

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Lek Rubraca (rukaparyb) jest dopuszczony do obrotu od 2018 r. i jest wskazany do stosowania:

- w monoterapii w leczeniu wrażliwego na związki platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów lub pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami BRCA (w komórkach linii zarodkowej lub komórkach somatycznych) u dorosłych pacjentek, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie” (wskazanie „3 lub więcej linii terapii” lub wskazanie „leczenie”),
- w monoterapii w leczeniu podtrzymującym wrażliwego na związki platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów lub pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie u dorosłych pacjentek w okresie odpowiedzi (całkowitej albo częściowej) na chemioterapię na bazie platyny (wskazanie „leczenie podtrzymujące”).

Lek Rubraca otrzymał po raz pierwszy warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (ang. *conditional marketing authorisation*, CMA) we wskazaniu „leczenie” na podstawie danych dotyczących całkowitego wskaźnika odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) ze zbiorczej populacji z dwóch badań fazy II z jedną grupą, a mianowicie badań CO-338-010 i CO-338-017. Dopuszczenie do obrotu nastąpiło pod warunkiem potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rukaparybu w badaniu CO-338-043 (ARIEL4), tj. wielośrodkiem, prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją (2:1) badaniu fazy III rukaparybu 600 mg dwa razy na dobę w porównaniu z chemioterapią u dorosłych pacjentek z nabłonkowym rakiem jajników, rakiem jajowodów, pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie, z mutacjami BRCA, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie. Badanie to wskazano jako konkretny obowiązek w aneksie II do druków informacyjnych leku Rubraca.

W dniu 27 sierpnia 2021 r. złożono do EMA wnioski o zmianę typu II (EMA/H/C/004272/II/0029) w celu oceny wyników badania CO-338-043 (ARIEL4). W trakcie oceny tej procedury — pomimo występowania w analizie końcowej różnicy w czasie przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression free survival*, PFS) ocenianym przez badacza (invPFS) na korzyść rukaparybu — w analizie przejściowej przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) przy poziomie dojrzałości danych wynoszącym 51% wykazano pogorszenie OS u pacjentek leczonych rukaparybem w porównaniu z pacjentkami otrzymującymi chemioterapię.

W związku z powyższym w dniu 22 kwietnia 2022 r. Komisja Europejska (KE) wszczęła procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do CHMP o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka w zatwierdzonym wskazaniu „3 lub więcej linii terapii” oraz o wydanie zalecenia co do tego, czy właściwe pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane bądź zmienione. Ponadto Komisja Europejska zwróciła się do Europejskiej Agencji Leków o wydanie opinii w zakresie konieczności stosowania środków tymczasowych w celu ochrony zdrowia publicznego. Należy zauważyć, że wskazanie „leczenie podtrzymujące” nie jest uwzględnione w niniejszym przeglądzie, ponieważ jego zatwierdzenie nastąpiło na podstawie danych z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ARIEL3). Podczas wstępnej oceny wskazania „leczenie podtrzymujące” dostępne były z analizy przejściowej ograniczone dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia, ale uznano, że mało prawdopodobne jest wystąpienie szkodliwego wpływu na OS. W ostatnim czasie uzyskano szersze dane dotyczące OS w

kontekście leczenia podtrzymującego i nie budzą one obaw co do potencjalnie szkodliwego wpływu leku na OS.

Na posiedzeniu plenarnym CHMP w kwietniu 2022 r., na podstawie dostępnych danych, Komitet ustalił jako środek tymczasowy, że nie należy rozpoczynać nowego leczenia lekiem Rubraca u dorosłych pacjentek z wrażliwym na związki platyny pochodzenia nabłonkowego rakiem jajników, rakiem jajowodów lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami BRCA (w komórkach linii zarodkowej lub komórkach somatycznych), które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie. CHMP uzgodnił także treść bezpośredniego pisma do pracowników opieki zdrowotnej (ang. *direct healthcare professional communication*, DHPC) w celu przekazania informacji o tym tymczasowym ograniczeniu pracownikom opieki zdrowotnej, a także plan komunikacji.

W ramach procedury wyjaśniającej CHMP uwzględnił wszystkie dostępne dane przedłożone przez podmiot odpowiedzialny, w tym nowe dane z wykorzystaniem analizy końcowej danych OS z datą odcięcia przypadającą 10 kwietnia 2022 r., przy poziomie dojrzałości danych wynoszącym 70%, drugiego zdarzenia czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS2) oraz danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Działania korzystne

W badaniu ARIEL4 w grupie otrzymującej rukaparyb, w porównaniu z chemioterapią, zgłoszono statystycznie istotne wydłużenie invPFS, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy, w stosunku do chemioterapii, z medianą invPFS wynoszącą 7,4 miesiąca w grupie rukaparybu w porównaniu z 5,7 miesiąca w grupie chemioterapii (iloraz hazardów [HR] 0,665 [95% CI, 0,516–0,858], $p=0,0017$). Wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych, takich jak całkowity wskaźnik odpowiedzi (ORR) i czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR), były również liczbowo wyższe w przypadku rukaparybu, ale nie były istotne statystycznie.

Działania niekorzystne

W populacji zgodnej z intencją leczenia (ang. *intent-to-treat*, ITT) mediana OS wynosiła 19,4 miesiąca w grupie rukaparybu w porównaniu z 25,4 miesiąca w grupie chemioterapii, co dało HR 1,31 [95% CI: 1,00, 1,73; $p<0,0507$].

Obserwowany szkodliwy wpływ na OS jest spowodowany wynikami w podgrupie z nowotworem platynoopornym, w której zaobserwowano najgorsze wyniki (HR 1,51; [95% CI: 1,05, 2,17]; $p=0,0251$), występujące w 51% populacji pacjentek. HR dla OS w innych podgrupach z nowotworami całkowicie i częściowo wrażliwe na związki platyny wynosił 1,24 [95% CI: 0,62, 2,50] ($p=0,5405$) oraz 0,97 [95% CI: 0,58, 1,62] ($p=0,9129$), a wyniki takie nie są uważane za uspokajające.

W odniesieniu do czasu przeżycia bez progresji choroby w kolejnej linii leczenia (PFS2) we wszystkich populacjach nie zaobserwowano różnicy między grupą leczoną rukaparybem a grupą otrzymującą chemioterapię.

Pod względem bezpieczeństwa stosowania leczenie rukaparybem — w porównaniu z grupą kontrolną chemioterapii — było związane z cięższymi zdarzeniami niepożądanymi w porównaniu z chemioterapią, takimi jak zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki badanego leku.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie rukaparybu były: współwystępująca niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny, nudności, współwystępujące astenia/zmęczenie/ospałość, współwystępujące zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT)/aminotransferazy asparaginianowej (AST) oraz wymioty. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3. lub wyższego pojawiającymi się w trakcie leczenia w grupie rukaparybu były: współwystępująca niedokrwistość/zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz współwystępująca neutropenia/zmniejszenie bezwzględnej liczby neutrofilii. SAE w grupie rukaparybu były głównie spowodowane mielosupresją spowodowaną niedokrwistością/obniżonym stężeniem hemoglobiny. W grupie rukaparybu w porównaniu z grupą chemioterapii niedrożność jelit i zgon obserwowano z większą częstością; najczęściej prowadziły one do przerwania leczenia lekiem w ramach badania. Kilka zastrzeżeń odnosiło się również do czasu zgonu z powodu progresji, zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn, których podmiot odpowiedzialny nie mógł ograniczyć w trakcie procedury.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka i omówienie

Oczekiwano, że wyniki badania ARIEL4 potwierdzą skuteczność (i bezpieczeństwo) stosowania rukaparybu dzięki wynikom analiz zbiorczych z dwóch badań z jedną grupą (badanie CO 338 010 i badanie CO 338 017), na podstawie których potwierdzono wstępne warunkowe dopuszczenie leku Rubraca (rukaparyb) do obrotu we wskazaniu „leczenie”.

Pomimo statystycznie istotnego wydłużenia invPFS w badaniu w przejściowej i końcowej analizie danych z badania zaobserwowano szkodliwy wpływ rukaparybu na OS w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą chemioterapię.

Podgrupa uczestniczek badania z nowotworem wrażliwym na związki platyny, w szczególności częściowo wrażliwym, stanowiła najodpowiedniejszą populację dla potwierdzenia stosunku korzyści do ryzyka dla rukaparybu w zatwierdzonym wskazaniu „leczenie”. Jednak mimo ograniczeń w wyciąganiu ostatecznych wniosków z badania na podstawie danych z podgrup populacji z nowotworem wrażliwym na związki platyny wyniki dotyczące OS nie zostały uznane za uspokajające, co wyjaśniono powyżej.

Podmiot odpowiedzialny stwierdził, że wyniki były skutkiem przejścia pacjentek z grupy kontrolnej do grupy rukaparybu po progresji choroby, co było dozwolone w przypadku wszystkich pacjentek, niezależnie od statusu wrażliwości na związki platyny. W tym kontekście podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki z kilku analiz wrażliwości. Jednak mimo że w niektórych z tych analiz zaobserwowano nienegatywne wyniki OS, nadal istnieją wątpliwości co do metod zastosowanych w tych analizach, które bazowały na daleko posuniętych założeniach i nie pozwalały wykluczyć szkodliwego wpływu na OS.

Ponadto nie są dostępne przekonujące dowody na to, że szkodliwy wpływ na OS można konkretnie uznać za związany z chorobą platynooporną. W związku z tym nie można wykluczyć szkodliwego działania w innych podgrupach, w tym u pacjentek z wrażliwością na związki platyny.

Nie można było również w pełni wyjaśnić pogorszenia OS, ponieważ krzywe PFS2 nakładają się na siebie i czas zgonu z powodu choroby podstawowej, zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn nie jest znany.

Ponadto ujęta w badaniu podgrupa pacjentek z chorobą wrażliwą na związki platyny nie była identyczna z zatwierdzonym wskazaniem „leczenie” (pacjentki z chorobą wrażliwą na związki platyny, które nie tolerują dalszej terapii na bazie platyny), ponieważ część pacjentek w badaniu otrzymywała leczenie platyną w ramach leczenia kontrolnego albo późniejszego. Utrudniło to interpretację wyników badania dotyczących OS w kolejnych cyklach leczenia preparatami platyny

we wszystkich podgrupach choroby wrażliwej na związki platyny. Co ważne dodatkowe dane przedstawione w trakcie procedury nie rozwiąły obaw, że pogorszenie OS może mieć również zastosowanie do wskazania „leczenie”, zatwierdzonego dla leku Rubraca.

W odniesieniu do aspektów bezpieczeństwa stosowania w dalszym ciągu istnieją wątpliwości związane z czasem zgonu z powodu progresji, zdarzeń niepożądanych lub innych przyczyn. Nie jest zatem jasne, w jakim stopniu zdarzenia niepożądane lub powiązane aspekty (np. przerwanie leczenia, przerwy w leczeniu) przyczyniły się do zaobserwowanego pogorszenia OS.

Ogólnie rzecz biorąc, nadal nie jest jasne, czy szkodliwy wpływ na OS jest spowodowany kwestiami związanymi z bezpieczeństwem stosowania, brakiem skuteczności czy połączeniem obu tych czynników. W związku z tym nadal istnieją poważne obawy dotyczące potencjalnie szkodliwego wpływu rukaparybu na OS w porównaniu z chemioterapią w populacji pacjentek ujętej we wskazaniu „leczenie”. W związku z tym stosunek korzyści do ryzyka dla leku Rubraca w tym wskazaniu nie może być dalej uznawany za pozytywny.

W związku z tym CHMP jest zdania, że wskazanie do stosowania leku Rubraca należy ograniczyć do leczenia podtrzymującego w monoterapii u dorosłych pacjentek z wrażliwym na związki platyny pochodzenia nabłonkowego rakiem jajników, rakiem jajowodów lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie u dorosłych pacjentek w okresie odpowiedzi (całkowitej albo częściowej) na chemioterapię na bazie platyny i odpowiednio zmienić druki informacyjne.

Opinia CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył wszczęcie względem leku Rubraca (rukaparyb) procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- CHMP dokonał przeglądu udostępnionych Komitetowi przez podmiot odpowiedzialny danych z badania CO-338-043 (ARIEL4, porównującego rukaparyb z chemioterapią w leczeniu nowotworu jajników we wznowie), w tym wyników końcowej analizy przeżycia całkowitego (OS).
- CHMP uznał, że możliwe jest, że szkodliwy wpływ na OS w grupie rukaparybu w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię, obserwowany w badaniu ARIEL4, ma znaczenie w przypadku stosowania leku w monoterapii w leczeniu wrażliwego na związki platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów lub pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami BRCA (w komórkach linii zarodkowej lub komórkach somatycznych) u dorosłych pacjentek, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie” (wskazanie „leczenie”).
- Nadal nie jest jasne, czy szkodliwy wpływ na OS jest spowodowany brakiem skuteczności, kwestiami związanymi z bezpieczeństwem stosowania czy połączeniem obu tych czynników.
- Ponieważ w przypadku wskazania „leczenie” wymagane było potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rukaparybu w badaniu CO-338-043 (ARIEL4), a żadne inne dostępne dane nie mogły rozwiązać tych obaw, CHMP stwierdził, że korzyści ze stosowania leku Rubraca (rukaparyb) w tym wskazaniu nie przewyższają ryzyka.
- W związku z powyższym Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania dla leku Rubraca (rukaparyb) we wskazaniu „leczenie” jest negatywny. W związku z tym produkt ten powinien być stosowany wyłącznie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym

u dorosłych pacjentek z wrażliwym na związki platyny pochodzenia nabłonkowego rakiem jajników, rakiem jajowodów lub pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie u dorosłych pacjentek w okresie odpowiedzi (całkowitej albo częściowej) na chemioterapię na bazie platyny.

Dlatego też Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Rubraca (rukaparyb) pod warunkiem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych.