

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravilo Rubraca (rukaparib) je odobreno od leta 2018 in je indicirano:

- kot monoterapija pri odraslih bolnicah z na platino občutljivim, ponovljenim ali progresivnim visokostopenjskim epiteljskim rakom jajčnikov ali jajcevodov oziroma primarnim peritonealnim rakom z mutiranim genom raka dojke (BRCA) (zarodna in/ali somatska linija), ki so bile zdravljene z dvema ali več predhodnimi linijami kemoterapije na osnovi platine in ki ne morejo več prenašati nadaljnje kemoterapije na osnovi platine“ (v nadaljnjem besedilu: indikacija „tretja linija zdravljenja ali več“ ali indikacija „zdravljenje“);
- kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s ponovljenim visokostopenjskim epiteljskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom z občutljivostjo na platino, ki se odzivajo (popolnoma ali delno) na kemoterapijo na osnovi platine (indikacija „vzdrževanje“).

Za zdravilo Rubraca je bilo najprej izdano pogojno dovoljenje za promet (CMA) za indikacijo „zdravljenje“ na podlagi podatkov o celokupni stopnji odziva (ORR) iz združene populacije iz dveh študij z enim krakom druge faze, in sicer študije CO-338-010 in študije CO-338-017. To pogojno dovoljenje za promet je temeljilo na potrditvi učinkovitosti in varnosti rukapariba v študiji CO-338-043 (ARIEL4): multicentrični, odprti, randomizirani (2 : 1) študiji tretje faze z rukaparibom, v odmerku 600 mg dvakrat na dan, v primerjavi s kemoterapijo pri bolnicah s ponovljenim visokostopenjskim epiteljskim rakom jajčnikov ali jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so prejele dve ali več predhodnih linij kemoterapije. Ta študija je navedena kot posebna obveznost v Prilogi II k informacijam o zdravilu Rubraca.

Dne 27. avgusta 2021 je bila agenciji EMA predložena vloga za spremembo tipa II (EMA/H/C/004272/II/0029) za oceno rezultatov študije CO-338-043 (ARIEL4). Čeprav je bila med ocenjevanjem tega postopka v končni analizi opažena razlika v preživetju brez napredovanja bolezni (PFS), kot je ocenil raziskovalec (invPFS), v korist rukapariba, je vmesna analiza celokupnega preživetja z 51-odstotno zrelostjo podatkov pri bolnicah, zdravljenih z rukaparibom, kljub temu pokazala poslabšanje celokupnega preživetja v primerjavi z bolnicami, ki so prejemale kemoterapijo.

Glede na navedeno je Evropska komisija 22. aprila 2022 sprožila napotitev v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor CHMP zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi pri odobreni indikaciji „tretja linija zdravljenja ali več“ ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti ali spremeniti. Poleg tega je Evropska komisija agencijo EMA zaprosila za mnenje, ali so potrebni začasni ukrepi za zaščito javnega zdravja. Omeniti je treba, da indikacija „vzdrževanje“ ni vključena v ta pregled, saj je njena odobritev temeljila na podatkih randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije 3. faze (ARIEL3). Med začetnim ocenjevanjem indikacije „vzdrževanje“ so bili na voljo omejeni vmesni podatki o celokupnem preživetju, vendar pa je bil negativen učinek na celokupno preživetje malo verjeten. V zadnjem času so na voljo tudi zrelejši podatki o celokupnem preživetju v okolju za vzdrževanje in ne vzbujajo pomislekov o morebitnih škodljivih učinkih na celokupno preživetje.

Na plenarnem zasedanju odbora CHMP aprila 2022 se je odbor na podlagi razpoložljivih podatkov strinjal z začasnim ukrepom, da se novo zdravljenje z zdravilom Rubraca ne sme uvesti pri odraslih bolnicah z na platino občutljivim, ponovljenim ali progresivnim visokostopenjskim epiteljskim rakom jajčnikov ali jajcevodov oziroma primarnim peritonealnim rakom z mutiranim genom BRCA (zarodna in/ali somatska linija), ki so bile zdravljene z dvema ali več predhodnimi

linijami kemoterapije na osnovi platine in ki nadaljnje kemoterapije na osnovi platine ne morejo več prenesti. Odbor CHMP se je dogovoril tudi o neposrednem obvestilu za zdravstvene delavce (DHPC), v katerem bo to začasno omejitev sporočil zdravstvenim delavcem, skupaj z načrtom obveščanja.

V okviru napotitvenega postopka je odbor CHMP upošteval vse razpoložljive podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z novimi podatki, in sicer s končno analizo podatkov o celokupnem preživetju s presečnim datumom 10. aprila 2022 pri 70-odstotni zrelosti, drugim dogodkom preživetja brez napredovanja bolezni (PFS2) in podatki o varnosti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Ugodni učinki

V študiji ARIEL4 so v skupini, zdravljeni z rukaparibom, poročali o statistično pomembnem povečanju stopnje preživetja brez napredovanja bolezni, kot je ocenil preiskovalec (invPFS) in kar je bil primarni opazovani dogodek, v primerjavi s kemoterapijo, pri kateri so poročali o mediani invPFS za skupino, ki je prejela rukaparib, v višini 7,4 meseca, v primerjavi s 5,7 meseca za skupino, ki je prejela kemoterapijo (razmerje ogroženosti (HR) 0,665 [95-% IZ, 0,516–0,858]; $p = 0,0017$). Tudi rezultati za sekundarne opazovane dogodke, kot sta celokupna stopnja odziva (ORR) in trajanje odziva (DOR), so bili pri rukaparibu številčno višji, vendar niso bili statistično pomembni.

Neugodni učinki

Pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT) je bila mediana celokupnega preživetja v skupini, ki je prejela rukaparib, 19,4 meseca, v skupini, ki je prejela kemoterapijo, pa 25,4 meseca, kar pomeni, da je HR 1,31 [95-% IZ: 1,00, 1,73; $p < 0,0507$).

Opazeni škodljivi učinek na celokupno preživetje je odvisen od rezultatov v podskupini, odporni proti platini, v kateri so opazili najslabše rezultate (HR 1,51; [95-% IZ: 1,05, 2,17]; $p = 0,0251$), kar predstavlja 51 % populacije bolnikov. Razmerje ogroženosti za celokupno preživetje v drugih podskupinah bolnikov, ki so bili popolnoma in deloma občutljivi na platino, je bilo 1,24 [95-% IZ: 0,62, 2,50] ($p = 0,5405$) in 0,97 [95-% IZ: 0,58, 1,62] ($p = 0,9129$), kar ne šteje za pomirjujoče.

V zvezi s preživetjem brez napredovanja na naslednji liniji zdravljenja (PFS2) pri nobeni populaciji niso opazili razlike med skupinama z rukaparibom in kemoterapevtikom.

Z vidika varnosti je bilo zdravljenje z rukaparibom povezano s hujšimi neželenimi učinki v primerjavi s kemoterapijo, kot so neželeni učinki stopnje 3 ali višje, resni neželeni učinki, neželeni učinki, ki povzročajo smrt, in neželeni učinki, ki povzročijo prekinitve zdravljenja s proučevanimi zdravili ali zmanjšanje odmerka proučevanih zdravil v primerjavi s kontrolno skupino s kemoterapijo.

Najpogostejši neželeni učinki v skupini, zdravljeni z rukaparibom, so bili kombinirana anemija/zmanjšan hemoglobin, navzeja, kombinirana astenija/utrujenost/letargija, zvišana raven alanin-aminotransferaze (ALT)/aspartat-aminotransferaze (AST) in bruhanje. Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 ali višje, ki so se pojavili med zdravljenjem (TEAE) pri skupini, zdravljeni z rukaparibom, so bili kombinirana anemija/zmanjšan hemoglobin in skupno število nevtrofilcev/zmanjšano absolutno število nevtrofilcev. Resne neželene učinke pri skupini, ki je prejela rukaparib, je večinoma povzročila mielosupresija zaradi anemije/znižane ravni hemoglobina. V skupini, ki je prejela rukaparib, so pogosteje opazili obstrukcijo v prebavilih in smrt kot v skupini, ki je prejela kemoterapijo, kar je najpogosteje privedlo do prekinitve zdravljenja s preskušanim zdravilom pri zdravljenju z rukaparibom. Številni pomisleki so bili

povezani tudi s časom smrti zaradi napredovanja bolezni, neželenih učinkov ali drugih vzrokov, ki jih imetnik dovoljenja za promet z zdravilom med postopkom ni mogel ublažiti.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi ter razprava

Rezultati študije ARIEL4 naj bi potrdili učinkovitost (in varnost) rukapariba, dokazano v združenih analizah dveh preskušanj z eno skupino (študija CO 338 010 in študija CO 338 017), ki sta podprli prvotno pogojno dovoljenje za promet z zdravilom Rubraca (rukaparib) pri indikaciji „zdravljenje“.

Kljub statistično pomembnemu povečanju vrednosti invPFS, o katerem so poročali v študiji, so v vmesni in končni analizi podatkov študije opazili škodljiv učinek rukapariba na celokupno preživetje v primerjavi s kontrolno skupino s kemoterapijo.

Podskupina bolnic iz študije, občutljivih na platino, zlasti tistih, ki so delno občutljive, je predstavljala najpomembnejšo populacijo za potrditev razmerja med koristmi in tveganji rukapariba pri odobreni indikaciji „zdravljenje“. Vendar pa kljub omejitvam pri izpeljevanju dokončnih zaključkov na podlagi podatkov podskupin pri populacijah, občutljivih na platino, rezultati celokupnega preživetja niso bili ocenjeni kot spodbudni, kot je pojasnjeno zgoraj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je trdil, da so bile ugotovitve rezultat prehajanja bolnic iz kontrolne skupine v skupino z rukaparibom po napredovanju bolezni, kar je bilo dovoljeno pri vseh bolnicah ne glede na njihovo stanje občutljivosti na platino. V tem okviru je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil rezultate več analiz občutljivosti. Kljub temu, da so bili v nekaterih analizah opaženi nenegativni rezultati celokupnega preživetja, pa ostajajo pomisleki v zvezi z metodami, uporabljenimi v navedenih analizah, ki so temeljile na trdnih predpostavkah in niso omogočile izključitve škodljivih učinkov na celokupno preživetje.

Poleg tega ni na voljo prepričljivih dokazov, ki bi podpirali, da bi bilo mogoče škodljiv učinek na celokupno preživetje posebej obravnavati kot povezan z boleznijo, odporno na platino. Zato škodljivega učinka ni mogoče izključiti v drugih podskupinah, vključno z bolniki, občutljivimi na platino.

Poslabšanja celokupnega preživetja prav tako ni bilo mogoče v celoti pojasniti, saj se krivulje PFS2 prekrivajo, čas smrti zaradi osnovne bolezni, neželenih učinkov ali drugih vzrokov pa ni znan.

Poleg tega podskupina bolnic v študiji z boleznijo, občutljivo na platino, ni bila enaka odobreni indikaciji „zdravljenje“ (bolnice, občutljive na platino, ki ne morejo prenašati nadaljnjega zdravljenja na osnovi platine), saj je del bolnic v študiji prejemal zdravljenje s platino kot kontrolno ali naknadno zdravljenje. To je oviralo razlago rezultatov celokupnega preživetja študije z naknadnim zdravljenjem s platino v vseh podskupinah, občutljivih na platino. Pomembno je, da dodatni podatki, predloženi med postopkom, niso ublažili pomisleka, da bi lahko poslabšanje celokupnega preživetja veljalo tudi za indikacijo „zdravljenje“, kot je bila odobrena za zdravilo Rubraca.

Kar zadeva varnostne vidike, še vedno obstajajo negotovosti, povezane s časom smrti zaradi napredovanja bolezni, neželenih učinkov ali drugih vzrokov. Zato ni jasno, v kolikšni meri so neželeni učinki ali povezani vidiki (npr. prekinitve zdravljenja, prekinitve zdravljenja) prispevali k opaženemu poslabšanju celokupnega preživetja.

Na splošno še vedno ni jasno, ali je vzrok za zmanjšanje celokupnega preživetja vprašanje varnosti, pomanjkanje učinkovitosti ali kombinacija obeh. Tako ostajajo resni zadržki glede morebitnega škodljivega učinka rukapariba na celokupno preživetje v primerjavi s kemoterapijo pri določeni populaciji bolnikov, ki jo zajema indikacija „zdravljenje“. Zato razmerja med tveganji in koristmi zdravila Rubraca pri tej indikaciji ni več mogoče šteti za ugodno.

Odbor CHMP zato meni, da je treba indikacijo zdravila Rubraca omejiti na vzdrževalno zdravljenje kot monoterapijo za odrasle bolnice s ponovljenim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim visokostopenjskim peritonealnim rakom, občutljivim na platino, ki se odzivajo (popolnoma ali delno) na kemoterapijo na osnovi platine, in da je treba informacije o zdravilu ustrezno spremeniti.

Mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Rubraca (rukaparib);
- odbor CHMP je pregledal vse podatke iz študije CO-338-043 (ARIEL4; primerjava rukapariba s kemoterapijo za zdravljenje ponovljenega raka jajčnikov), ki jih je odboru dal na voljo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z rezultati končne analize celokupnega preživetja.
- Odbor CHMP je menil, da je možno, da je zmanjšanje celokupnega preživetja pri skupini, ki je prejela rukaparib, v primerjavi s skupino, ki je prejela kemoterapijo, opaženo v študiji ARIEL4, pomembno za samostojno zdravljenje odraslih bolnic z na platino občutljivim, ponovljenim ali progresivnim visokostopenjskim epitelijskim rakom jajčnikov ali jajcevodov oziroma primarnim peritonealnim rakom z mutiranim genom BRCA (zarodna in/ali somatska linija), ki so bile zdravljene z dvema ali več predhodnimi linijami kemoterapije na osnovi platine in ki ne morejo več prenašati nadaljnje kemoterapije na osnovi platine (indikacija „zdravljenje“).
- Še vedno ni jasno, ali je vzrok za zmanjšanje celokupnega preživetja pomanjkanje učinkovitosti, vprašanje varnosti ali kombinacija obeh.
- Ker je bila indikacija „zdravljenje“ predmet potrditve učinkovitosti in varnosti rukapariba v študiji CO-338-043 (ARIEL4) in ker nobeni drugi razpoložljivi podatki ne bi mogli ublažiti teh pomislekov, je odbor CHMP zaključil, da koristi zdravila Rubraca (rukaparib) pri tej indikaciji ne odtehtajo z njim povezanih tveganj.
- Glede na zgoraj navedeno je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Rubraca (rukaparib) pri indikaciji „zdravljenje“ negativno. Zato se sme to zdravilo uporabljati samo kot monoterapija za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s ponovljenim visokostopenjskim epitelijskim rakom jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom z občutljivostjo na platino, ki se odzivajo (popolnoma ali delno) na kemoterapijo na osnovi platine.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Rubraca (rukaparib) pod pogojem, da se spremenijo informacije o zdravilu.