

ANNEX IV
KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI

Konklużjonijiet xjentifiċi

Yondelis huwa prodott mediċinali kontra l-kanċer b'żewġ indikazzjonijiet:

1. trattament ta' pazjenti b'*sarkoma tat-tessuti rotob* avvanzata, wara l-falliment tal-antraċiklini u ifosfamide, jew ta' dawk li mhumiex adatti biex jirċievu dawn l-aġenti;
2. flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin (PLD), Yondelis huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'*kanċer tal-ovarju* sensitiv għall-platinu rikadut.

Wara li giet awtorizzata l-indikazzjoni fil-kanċer tal-ovarju fl-UE, inbdiet il-prova OVC-3006. Din kienet studju randomizzat, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, tal-fazi 3 li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' trabectedin flimkien ma' PLD f'pazjenti b'kanċer tal-ovarju avvanzat, li reġa' tfaċċa li kienu rċeview żewġ linji preċedenti ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, meta mqabbel ma' PLD wahdu u mas-sopravivenza globali (OS) bħala punt aħhari primarju.

Wara rieżami tar-riżultati tat-tieni analiżi interim għall-futilità, il-Kumitat għall-Monitoraġġ tad-Data Indipendenti rrakkomanda t-twaqqif tal-istudju minhabba nuqqas ta' superjorità ta' sopravivenza fil-fergħa ta' trabectedin flimkien ma' PLD fuq il-fergħa ta' PLD wahdu. L-istudju naqas milli jikseb kemm il-punt aħhari primarju tal-OS kif ukoll il-punt aħhari sekondarju tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS).

Għalhekk, fil-21 ta' Frar 2020, il-Kummissjoni Ewropea tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 u talbet lis-CHMP jivvaluta l-istudju 3006 u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Yondelis u biex johroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

L-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal Yondelis ingħatat għall-ewwel darba fis-17 ta' Settembru 2007 għall-indikazzjoni tas-sarkoma tat-tessuti rotob. L-indikazzjoni tal-kanċer tal-ovarju giet awtorizzata fl-2009 ibbażata prinċipalment fuq l-istudju OVA-301, prova randomizzata, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, tal-fazi 3 sabiex jiġu evalwati l-effikaċja u s-sigurtà ta' trabectedin flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin (PLD) f'645 pazjent b'kanċer tal-ovarju rikadut. Il-prova wriet superjorità ta' trabectedin ma' PLD meta mqabbel ma' PLD wahdu f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, punt aħhari primarju): tnaqqis tar-riskju ta' 21 % għall-progressjoni tal-marda (HR=0.79, CI: 0.65-0.96, p=0.02). Barra minn hekk, ir-rati ta' rispons ġenerali kienu oġhla bi trabectedin flimkien ma' PLD (27.6 % kontra 18.8 % b'PLD wahdu). Ir-riżultati għas-sopravivenza globali kienu kompatibbli bi tnaqqis tar-riskju għall-mewt b'95 % CI 0.72–1.02, iżda mingħajr sinifikat. Abbażi ta' dan l-istudju, ingħatat l-indikazzjoni li ġejja: "Yondelis flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin (PLD) huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-ovarju li rkada sensitiv għall-platinu".

Yondelis flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin (Yondelis + PLD) huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti b'kanċer tal-ovarju li rkada sensitiv għall-platinu. L-istudju ET743-OVA-301 (Studju 301), studju tal-fazi 3 randomizzat, ta' 672 pazjent li rċeview jew trabectedin (1.1 mg/m²) u PLD (30 mg/m²) kull 3 ġimġhat jew PLD (50 mg/m²) kull 4 ġimġhat, kien il-bażi għal din l-approvazzjoni. F'dan l-istudju, il-pazjenti kienu rċeview trattament preċedenti għal karċinoma fl-ovarju (80 % qabel ingħataw tassani) iżda kellhom biss reġimen 1 ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu u kienu esperjenzaw jew rikorrenza jew progressjoni wara aktar minn 6 xhur mill-bidu (l-ewwel doża) tal-kimoterapija bbażata fuq il-platinu għall-kanċer tal-ovarju. L-istudju inkluda pazjenti b'marda rezistenti għall-platinu (intervall mingħajr platinu mill-aħħar tat-trattament bil-platinu ta' inqas minn 6 xhur) u f'pazjenti b'marda sensitiva għall-platinu (intervall mingħajr platinu mit-tmiem tat-trattament bil-platinu ≥6 xhur) li ma kinux mistennija jibbenefikaw minn jew li ma kinux eliġibbli għal jew li ma

ridux jirċievu trattament mill-ġdid b'kimoterapija bbażata fuq il-platinu. Il-punt aħhari primarju kien il-PFS u l-pazjenti ġew stratifikati abbażi ta' sensitività għall-platinu kontra rezistenti għall-platinu.

Sussegwentement Janssen wettqet l-istudju ET743-OVC-3006 (Studju 3006). Ma kien imfittex l-ebda parir xjentifiku mill-UE għall-istudju 3006. Dan l-istudju kien studju tal-fażi 3, randomizzat, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, imfassal biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' trabectedin+PLD bhala kimoterapija tat-tielet linja f'individwi b'kanċer avanzat u rikadut tal-ovarju epiteljali, peritoneali primarju, jew tat-tubu fallopan. *Il-partecipanti tal-istudju kienu meħtieġa jkunu sensitivi għall-platinu (PFI ≥ 6 xhur) wara l-ewwel reġimen tagħhom li kien fih il-platinu u jkollhom rispons shih jew parzjali għal kimoterapija bbażata fuq il-platinu tat-tieni linja (mingħajr restrizzjonijiet tal-PFI) li jfisser li dawn il-pazjenti setgħu jkunu jew sensitivi għall-platinu (PFI ≥ 6 xhur) jew rezistenti għall-platinu (PFI < 6 xhur) wara t-tieni reġimen tagħhom li fih il-platinu.* In-nisa ġew allokatu b'mod każwali 1:1 għal Yondelis + PLD jew PLD waħdu b'randomizzazzjoni stratifikata mill-ECOG PS (0 vs 1), PFI wara kimoterapija bbażata fuq il-platinu tal-ewwel linja (6 xhur sa 12-il xahar, >12-il xahar sa 24 xahar, >24 xahar), status tal-linja ġerminali BRCA1/2 (mutazzjoni kontra ebda mutazzjoni), u l-użu ta' PLD preċedenti (iva kontra le). L-objettiv primarju tal-istudju kien li jqabbel l-OS wara t-trattament b'Yondelis + PLD kontra monoterapija b'PLD. L-objettivi sekondarji kienu l-PFS, l-ORR, il-PK u s-sigurtà. Analizi waħda tal-futilità interim mhux vinkolanti għall-OS twettqet wara 170 avveniment li jikkorrispondu għal 33 % tan-numru ta' avvenimenti speċifikati minn qabel meħtieġa għall-analizi finali (514-il avveniment). Wara r-rieżami tad-*data* f'din l-ewwel analizi interim, l-IDMC talab analizi addizzjonali tal-futilità f'45 % tal-avvenimenti (232 avveniment); din l-analizi ma kinitx ippjanata fil-protokoll. Din uriet HR=0.96 għall-OS, li qasam il-kriterji ta' 0.93 għall-futilità tal-istudju biex juri li Yondelis + PLD itejjeb l-OS meta mqabbel ma' monoterapija b'PLD. L-istudju sussegwentement twaqqaf wara li l-IDMC ikkonkluda li jirrakkomanda li titwaqqaf il-prova għal 2 raġunijiet ewlenin: a) il-futilità tal-analizi primarja (OS) u b) ir-riskju eċċessiv ibbażat fuq żbilanċ ta' AE mhux favur il-fergħa tar-reġimen sperimentali.

Id-*data* osservata ma tistax tintuża għall-ittestjar tal-ipotezi statistika relatata mal-ipotezi fil-protokoll tal-istudju (jigifieri Yondelis + PLD se jtejjeb l-OS meta mqabbel ma' monoterapija b'PLD fit-trattament ta' individwi b'kanċer sensitiv għall-platinu, avanzat u rikadut tal-ovarju epiteljali, peritoneali primarju, jew tat-tubu fallopan li rċewew 2 linji preċedenti ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu), u d-*data* osservata hi meqjusa li hi nieqsa mill-qawwa u l-livell ta' evidenza li kienet tinkiseb kieku l-istudju tlesta kif ippjanat.

Barra minn hekk, id-differenzi bejn iż-żewġ provi (Studju 301 u studju 3006) ixekklu paragun xieraq tal-popolazzjonijiet u tar-riżultati. Id-differenza ewlenija hija fir-rigward tan-numru ta' linji preċedenti ta' terapija. L-istudju 301 inkluda pazjenti li ġew ittrattati qabel b'linja waħda ta' kimoterapija bbażata fuq il-platinu, filwaqt li l-istudju 3006 kien jinkludi pazjenti li fihom ma rnexxietx kimoterapija tat-tieni linja li fiha l-platinu). Barra minn hekk, *analizi post hoc iddeterminat li 42 % tal-individwi li rreġistraw fl-istudju 3006 kienu rezistenti għall-platinu (PFI < 6 xhur) wara l-aħħar reġimen tagħhom li kien fih il-platinum filwaqt li Yondelis huwa approvat biss f'pazjenti b'marda sensitiva għall-platinu.*

Fir-rigward tar-riżultati għall-punti aħħarin primarji, l-Istudju 301 sab differenza f'termini ta' PFS medjana ta' 1.5 xhur b'Yondelis+PLD, filwaqt li l-Istudju 3006 sar biex jiskopri differenza fl-OS medjana ta' 4.5 xhur.

L-MAH argumenta li l-analizi post-hoc tal-Istudju 3006 uriet tendenza lejn titjib fil-PFS flimkien ma' titjib sinifikanti fl-ORR fost is-subsett ta' pazjenti li kienu sensitivi għall-platinu wara l-aħħar linja tagħhom ta' terapija li kien fiha l-platinu. Madankollu, kif diskuss qabel, l-istudju naqas milli jissodisfa l-objettiv primarju tiegħu, li jevalwa Yondelis, bis-suppożizzjoni li Yondelis + PLD itejjeb l-OS meta mqabbel ma' monoterapija b'PLD. Kien biss kieku l-istudju 3006 tlesta kif ippjanat u kien pozittiv għall-OS, li l-paragun ad hoc sottomess tal-istudju 301 u 3006 (*data* mhux murija) seta' jiġi kkunsidrat għas-sottogrupp iddefinit post-hoc ta' pazjenti fl-Istudju 3006 b'marda sensitiva għall-

platinu wara l-ahhar linja tagħhom ta' terapija li fiha l-platinu; madankollu, il-limitazzjonijiet tat-tqabbil fil-provi f'popolazzjonijiet differenti ta' pazjenti xorta kienu jkunu ta' thassib kbir.

Għalkemm il-BRCA u l-PFI kienu fatturi ta' stratifikazzjoni, l-OS u l-PFS bhala funzjoni tal-istatus ta' BRCA jew ta' PFI kienu punti ahharin esploratorji u ma kinux agġustati għall-multiplikità. Bhala konsegwenza tan-nuqqasijiet metodologiċi, ir-rizultati għal dawn il-punti ahharin u f'sottogruppi ddefiniti minn dawn il-fatturi huma ferm aktar probabbli li jkunu finta fid-daqs u d-direzzjoni u ma jistgħux jintużaw għat-tehid ta' deċizzjonijiet regolatorji.

Fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, id-*data* mill-Istudju 3006 ma tippermettix li ssir konkluzjoni dwar l-effetti ta' Yondelis + PLD f'kanċer tal-ovarju tat-tielet linja sensitiv għall-platinu.

Fir-rigward tas-sigurtà, kien hemm differenza bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament fl-istudju 3006 f'termini tan-numru ta' AEs, severità u gravità. Madwar 85 % tal-pazjenti fil-fergħa ta' Yondelis + PLD esperjenzaw AE ta' Grad 3–4 meta mqabbel ma' 63.8 % fil-fergħa ta' kontroll. L-akbar differenza tidher f'termini tal-AEs ta' Grad 4, 44.1 % kontra 10.3 %. Meta wiehed ihares lejn l-SOCs, tidher differenza ċara f'"disturb tad-demem u tas-sistema limfatika", 56.6 % kontra 27.7 %, u "investigazzjonijiet" (newtropenja, lewkopenja, tromboċitopenja, eċċ.) 51.7 % kontra 10.6%. Madankollu, kien hemm hafna inqas AEs ta' Grad 3–4 f'termini ta' disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda fil-fergħa ta' Yondelis + PLD meta mqabbel ma' doxorubicin wahdu, 3.8 % kontra 14.5 %, li hu xi ftit jew wisq inkwetanti, minhabba li trabectedin jingħata fl-istudju 3006 bhala trattament addizzjonali ma' doxorubicin.

Kien hemm ftit aktar imwiet fil-fergħa ta' Yondelis + PLD fir-rigward ta' "mewt fi żmien 60 jum minn meta tinbeda l-medicina tal-istudju" fil-fergħa ta' Yondelis + PLD u f'"mewt fi żmien 30 jum mill-ahhar doża". L-AEs li wasslu għall-mewt kienu 10 (3.5%) kontra 5 (1.8%) favur il-fergħa ta' monoterapija b'doxorubicin.

Il-pazjenti fil-fergħa ta' Yondelis + PLD waqqfu t-trattament bi grad ferm ogħla meta mqabbel mal-fergħa ta' kontroll u kif kien mistenni, kellu jsir tnaqqis fid-doża f'nofs il-pazjenti fil-fergħa ta' Yondelis + PLD meta mqabbel ma' terz fil-fergħa ta' kontroll.

B'mod ġenerali, in-numru ta' SAEs kien konsiderevolment ogħla (41.3 % fil-fergħa tal-kombinazzjoni kontra 20.6% fil-fergħa ta' PLD) u għet osservata differenza konsiderevoli fir-rata globali ta' AEs ta' Grad 3–4 (85% fil-fergħa tal-kombinazzjoni kontra 63.8% fil-fergħa ta' kontroll). Dan mhuwiex mistenni meta wiehed iqabbel trattament ta' kombinazzjoni b'monoterapija f'pazjenti li diġà ngħataw diversi linji ta' trattament.

Is-CHMP innota u approva t-talba tal-PRAC fl-*EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* għall-MAH sabiex jissottometti varjazzjoni biex jaġġorna s-sezzjoni 4.8 tal-SmPC b'*data* miġbura mill-istudji kliniċi tal-fażi 3 tal-kanċer tal-ovarju.

Yondelis gie awtorizzat flimkien ma' PLD abbażi ta' prova pozzittiva li rendiet bilanċ favorevoli bejn il-benefiċċju u r-riskju f'pazjenti b'kanċer tal-ovarju sensitiv għall-platinu u rikadut (studju 301). L-istudju l-ġdid 3006 naqas milli jipprovi evidenza kontra l-ipotezi statistika li l-OS hi l-istess għal Yondelis + PLD u PLD. Barra minn hekk, ir-rizultati tal-istudju 3006 lanqas ma jipprovdur livell u qawwa ta' evidenza klinika li tippermetti l-konkluzjoni li ma hemm ebda effett favorevoli klinikament rilevanti ta' Yondelis + PLD f'termini tal-OS u tal-PFS f'kanċer tal-ovarju sensitiv għall-platinu tat-tielet linja.

Il-bilanċ pozzittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju stabbilit għall-indikazzjoni tal-kanċer tal-ovarju abbażi tal-prova 301 tal-fażi III mwettqa sew, li wriet effetti favorevoli ta' Yondelis + PLD f'termini tal-PFS f'pazjenti b'kanċer tal-ovarju sensitiv għall-platinu u rikadut, għalhekk ma jinbidilx.

Barra minn hekk, is-CHMP irrakkomanda li l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' dan il-prodott għandha tigi varjata sabiex is-sezzjoni 5.1 tal-SmPC tirrifletti r-rizultati mill-Istudju 3006.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Yondelis;
- Il-Kumitat irrieżamina r-rapport tal-istudju kliniku dwar l-istudju ET743-OVC-3006, studju tal-fażi 3, randomizzat, open-label, b'aktar minn ċentru wiehed, imfassal sabiex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' trabectedin flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin bħala kimoterapija tat-tielet linja f'pazjenti b'kanċer avanzat u rikadut tal-ovarju epiteljali, peritoneali primarju, jew tat-tubu Fallopijan.
- Il-Kumitat innota li wara l-ewwel analiżi ta' futilità interim mhux ippjanata, il-Kumitat għall-Monitoraġġ tad-Data Indipendenti (IDMC) għall-istudju 3006 talab analiżi tal-futilità addizzjonali f'45 % tal-avvenimenti (232 avveniment). Din l-analiżi, li ma kinitx ippjanata fil-protokoll, wasslet għal rakkomandazzjoni tal-IDMC biex titwaqqaf il-prova għall-futilità tal-punt aħħari primarju (OS) u riskju eċċessiv ibbażat fuq żbilanċ ta' avvenimenti avversi mhux favur il-fergħa sperimentali, li warajha l-isponsor temm l-istudju 3006 qabel iż-żmien.
- Il-Kumitat innota wkoll li hemm differenzi bejn l-istudju 3006 u l-istudju 301 (studju pivotali għall-awtorizzazzjoni tal-indikazzjoni tal-kanċer tal-ovarju) f'termini ta' numru ta' linji preċedenti ta' terapija, status ta' sensitività għall-platinu u punt aħħari primarju li jxekkel tqabbil xieraq tal-popolazzjonijiet u tar-riżultati. Dawn id-differenzi bejn l-istudji jostakolaw paragun xieraq tal-popolazzjonijiet u tar-riżultati.
- B'mod ġenerali, il-Kumitat ikkunsidra li d-data mill-istudju 3006 li ntemm qabel iż-żmien ma tipprovdix il-livell u l-qawwa tal-evidenza klinika meħtieġa biex wiehed jikkonkludi dwar in-nuqqas ta' effetti favorevoli f'pazjenti tat-tielet linja b'kanċer tal-ovarju sensitiv għall-platinu.
- Il-Kumitat innota li b'mod ġenerali, fl-istudju 3006, il-profil tas-sigurtà ta' Yondelis+PLD jidher konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf għal din il-kombinazzjoni. Filwaqt li l-pazjenti fil-fergħa ta' Yondelis + PLD tal-istudju esperjenzaw aktar avvenimenti avversi minn dawk fil-fergħa tal-PLD, dan mhuwiex mistenni meta mqabbla ma' trattament ta' kombinazzjoni b'monoterapija.
- Għaldaqstant, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Yondelis fl-indikazzjoni tal-kanċer tal-ovarju, li ġie stabbilit abbażi tal-prova 301 ta' fażi III imwettqa sew li turi l-effetti favorevoli ta' Yondelis flimkien ma' pegylated liposomal doxorubicin f'termini ta' sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) f'pazjenti b'kanċer tal-ovarju sensitiv għall-platinu rikadut, ma jinbidilx.
- Il-Kumitat irrakkomanda li l-istudju 3006 ikun rifless fis-sezzjoni 5.1 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

Konsegwentement, il-Kumitat ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Yondelis jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi maqbula fl-informazzjoni tal-prodott.