclusioni in merito all'assenza di effetti favorevoli in pazienti con cancro dell'ovaio platino-sensibile di terza linea;
- il comitato ha osservato che, nel complesso, nello studio 3006 il profilo di sicurezza di Yondelis + PLD sembra coerente con il profilo di sicurezza noto per questa combinazione. Nonostante i pazienti nel braccio Yondelis + PLD dello studio abbiano sofferto un maggior numero di eventi avversi rispetto ai pazienti nel braccio PLD, non si tratta di un risultato inatteso nel caso del confronto tra un trattamento combinato e una monoterapia;
- il comitato ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici positivo di Yondelis nell'indicazione per il cancro dell'ovaio, che era stato stabilito sulla base dello studio 301 di fase III ben condotto che evidenziava effetti favorevoli di Yondelis in associazione a doxorubicina liposomiale pegilata in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti con cancro dell'ovaio recidivante platino-sensibile, rimane invariato;

- il comitato ha raccomandato che il paragrafo 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto rispecchi i risultati dello studio 3006.

Il comitato, di conseguenza, ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Yondelis rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.