

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Rubraca (rukapariib) on saanud müügiloo 2018. aastal ja see on näidustatud järgmiste seisundite raviks:

- ainuravimina täiskasvanud patsientidel, kellel on plaatinatundlik, relapseerunud või progresseeruv, rinnavähigeeni (BRCA) mutatsiooniga (sugu- ja/või somaatilistes rakkudes), kõrgmaliigne epiteliaalne munasarjavähk, munajuhavähk või primaarne peritoneaalvähk ning keda on varem ravitud vähemalt kahe plaatinapõhise keemiaravi reaga ja kes ei talu täiendavat plaatinapõhist keemiaravi (edaspidi „kolmanda või enama rea ravi näidustus“ või „ravinäidustus“);
- ainuravimina nende täiskasvanud patsientide säilitusravis, kellele on plaatinatundlik relapseerunud kõrgmaliigne epiteliaalne munasarjavähk, munajuhavähk või primaarne peritoneaalvähk ja kes reageerivad (täielikult või osaliselt) plaatinapõhisele keemiaravile (edaspidi „säilitusravi näidustus“).

Rubracale anti esialgu tingimuslik müügiluba ravinäidustusel, mis põhines kahe II faasi ühe uuringurühmaga uuringu (CO-338-010 ja CO-338-017) koondpopulatsiooni üldise ravivastuse määra (ORR) andmetel. Tingimuslik müügiluba anti tingimusel, et rukapariibi efektiivsust ja ohutust kinnitab uuring CO-338-043 (ARIEL4): see on mitmekeskuseline avatud randomiseeritud (2:1) III faasi uuring, milles rukapariibi manustati annuses 600 mg kaks korda ööpäevas võrreldes keemiaraviga patsientidel, kellel on relapseerunud, BRCA-mutatsiooniga, kõrgmaliigne epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ning kes olid varem saanud vähemalt kaks rida keemiaravi. See uuring on loetletud Rubraca ravimiteabe II lisas erikohustusena.

27. augustil 2021 esitati Euroopa Raviametile II tüüpi muudatuse taotlus (EMA/H/C/004272/II/0029) uuringu CO-338-043 (ARIEL4) tulemuste hindamiseks. Kuigi käesoleva menetluse hindamise ajal täheldati uuringu korraldaja hinnatud progresseerumiseta elumuse (invPFS) erinevust rukapariibi kasuks lõppanalüüsis, näitas 51% andmeküpsusega tehtud üldise elumuse vaheanalüüs siiski üldise elumuse vähenemist rukapariibiga ravitud patsientidel võrreldes keemiaravi patsientidega.

Eespool esitatut arvesse võttes algatas Euroopa Komisjon 22. aprillil 2022 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase konsultatsiooni ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju riski ja kasulikkuse suhtele heakskiidetud kolmanda või enama rea ravi näidustusel ning soovitada, kas asjakohane müügiluba (asjakohased müügiload) tuleb säilitada või muuta. Lisaks palus Euroopa Komisjon EMA arvamust, kas rahvatervise kaitseks on vaja ajutisi meetmeid. Tuleb märkida, et käesolev läbivaatamine ei hõlmanud säilitusravi näidustust, sest selle heakskiitmine põhines randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud III faasi uuringu (ARIEL3) andmetel. Säilitusravi näidustuse esialgsel hindamisel olid kättesaadavad piiratud andmed üldise elumuse kohta, kuid kahjulikku mõju üldisele elumusele peeti ebatõenäoliseks. Viimasel ajal on muutunud kättesaadavaks küpsemad üldise elumuse andmed, mis ei tekita probleemi seoses kahjuliku mõjuga üldisele elumusele.

Inimravimite komitee leppis 2022. aasta aprilli täiskogu istungil olemasolevate andmete põhjal kokku ajutise meetmena, et täiskasvanud patsientidel, kellel on plaatinatundlik, relapseerunud, progresseeruv, BRCA-mutatsiooniga (sugu- ja/või somaatilistes rakkudes), kõrgmaliigne epiteliaalne munasarjavähk, munajuhavähk või primaarne peritoneaalvähk ja keda on varem ravitud vähemalt kahe plaatinapõhise keemiaravireaga ning kes ei talu edasist plaatinapõhist keemiaravi, ei tohi alustada uut ravi Rubracaga. Inimravimite komitee leppis kokku ka tervishoiutöötajate teatise, et teavitada tervishoiutöötajaid sellest ajutisest piirangust, ning teavituskava.

Inimravimite komitee vaatas esildismenetluse raames läbi kõik müügiloa hoidja esitatud andmed, sealhulgas uued andmed, kasutades üldise elumuse lõplikku analüüsi seisuga 10. aprill 2022 70% küpsusega, teine progressioonivaba elumuse sündmus (PFS2) koos ohutusandmetega.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Soodsad toimed

Uuringus ARIEL4 teatati esmase tulemusnäitaja – invPFS – statistiliselt olulisest suurenemisest rukapariibi ravirühmas võrreldes keemiaraviga, kusjuures teatatud invPFS-i mediaan oli rukapariibi rühmas 7,4 kuud ja keemiaravi rühmas 5,7 kuud (riskitiheduste suhe (HR) 0,665 [95% usaldusvahemik 0,516...0,858]; $p = 0,0017$). Ka teiseste tulemusnäitajate (nt üldine ravivastuse määr (ORR) ja ravivastuse kestus (DOR)) tulemused olid rukapariibi korral arvuliselt suuremad, kuid mitte statistiliselt olulised.

Ebasoodsad toimed

Ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis oli üldise elumuse mediaan rukapariibi rühmas 19,4 kuud ja keemiaravi rühmas 25,4 kuud, mille tulemusena oli riskitiheduste suhe 1,31 [95% usaldusvahemik: 1,00; 1,73] ($p=0.0507$).

Täheldatud kahjulikku toimet üldisele elumusele mõjutavad plaatinaresistentse alarühma tulemused, milles täheldati halvimaid tulemusi (riskitiheduste suhe 1,51; [95% usaldusvahemik: 1,05, 2,17]; $p=0,0251$) 51%-l patsiendipopulatsioonist. Üldise elumuse riskitiheduste suhe teistes plaatina suhtes täielikult tundlike ja plaatina suhtes osaliselt tundlike patsientide alarühmades oli 1,24 [95% usaldusvahemik: 0,62; 2,50] ($p=0,5405$) ja 0,97 [95% usaldusvahemik: 0,58; 1,62] ($p = 0,9129$), mida ei peeta veenvaks.

Progresseerumiseta elumuse suhtes, mis oli kõigis patsiendirühmades hilisemas ravireas (PFS2), ei täheldatud rukapariibi ja keemiaravi rühmade erinevust.

Ohutuse seisukohast seostati rukapariibravi raskemate kõrvalnähtudega kui keemiaravi, näiteks vähemalt 3. astme kõrvalnähud, rasked kõrvalnähud, surmlõppega kõrvalnähud ja kõrvalnähud, mis põhjustasid uuringuravimiga ravi katkestamist või uuringuravimi annuse vähendamist võrreldes keemiaravi kontrollrühmaga.

Kõige sagedamad kõrvalnähud rukapariibi rühmas olid üheaegne aneemia / hemoglobiini vähenemine, iiveldus, üheaegne asteenia/väsimus/letargia, üheaegnealaniini aminotransferaasi (ALAT) / aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) suurenemine ning oksendamine. Kõige sagedamad vähemalt 3. astme raviaegsed kõrvalnähud rukapariibi rühmas olid üheaegne aneemia / hemoglobiini vähenemine ja üheaegne neutropeenia / neutrofiilide absoluutsisalduse vähenemine. Rukapariibi rühma raskeid kõrvalnähte põhjustas peamiselt aneemia / hemoglobiini vähenemise põhjustatud müelosupressioon. Täheldati, et sooleobstruktsiooni ja surmajuhte esines rukapariibi rühmas sagedamini kui keemiaravi rühmas ning kõige sagedamini põhjustas see uuringuravimi rukapariibi kasutamise katkestamist. Mitu probleemi olid seotud ka progresseerumisest, kõrvalnähtudest või muudest põhjustest tingitud surmajuhtumite ajastusega, mida müügiloa hoidja ei suutnud leevendada menetluse ajal.

Kasulikkuse ja riski hindamine ning arutelu

Eeldati, et uuringu ARIEL4 tulemused kinnitavad rukapariibi efektiivsust (ja ohutust), mida tõendab kahe ühe uuringurühmaga uuringu (CO 338 010 ja CO 338 017) koondanalüüs, mis toetas Rubraca (rukapariib) algset tingimuslikku müügiluba ravinäidustusel.

Kuigi uuringus teatati invPFS-i statistiliselt olulisest suurenemisest, täheldati uuringu vahe- ja lõppanalüüsidest rukapariibi kahjulikku mõju üldisele elumusele võrreldes keemiaravi kontrollrühmaga.

Uuringu plaatinatundlike patsientide alarühm, eelkõige osaliselt tundlikud patsiendid, oli heaskiidetud ravinäidustuse rukapariibi kasulikkuse ja riski tasakaalu kinnitamiseks kõige asjakohasem rühm. Kuigi uuringu lõplike järelduste väljavõtmine plaatina suhtes tundlike populatsioonide alarühmade andmetest oli piiratud, ei peetud üldise elumuse tulemusi siiski julgustavateks, nagu selgitatakse eespool.

Müügiloa hoidja väitis, et tulemused saadi patsientide üleminekul kontrollrühmast rukapariibi rühma pärast haiguse progresseerumist, mis oli lubatud kõigil patsientidel, olenemata nende plaatinatundlikkusest. Selles kontekstis esitas müügiloa hoidja mitme tundlikkusanalüüsi tulemused. Kuigi mõnes analüüsis täheldati üldise elumuse suhtes mittenegatiivseid tulemusi, jäävad siiski püsima probleemid seoses nendes analüüsidest kasutatud meetoditega, mis tuginesid kindlatele eeldustele ja ei võimaldanud välistada kahjulikku toimet üldisele elumusele.

Lisaks puuduvad veenvad tõendid, mis kinnitaksid, et kahjulikku toimet üldisele elumusele võib pidada konkreetselt seotuks plaatinaresistentse haigusega. Seega ei saa välistada kahjulikku toimet teistes alarühmades, sealhulgas plaatinatundlikel patsientidel.

Ka üldise elumuse kahjustamist ei olnud võimalik täielikult selgitada, sest PFS2-kõverad kattuvad ja haigusest, kõrvalnähtudest või muudest põhjustest tingitud surmajuhtumite ajastus on tundmatu.

Peale selle ei olnud uuringusse kaasatud plaatinatundliku haigusega patsientide alarühm sama kui heaskiidetud ravinäidustuse oma (platinatundlikud patsiendid, kes ei talu täiendavat platinapõhist ravi), sest osa uuringus osalenud patsientidest sai kas kontrollina või hiljem platinaravi. See takistas uuringu üldise elumuse tulemuste tõlgendamist, sest uuringule järgnes platinaravi kõigis plaatinatundlikkuse alarühmades. On oluline, et menetluse ajal esitatud lisaandmed ei leevendanud probleemi, et üldise elumuse vähenemine võib kehtida ka Rubraca heaskiidetud ravinäidustusel.

Ohutusaspektides on endiselt määramatusi seoses progresseerumisest, kõrvalnähtudest või muudest põhjustest tingitud surmajuhtumite ajastusega. Seega ei ole selge, kui palju soodustasid kõrvalnähtud või seotud aspektid (nt ravi katkestamine) täheldatud üldise elumuse vähenemist.

Kokkuvõttes jääb ebaselgeks, kas üldise elumuse vähenemise põhjustas ohutusprobleem, efektiivsuse puudumine või mõlema kombinatsioon. Seega püsivad suured probleemid seoses rukapariibi võimaliku kahjuliku mõjuga üldisele elumusele võrreldes keemiaraviga konkreetses patsiendipopulatsioonis, keda hõlmab ravinäidustus. Seega ei saa pidada Rubraca kasulikkuse ja riski tasakaalu sellel näidustusel enam soodsaks.

Tulemusena on inimravimite komitee arvamusel, et Rubraca näidustus peab piirduma kasutamiseга ainuravimina nende täiskasvanud patsientide ravis, kellel on plaatinatundlik relapseerunud kõrgmaliigne epiteeliline munasarjavähk, munajuhavähk või primaarne peritoneaalvähk ja kes reageerivad (täielikult või osaliselt) platinapõhisele keemiaravile, ning ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite komitee arvamus

Arvestades et

- inimravimite komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust, mis käsitles ravimit Rubraca (rukapariib).

- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik andmed, mis müügiloa hoidja esitas komiteele uuringust CO-338-043 (ARIEL4; rukapariibi võrdlus keemiaraviga relapseerunud munasarjavähi ravis), sealhulgas üldise elumuse lõpliku analüüsi tulemused.
- Inimravimite komitee leidis, et uuringus ARIEL4 täheldatud üldise elumuse vähenemine rukapariibi rühmas võrreldes keemiaravi rühmaga on asjakohane nende täiskasvanud patsientide ravis ainuravimina, kellel on plaatinatundlik, relapseerunud, progresseeruv, BRCA-mutatsiooniga (sugu- ja/või somaatilistes rakkudes), kõrgmaliigne epiteliaalne munasarjavähk, munajuhavähk või primaarne peritoneaalgliiv ja keda on varem ravitud kahe või enama plaatinapõhise keemiaravireaga ning kes ei talu edasist plaatinapõhist keemiaravi (ravinäidustus).
- Jääb selgusetuks, kas üldise elumuse vähenemise põhjustas efektiivsuse puudumine, ohutusprobleem või mõlema kombinatsioon.
- Et ravinäidustuse tingimusena pidi uuring CO-338-043 (ARIEL4) kinnitama rukapariibi efektiivsust ja ohutust ning muud kättesaadavad andmed neid probleeme ei lahenda, järeltas inimravimite komitee, et Rubraca (rukapariib) kasulikkus sellel näidustusel ei ole suurem kui kaasnevad riskid.
- Nendel põhjustel järeltas komitee, et Rubraca (rukapariib) kasulikkuse ja riski tasakaal ravinäidustusel on negatiivne. Seega tohib seda ravimit kasutada ainuravimina üksnes säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on plaatinatundlik relapseerunud kõrgmaliigne epiteliaalne munasarjavähk, munajuhavähk või primaarne peritoneaalgliiv ja kes reageerivad (täielikult või osaliselt) plaatinapõhisele keemiaravile.

Seega soovib komitee muuta Rubraca (rukapariib) müügiloa tingimusi, vajaduse korral muutes ravimiteavet.