ANEXO IV
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Conclusões científicas

Yondelis é um medicamento anticancerígeno com duas indicações:

1. tratamento de doentes com *sarcoma avançado dos tecidos moles*, após insucesso das antraciclinas e ifosfamida, ou de doentes a quem não convenha receber estes agentes;
2. combinado com doxorubicina lipossomal peguilada (PLD), Yondelis é indicado para o tratamento de doentes que sofreram uma recaída de *cancro do ovário* sensível à platina.

Depois de a indicação para o cancro do ovário ter sido aprovada na UE, teve início o ensaio OVC-3006. Tratou-se de um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança da trabectedina combinada com PLD em doentes com cancro do ovário avançado recorrente, que tinham recebido duas linhas prévias de quimioterapia à base de platina, em comparação com PLD em monoterapia e cujo objetivo primário foi a sobrevivência global.

Na sequência de uma revisão dos resultados de uma segunda análise intercalar de futilidade, a Comissão de Monitorização de Dados Independente recomendou a interrupção do estudo devido à falta de superioridade em termos de sobrevivência do braço da trabectedina combinada com PLD comparativamente ao braço da PLD em monoterapia. O estudo não conseguiu atingir o objetivo primário de sobrevivência global (OS) nem o objetivo secundário de sobrevivência livre de progressão (PFS).

Por conseguinte, em 21 de fevereiro de 2020, a Comissão Europeia iniciou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e solicitou ao CHMP que avaliasse o estudo 3006 e o seu impacto na relação benefício-risco de Yondelis, e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado relevantes deviam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Resumo da avaliação científica

A Autorização de Introdução no Mercado de Yondelis foi emitida pela primeira vez em 17 de setembro de 2007 para a indicação sarcoma dos tecidos moles. A indicação para o cancro do ovário foi autorizada em 2009 com base principalmente no estudo OVA-301, um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança da trabectedina combinada com doxorubicina lipossomal peguilada (PLD) em 645 doentes que tinham sofrido uma recaída de cancro do ovário. O ensaio mostrou a superioridade da trabectedina comparativamente à PLD em monoterapia em termos de sobrevivência livre de progressão (PFS, objetivo primário): 21 % de redução do risco de progressão da doença (HR=0,79, IC: 0,65-0,96, p=0,02). Além disso, as taxas globais de resposta foram mais elevadas com a trabectedina combinada com PLD (27,6 % vs. 18,8 % com PLD em monoterapia). Os resultados de sobrevivência global foram compatíveis com uma redução do risco de morte com um IC 95 % 0,72-1,02, mas sem significado estatístico. Com base neste estudo, foi concedida a seguinte indicação: «Yondelis combinado com doxorubicina lipossomal peguilada (PLD) é indicado para o tratamento de doentes que sofreram uma recaída de cancro do ovário sensível à platina.»

Yondelis combinado com doxorubicina lipossomal peguilada (Yondelis+PLD) é indicado para o tratamento de doentes que sofreram uma recaída de cancro do ovário sensível à platina. O estudo ET743-OVA-301 (Estudo 301), um estudo de fase 3 aleatorizado de 672 doentes que receberam trabectedina (1,1 mg/m²) e PLD (30 mg/m²) a cada 3 semanas ou PLD (50 mg/m²) a cada 4 semanas, serviu de base a esta aprovação. Neste estudo, as doentes tinham recebido tratamento prévio para o carcinoma do ovário (80 % tinham recebido taxanos previamente) mas apenas 1 regime de quimioterapia à base de platina e tinham tido uma recaída ou progressão da doença mais de 6 meses após o início (primeira dose) da quimioterapia à base de platina para o cancro do ovário. O estudo incluiu doentes com doença resistente à platina (com um intervalo sem platina [PFI] desde o final do tratamento com platina inferior a 6 meses) e doentes com doença sensível à platina (com um intervalo

sem platina desde o final do tratamento com platina ≥ 6 meses) que não se esperava que pudessem beneficiar de quimioterapia à base de platina ou que não eram elegíveis ou não estavam dispostas a receber esse tratamento. O objetivo primário era a PFS e as doentes foram estratificadas com base na condição de sensíveis à platina vs. resistentes à platina.

Subsequentemente, a Janssen conduziu o estudo ET743-OVC-3006 (Estudo 3006). Não foi solicitado qualquer parecer científico da UE para o estudo 3006. Tratou-se de um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico concebido para avaliar a eficácia e segurança da combinação trabectedina+PLD como quimioterapia de terceira linha em participantes com cancro epitelial do ovário, cancro peritoneal primário ou cancro da trompa de Falópio avançados recorrentes. *As participantes do estudo deveriam ser sensíveis à platina (PFI ≥ 6 meses) após o primeiro regime à base de platina e ter tido uma resposta completa ou parcial a uma segunda linha de quimioterapia à base de platina (sem restrições de PFI), o que significa que estas doentes poderiam ser sensíveis à platina (PFI ≥ 6 meses) ou resistentes à platina (PFI < 6 meses) após o segundo regime à base de platina.* As mulheres receberam aleatoriamente, numa proporção 1:1, Yondelis+PLD ou PLD em monoterapia; a aleatorização foi estratificada por ECOG PS (0 vs. 1), PFI após a primeira linha de quimioterapia à base de platina (6 a 12 meses, >12 a 24 meses, >24 meses), mutação germinal do gene BRCA1/2 (com mutação vs. sem mutação) e utilização prévia de PLD (sim vs. não). O objetivo principal do estudo foi comparar a sobrevivência global (OS) após o tratamento com Yondelis+PLD vs. PLD em monoterapia. Os objetivos secundários foram a sobrevivência livre de progressão (PFS), a taxa de resposta objetiva (ORR), a farmacocinética (PK) e a segurança. Foi conduzida uma análise de futilidade intercalar, não vinculativa, da sobrevivência global após 170 eventos correspondentes a 33 % do número pré-especificado de eventos necessário para a análise final (514 eventos). Após a revisão dos dados desta primeira análise intercalar, a Comissão de Monitorização de Dados Independente (CMDI) solicitou uma análise de futilidade adicional após 45 % de eventos (232 eventos); esta análise não estava planeada no protocolo. A análise revelou uma taxa de risco (HR) de 0,96 para a OS, que ultrapassou o limiar de futilidade do estudo de 0,93 que demonstraria que a combinação Yondelis+PLD melhorava a OS comparativamente à PLD em monoterapia. O estudo foi subsequentemente descontinuado depois de a CMDI ter decidido recomendar a sua descontinuação por duas razões principais: a) a futilidade da análise primária (OS) e b) o risco excessivo com base no desequilíbrio de eventos adversos (EA), não favorável ao braço do regime experimental.

Os dados observados não podem ser usados para testar a hipótese estatística relacionada com a hipótese do protocolo do estudo (ou seja, que a combinação Yondelis+PLD melhora a OS comparativamente à PLD em monoterapia no tratamento de doentes com cancro epitelial do ovário, cancro peritoneal primário e cancro da trompa de Falópio, avançados, recorrentes e sensíveis à platina, que tinham recebido 2 linhas prévias de quimioterapia à base de platina), prevendo-se que esses dados não tenham a força e o nível de evidência que teriam sido obtidos se o estudo tivesse sido completado tal como planeado.

Além disso, as diferenças entre os dois ensaios (estudo 301 e estudo 3006) dificultam a comparação adequada das populações e dos resultados. A principal diferença relaciona-se com o número de linhas terapêuticas prévias. O estudo 301 incluiu doentes previamente tratadas com uma linha de quimioterapia à base de platina, ao passo que o estudo 3006 incluiu doentes que não responderam a uma segunda linha de quimioterapia à base de platina. *Uma análise post hoc determinou ainda que 42 % das participantes incluídas no estudo 3006 eram resistentes à platina (PFI < 6 meses) após o seu último regime à base de platina, embora Yondelis esteja apenas aprovado para doentes sensíveis à platina.*

Relativamente aos resultados dos objetivos primários, o estudo 301 encontrou uma diferença em termos de PFS mediana de 1,5 meses com a combinação Yondelis+PLD, ao passo que o estudo 3006 tinha o poder de detetar uma diferença de 4,5 meses na OS mediana.

O titular da AIM alegou que as análises *post hoc* do estudo 3006 mostraram uma tendência de melhoria da PFS além de uma melhoria significativa da ORR no subgrupo de doentes sensíveis à platina após a última linha de tratamento à base de platina. Contudo, tal como discutido anteriormente, o estudo não atingiu o seu objetivo primário, avaliar Yondelis no pressuposto de que a combinação Yondelis+PLD melhoraria a OS comparativamente à PLD em monoterapia. Apenas se o estudo 3006 tivesse sido completado tal como planeado e tivesse tido um resultado positivo em termos de OS, a comparação *ad hoc* submetida dos estudos 301 e 3006 (dados não apresentados) poderia ter sido considerada para o subgrupo definido na análise *post hoc* do estudo 3006, doentes com doença sensível à platina após a última linha de quimioterapia à base de platina; contudo, as limitações das comparações entre as diferentes populações de doentes dos dois estudos continuariam a ser motivo de preocupação.

Embora a mutação BRCA e o PFI tivessem sido fatores de estratificação, a OS e a PFS em função do estado mutacional BRCA e do PFI eram objetivos exploratórios e não foram ajustados para a multiplicidade. Em consequência das limitações metodológicas, é muito mais provável que os resultados destes objetivos, bem como nos subgrupos definidos por estes fatores, sejam falaciosos em magnitude e direção, não podendo ser usados para decisões do ponto de vista regulamentar.

Face ao acima exposto, os dados do estudo 3006 não permitem tirar conclusões sobre os efeitos da combinação Yondelis+PLD como tratamento de terceira linha do cancro do ovário sensível à platina.

Relativamente à segurança, observou-se uma diferença entre os dois braços de tratamento no estudo 3006 quanto ao número, à intensidade e à gravidade dos EA. Cerca de 85 % das doentes do grupo Yondelis+PLD sofreram um EA de grau 3-4 comparativamente a 63,8 % das doentes do braço controlo. A principal diferença foi observada nos EA de grau 4: 44,1 % vs. 10,3 %. Considerando as diferentes classes de sistemas de órgãos (CSO), existe uma clara diferença nas CSO «doenças do sangue e do sistema linfático», 56,6% vs. 27,7 %, e «exames complementares de diagnóstico» (neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, etc.), 51,7 % vs. 10,6 %. Contudo, foram observados significativamente menos EA de grau 3-4 na classe «afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos» no grupo Yondelis+PLD comparativamente à doxorrubicina em monoterapia (3,8 % vs. 14,5 %), o que não deixa de ser surpreendente, uma vez que a trabectedina é administrada como tratamento complementar da doxorrubicina no estudo 3006.

Ocorreram ligeiramente mais mortes no grupo Yondelis+PLD relativamente a «morte nos 60 dias seguintes ao início do medicamento do estudo» e «morte nos 30 dias seguintes à última dose». Os EA que conduziram à morte foram 10 (3,5 %) vs. 5 (1,8 %) a favor do braço de doxorrubicina em monoterapia.

Muito mais doentes do braço Yondelis+PLD descontinuaram o tratamento em comparação com o braço controlo e, tal como era esperado, foram necessárias reduções da dose em metade das doentes do braço Yondelis+PLD em comparação com um terço das doentes do braço controlo.

Globalmente, o número de eventos adversos graves (EAG) foi consideravelmente superior (41,3 % no braço da combinação vs. 20,6 % no braço da PLD) tendo sido observada uma diferença considerável na taxa global de EA de grau 3-4 (85 % no braço da combinação vs. 63,8 % no braço controlo). Isto não é inesperado quando se compara uma combinação com um tratamento em monoterapia em doentes que já receberam várias linhas de tratamento prévias.

O CHMP observou e aprovou o pedido do PRAC no âmbito do procedimento *EMEA/H/C/PSUSA/00003001/201909* para que o titular da AIM submetesse uma alteração para atualizar a secção 4.8 do RCM com dados agrupados dos ensaios clínicos de fase 3 em cancro do ovário.

Yondelis foi aprovado em combinação com PLD com base num ensaio positivo que revelou uma relação risco-benefício favorável em doentes com recaída de cancro do ovário sensível à platina (estudo 301). O novo estudo (estudo 3006) não permitiu obter evidências contra a hipótese estatística

de que a OS é a mesma com a combinação Yondelis+PLD e PLD. Além disso, os resultados do estudo 3006 também não fornecem evidências clínicas de nível e força suficientes para concluir que não existem efeitos clinicamente relevantes favoráveis à combinação Yondelis+PLD como tratamento de terceira linha no cancro do ovário sensível à platina no que respeita à OS e PFS.

Por conseguinte, a relação benefício-risco positiva estabelecida para a indicação cancro do ovário com base no ensaio clínico de fase 3 bem conduzido (estudo 301), que demonstrou efeitos favoráveis de Yondelis+PLD em termos de PFS em doentes com recaída de cancro do ovário sensível à platina, mantém-se inalterada.

Além disso, o CHMP recomendou uma alteração da autorização de introdução no mercado deste medicamento de modo a refletir os resultados do estudo 3006 na secção 5.1 do RCM.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativo ao Yondelis;
- O Comité reviu o relatório do estudo clínico ET743-OVC-3006, um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto e multicêntrico, concebido para avaliar a eficácia e segurança da trabectedina combinada com doxorrubicina lipossomal peguilada como quimioterapia de terceira linha em doentes com cancro epitelial do ovário, cancro peritoneal primário e cancro da trompa de Falópio avançados recorrentes.
- O Comité observou que, na sequência de uma primeira análise intercalar de futilidade, a Comissão de Monitorização de Dados Independente (CMDI) para o estudo 3006 solicitou uma análise adicional de futilidade quando foram atingidos 45 % dos eventos (232 eventos). Esta análise, que não estava planeada no protocolo, levou a uma recomendação por parte da CMDI no sentido de suspender o ensaio pela futilidade do objectivo primário (OS) e pelo risco excessivo com base no desequilíbrio de acontecimentos adversos não favoráveis ao braço experimental, após a qual o promotor terminou prematuramente o estudo 3006.
- O Comité observou ainda que existem diferenças entre o estudo 3006 e o estudo 301 (estudo principal que levou à autorização da indicação em cancro do ovário) em termos de número de linhas prévias de tratamento, de estado de sensibilidade à platina e de objetivo primário, que impedem uma comparação adequada das populações e dos resultados. Estas diferenças entre os estudos dificultam uma comparação adequada das populações e dos resultados.
- Globalmente, o Comité considerou que os dados do estudo 3006, terminado precocemente, não fornecem nem o nível nem a força de evidência clínica necessários para concluir sobre a ausência de efeitos favoráveis na terapêutica de terceira linha em doentes com cancro do ovário sensível à platina.
- O Comité observou que, globalmente, no estudo 3006, o perfil de segurança de Yondelis+PLD parece consistente com o perfil de segurança conhecido para esta combinação. Embora as doentes do braço Yondelis+PLD do estudo tenham apresentado mais eventos adversos do que as do braço PLD, tal não é inesperado quando se compara uma combinação com um tratamento em monoterapia.
- O Comité concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco positiva de Yondelis para a indicação cancro do ovário, que foi estabelecida com base no ensaio clínico de fase 3 bem conduzido, o estudo 301, que demonstrou efeitos favoráveis de Yondelis em combinação com

doxorrubicina lipossomal peguilada em termos de sobrevivência livre de progressão (PFS) em doentes com recaída de cancro do ovário sensível à platina, se mantém inalterada.

- O Comité recomendou que o estudo 3006 fosse refletido na secção 5.1 do resumo das características do medicamento.

O Comité concluiu, por conseguinte, que a relação benefício-risco do Yondelis continua a ser favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento.