

IV. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Rubraca (rukaparib) 2018 óta engedélyezett, és az alábbi esetekben javallott:

- monoterápiában platinaérzékeny, kiújult vagy progresszív, emlődaganatgén (BRCA)-mutáns (csírasejtvonal és/vagy szomatikus), magas grádusú epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális daganatban szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére, akik korábban két vagy több vonalbeli platinaalapú kemoterápiás kezelésben részesültek és nem tolerálják a további platinaalapú kemoterápiát („3. vonalbeli vagy több kezelés” vagy „terápiás” javallat);
- monoterápiaként olyan platinaérzékeny, kiújult, magas grádusú epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális daganatban szenvedő felnőtt betegek fenntartó kezelésére, akik a platinaalapú kemoterápiára (teljesen vagy részlegesen) reagálnak („fenntartó” javallat).

A Rubraca-t először feltételes forgalombahozatali engedéllyel engedélyezték a „terápiás” javallatban a két II. fázisú egykaros vizsgálatban – nevezetesen a CO-338-010 és a CO-338-017 vizsgálatban – összevont populációból származó teljes hatásarány (ORR) adatai alapján. A feltételes engedélyhez a rukaparib hatásosságának és biztonságosságának megerősítése volt szükséges a CO-338-043 (ARIEL4) vizsgálatban: ebben a III. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált (2:1) vizsgálatban napi kétszeri 600 mg-os dózisu rukaparib alkalmazását hasonlították össze kemoterápiával kiújult, BRCA-mutáns, magas grádusú epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális daganatban szenvedő betegeknél, akik korábban legalább két vonalbeli kemoterápiás kezelésben részesültek. Ezt a vizsgálatot a Rubraca kísérőiratainak II. melléklete specifikus kötelezettségként tünteti fel.

2021. augusztus 27-én II. típusú módosítási kérelmet (EMA/H/C/004272/II/0029) nyújtottak be az EMA-hoz a CO-338-043 (ARIEL4) vizsgálat eredményeinek értékelésére. Bár a végleges elemzésben a vizsgálatot végző személy által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében különbséget figyeltek meg a rukaparib javára, az eljárás értékelése során a teljes túlélés (OS) 51%-os adatérettséggel végzett időközi elemzése a teljes túlélés tekintetében hátrányt mutatott ki a rukaparibbal kezelt betegeknél a kemoterápiában részesülő betegekhez képest.

A fentiek alapján 2022. április 22-én az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti betérjesztési eljárás keretében felkérte az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP), hogy vizsgálja meg a fentiek hatását az előny-kockázat profilra az engedélyezett „harmadik vonalbeli vagy több kezelés” javallatban, és adjon ki ajánlást arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedély(eke)t fenn kell-e tartani vagy módosítani kell. Az Európai Bizottság ezenfelül felkérte az EMA-t, hogy véleményezze, szükség van-e átmeneti intézkedésekre a közegészség védelme érdekében. Megjegyzendő, hogy a „fenntartó” javallat nem szerepel ebben a felülvizsgálatban, mivel annak jóváhagyása egy randomizált, kettős vak, placebokontrollált, III. fázisú vizsgálatból (ARIEL3) származó adatokon alapult. A „fenntartó” javallat kezdeti értékelése során a teljes túlélésre vonatkozóan korlátozott mennyiségű időközi adat állt rendelkezésre, de a teljes túlélésre gyakorolt káros hatást valószínűtlennek tartották. A közelmúltban elérhetővé váltak a fenntartó kezelésre vonatkozó, érettebb OS-adatok, amelyek nem vetnek fel aggályokat a teljes túlélésre gyakorolt lehetséges káros hatással kapcsolatban.

A CHMP 2022. áprilisi plenáris ülésén a rendelkezésre álló adatok alapján a bizottság egyetértett abban, hogy átmeneti intézkedésként nem szabad új kezelést kezdeni a Rubraca-val olyan platinaérzékeny, kiújult vagy progresszív, BRCA-mutáns (csírvonal és/vagy szomatikus), magas

grádusú epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális daganatban szenvedő felnőtt betegeknek, akik korábban két vagy több vonalbeli platinaalapú kemoterápiás kezelésben részesültek és nem tolerálják a további platinaalapú kemoterápiát. A CHMP úgy döntött továbbá, hogy ezt az ideiglenes korlátozást egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen közleményben kell közzélni az egészségügyi szakemberekkel, és megállapodott egy kommunikációs tervben.

A betérjesztési eljárás keretében a CHMP megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott összes rendelkezésre álló adatot, a 70%-os adatérettségű OS-adatok és a második progresszióig eltelt idő (PFS2) 2022. április 10-i végső elemzésével az új adatokat, valamint a biztonságossági adatokat.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

Kedvező hatások

Az ARIEL4 vizsgálatban az elsődleges végpont, az invPFS statisztikailag szignifikáns növekedéséről számoltak be a rukaparibbal kezelt csoportban a kemoterápiával összehasonlítva, ahol az invPFS jelentett mediánértéke 7,4 hónap volt a rukaparibbal kezelt csoportban, szemben a kemoterápiás csoport 5,7 hónapjával (kockázati arány (HR) 0,665 [95%-os CI, 0,516-0,858]; $p=0,0017$). A másodlagos végpontokra, például a teljes hatásarányra (ORR) és a válaszreakció időtartamára (DOR) vonatkozó eredmények szintén számszerűleg magasabbak voltak a rukaparib esetében, de statisztikailag nem voltak szignifikánsak.

Kedvezőtlen hatások

A kezelési szándék szerinti (ITT) populációban a medián OS 19,4 hónap volt a rukaparibbal kezelt csoportban, szemben a kemoterápiás csoport 25,4 hónapjával, ahol a HR 1,31 volt (95%-os CI: 1,00, 1,73; $p=0,0507$).

A teljes túlélésre gyakorolt, megfigyelt káros hatást a platinarezisztens alcsoportban kapott eredmények okozták, itt figyelték meg a legrosszabb eredményeket (HR 1,51; [95%-os CI: 1,05, 2,17]; $p=0,0251$), ez a betegpopuláció 51%-át jelenti. A platinára teljesen érzékeny és a platinára részlegesen érzékeny egyéb alcsoportokban az OS kockázati aránya 1,24 [95%-os CI: 0,62, 2,50] ($p=0,5405$), illetve 0,97 [95%-os CI: 0,58, 1,62] ($p=0,9129$) volt, ami nem tekinthető megnyugtatónak.

A későbbi vonalbeli kezelésnél megfigyelhető progressziómentes túlélés (PFS2) esetében a teljes populációban nem figyeltek meg különbséget a rukaparibbal és a kemoterápiával kezelt karok között.

A biztonságosságot illetően a rukaparibos kezelés a kemoterápiához képest súlyosabb nemkívánatos eseményekkel, például 3-as vagy magasabb fokozatú nemkívánatos eseményekkel, súlyos nemkívánatos eseményekkel, halálhoz vezető nemkívánatos eseményekkel, valamint a kemoterápiás kontrollkarhoz képest a vizsgálati gyógyszer alkalmazásának megszakításához vagy a vizsgálati gyógyszer dózisének csökkentéséhez vezető nemkívánatos eseményekkel társult.

A rukaparibbal kezelt csoportban a leggyakoribb nemkívánatos esemény a kombinált anémia/hemoglobin-csökkenés, a hányinger, a kombinált gyengeség/fáradtság/letargia, a kombinált alanin-aminotranszferáz-/aszpartát-aminotranszferáz-növekedés, valamint a hányás volt. A rukaparibbal kezelt csoportban a leggyakoribb, 3-as vagy magasabb fokú, kezelés közben jelentkező nemkívánatos esemény a kombinált anémia/hemoglobin-csökkenés és a kombinált neutropénia/csökkent abszolút neutrofilszám volt. A rukaparibbal kezelt csoportban a súlyos nemkívánatos eseményeket főként az anémia és a csökkent hemoglobinszint által előidézett myeloszuppresszió okozta. A kemoterápiás csoporthoz képest a rukaparibbal kezelt csoportban

nagyobb gyakorisággal figyeltek meg bélelzáródást és halálozást, ez a legtöbb esetben a rukaparib-kezelés miatt a vizsgálati gyógyszer alkalmazásának, azaz a rukaparibos kezelés abbahagyásához vezetett. Számos aggály merült fel a betegség progressziójának, a nemkívánatos eseményeknek vagy az egyéb okoknak tulajdonítható halálesetek idejével kapcsolatban is, amelyeket a forgalombahozatali engedély jogosultja nem tudott enyhíteni az eljárás során.

Előny-kockázat értékelés és megbeszélés

Az ARIEL4 vizsgálatból származó eredményektől a rukaparib hatásosságának (és biztonságosságának) megerősítését várták, amit a „terápiás” javallatban a két II. fázisú egykaros vizsgálat – CO-338-010 és CO-338-017 vizsgálat – összevont értékelése támasztott alá, és amely értékelés a Rubraca (rukaparib) kezdeti feltételes engedélyének alapjául szolgált a „terápiás” javallatban.

A vizsgálatban az invPFS tekintetében jelentett statisztikailag szignifikáns növekedés ellenére a vizsgálat időközi és végső adatelemzéseiben a rukaparib teljes túlélésre gyakorolt káros hatását figyelték meg a kemoterápia-kontrollhoz képest.

A vizsgálatban a platinaérzékeny betegek alcsoportja – különösen a részlegesen érzékenyek – alkotta a leginkább releváns populációt a rukaparib előny-kockázat profiljának megerősítésében a jóváhagyott „terápiás” javallatban. Ugyanakkor – bár a platinaérzékeny populációk alcsoportjainak adatai alapján végleges következtetések levonására csak korlátozottan volt lehetőség a vizsgálatban – a teljes túlélésre vonatkozó eredmények nem voltak megnyugtatók, amint azt a fentiekben kifejtettük.

A forgalombahozatali engedély jogosultjának állítása szerint az eredmények annak köszönhetőek, hogy a betegség progresszióját követően a kontrollkarba tartozó betegek áttérhettek a rukaparibra, erre platinaérzékenységi állapotától függetlenül minden betegnek lehetősége volt. Ezzel összefüggésben a forgalombahozatali engedély jogosultja több érzékenységelemzés eredményét benyújtotta. Annak ellenére azonban, hogy ezen elemzések némelyikében a teljes túlélés eredményei nem kedvezőtlenek, továbbra is aggályok állnak fenn az említett elemzésekben alkalmazott módszerek tekintetében, amelyek erős feltételezéseken alapultak, és nem tették lehetővé a teljes túlélésre gyakorolt káros hatás kizárását.

Nem áll rendelkezésre továbbá meggyőző bizonyíték annak alátámasztására, hogy a teljes túlélésre gyakorolt káros hatás specifikusan a platinarezisztens betegséggel hozható összefüggésbe. Ezért nem lehet kizárni a káros hatást más alcsoportokban, többek között a platinaérzékeny betegek esetében.

A teljes túlélés esetében a hátrány nem volt teljes mértékben indokolható, mivel a PFS2-görbék részben fedik egymást, és az akár a betegség progressziójának, a nemkívánatos eseményeknek vagy az egyéb okoknak tulajdonítható halálesetek ideje nem ismert.

A vizsgálatba bevont, platinaérzékeny betegségben szenvedő betegek vizsgálati alcsoportja nem egyezett meg a jóváhagyott „terápiás” javallatával (olyan platinaérzékeny betegek, akik nem tolerálják a további platinaalapú kezelést), mivel a vizsgálatban részt vevő betegek egy része vagy kontrollként, vagy későbbi kezelésként platinaterápiában részesült. Ez gátolta a vizsgálat teljes túlélésre vonatkozó eredményeinek a későbbi platinakezelés szerinti értelmezését az összes platinaérzékeny alcsoportban. Fontos, hogy az eljárás során benyújtott további adatok nem enyhítették azt az aggályt, hogy a teljes túlélésre gyakorolt káros hatás a Rubraca esetében jóváhagyott „terápiás” javallat esetében is érvényes lehet.

A biztonságossági szempontokat illetően továbbra is bizonytalanságok állnak fenn a progresszió, a nemkívánatos események vagy egyéb okok miatti halálesetek idejével kapcsolatban. Ezért nem

világos, hogy a nemkívánatos események vagy az azokhoz kapcsolódó körülmények (pl. a kezelés abbahagyása, a kezelés megszakítása) milyen mértékben járultak hozzá a teljes túlélés tekintetében megfigyelt káros hatáshoz.

Összességében továbbra sem világos, hogy a teljes túléléssel kapcsolatos hátrányt biztonságossági probléma, a hatásosság hiánya vagy a kettő kombinációja okozza-e. Így továbbra is jelentős aggályok állnak fenn a rukaparib teljes túlélésre gyakorolt lehetséges káros hatásával kapcsolatban a kemoterápiához képest a „terápiás” javallat konkrét betegpopulációjában. Ezért a Rubraca előny-kockázat profilja ebben a javallatban a továbbiakban nem tekinthető kedvezőnek.

Következésképp a CHMP azon a véleményen van, hogy a Rubraca javallatát a monoterápiában alkalmazott fenntartó kezelésre kell korlátozni azoknál a platinaérzékeny, kiújult, magas grádusú epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy elsődleges peritoneális daganatban szenvedő felnőtt betegeknek, akik (teljesen vagy részlegesen) reagálnak a platinaalapú kemoterápiára, és a kísérőiratokat ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP véleménye

Mivel:

- A CHMP figyelembe vette a Rubraca-ra (rukaparib) vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást.
- A CHMP áttekintette a forgalombahozatali engedély jogosultja által a bizottság rendelkezésére bocsátott, a CO-338-043 (ARIEL4; a rukaparib összehasonlítása kemoterápiával a kiújult petefészekrák kezelésében) vizsgálatból származó összes adatot, beleértve a teljes túlélés (OS) végső elemzésének eredményeit is.
- A CHMP úgy vélte, hogy lehetséges, hogy a rukaparibbal kezelt csoportban a teljes túlélésre gyakorolt káros hatás az ARIEL4 vizsgálatban megfigyelt, kemoterápiát kapó csoporttal összehasonlítva releváns a platinaérzékeny, kiújult vagy progresszív, BRCA-mutáns (csírasejtvonal és/vagy szomatikus), magas grádusú epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy primer peritoneális daganatban szenvedő olyan felnőtt betegek monoterápiás kezelése esetében, akik korábban két vagy több vonalbeli platinaalapú kemoterápiás kezelésben részesültek és nem tolerálják a további platinaalapú kemoterápiát („terápiás” javallat).
- Továbbra sem világos, hogy a teljes túléléssel kapcsolatos hátrányt a hatásosság hiánya, biztonságossági probléma vagy a kettő kombinációja okozza-e.
- Mivel a terápiás javallatnak feltétele volt a rukaparib hatásosságának és biztonságosságának megerősítése a CO-338-043 (ARIEL4) vizsgálatban, és más rendelkezésre álló adat nem enyhíthette ezeket az aggályokat, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Rubraca (rukaparib) előnyei ebben a javallatban nem haladják meg a kockázatokat.
- A fentiekre tekintettel a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a Rubraca (rukaparib) előny-kockázat profilja a terápiás javallatban kedvezőtlen. Ezért ez a készítmény kizárólag monoterápiában, platinaérzékeny, kiújult, magas grádusú epiteliális petefészek-, petevezeték- vagy elsődleges peritoneális daganatban szenvedő, a platinaalapú kemoterápiára (teljesen vagy részlegesen) reagáló felnőtt betegek fenntartó kezelésére alkalmazható.

A bizottság ennek következményeként a Rubraca-ra (rukaparib) vonatkozó forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását javasolja, a kísérőiratok módosítása mellett.

