

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

Rubraca (рукапариб) е разрешен за употреба от 2018 г. и е показан:

- като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с чувствителен на платина, рецидивиращ или прогресиращ тумор, дължащ се на (герминативни и/или соматични) BRCA мутации, високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са лекувани с две или повече предходни линии на химиотерапия на основата на платина и които не могат да понасят по-нататъшна химиотерапия на основата на платина (показание за „лечение от 3-та линия или допълнително лечение“ или „лечение“);
- като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациенти с рецидивирал високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които се повлияват (пълно или частично) от химиотерапия на основата на платина (показание за „поддържащо“ лечение).

Първоначално Rubraca е получил разрешение за употреба „под условие“ (CMA) при показанието за „лечение“ въз основа на данните за общата степен на повлияване (ORR) от сборна популация от две еднотрупови проучвания във фаза 2, а именно проучване CO-338-010 и проучване CO-338-017. Това CMA е предмет на потвърждаване на ефикасността и безопасността на рукапариб в проучване CO-338-043 (ARIEL4): многоцентрово, отворено, рандомизирано (2:1) проучване фаза 3 на рукапариб 600 mg два пъти дневно спрямо химиотерапия при пациентки с рецидивиращ тумор, дължащ се на BRCA мутации, високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са лекувани с две или повече предходни линии на химиотерапия. Това проучване е посочено като специфично задължение в приложение II към информацията за продукта Rubraca.

На 27 август 2021 г. в EMA е подадено заявление за изменение от тип II (EMA/H/C/004272/II/0029), за да бъдат оценени резултатите от проучване CO-338-043 (ARIEL4). По време на оценката на тази процедура, въпреки че се наблюдава разлика в оценената от изследователя (invPFS) преживяемост без прогресия (PFS) в полза на рукапариб в окончателния анализ, междинен анализ на общата преживяемост (OS), извършен при 51 % зрялост на данните, все пак показва понижаване на OS при пациенти, лекувани с рукапариб, в сравнение с пациенти, получаващи химиотерапия.

С оглед на гореизложеното, на 22 април 2022 г. Европейската комисия (ЕК) образува сезиране по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск при одобреното показание за „трета линия или допълнително лечение“ и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба следва да бъдат запазени или изменени. Освен това ЕК поиска от ЕМА да предостави становище дали са необходими временни мерки за защита на общественото здраве. Следва да се отбележи, че показанието „поддържащо лечение“ не е включено в този преглед, тъй като одобрението му се основава на данни от рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване фаза 3 (ARIEL3). По време на първоначалната оценка на „поддържащото“ показанието са били налични ограничени междинни данни за общата преживяемост, но е счтено, че няма вероятност за вредно въздействие върху OS. Напоследък станаха достъпни по-зрели данни за OS в условията на поддържащо лечение, които не поражда опасения относно потенциалното вредно въздействие върху OS.

На пленарното заседание на CHMP през април 2022 г., въз основа на наличните данни, Комитетът се съгласява като временна мярка, че не трябва да се започва ново лечение с Rubraca при възрастни пациенти с чувствителен на платина, рецидивиращ или прогресиращ тумор, дължащ се на (герминативни и/или соматични) BRCA мутации, високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са лекувани с две или повече предходни линии на химиотерапия на основата на платина и които не могат да понесат по-нататъшна химиотерапия на основата на платина. CHMP също така договори пряко съобщение до медицинските специалисти (DHPC), за да им съобщи за това временно ограничение заедно с план за комуникация.

В рамките на процедурата по сезиране CHMP разглежда всички налични данни, подадени от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ), включително нови данни, като използва окончателен анализ на данните за OS с крайна дата 10 април 2022 г. при 70 % зрялост, второ събитие на преживяемост без прогресия (PFS2) заедно с данни за безопасност.

Цялостно обобщение на научната оценка

Благоприятни ефекти

В проучване ARIEL4 статистически значимо увеличение на invPFS, първичната крайна точка, се съобщава в групата на лечение с рукапариб в сравнение с химиотерапия със съобщена медиана на invPFS от 7,4 месеца за групата на рукапариб в сравнение с 5,7 месеца за групата на химиотерапия (степен на риск (HR) 0,665 [95 % CI, 0,516—0,858]; $p=0,0017$). Резултатите за вторични крайни точки като обща степен на отговор (ORR) и продължителност на отговора (DOR) също са числено по-високи за рукапариб, но не са статистически значими.

Неблагоприятни ефекти

В популацията с намерение за лечение (ITT) медианата на OS е 19,4 месеца в групата на рукапариб в сравнение с 25,4 месеца в групата на химиотерапия, което води до HR 1,31 [95 % CI: 1,00, 1,73] ($p=0,0507$).

Наблюдаваното вредно въздействие върху OS се дължи на резултатите в подгрупата, резистентна на платина, в която са наблюдавани най-лошите резултати (HR 1,51; [95 % CI: 1,05, 2,17]; $p=0,0251$), което представлява 51 % от пациентската популация. HR за OS в другите подгрупи на напълно чувствителни към платина и частично чувствителни към платина е 1,24 [95 % CI: 0,62, 2,50] ($p=0,5405$) и 0,97 [95 % ДИ: 0,58, 1,62] ($p=0,9129$), съответно, което не се счита за обнадеждаващо.

За преживяемост без прогресия на последваща линия на лечение (PFS2) при всички популации не се наблюдава разлика между рамената на рукапариб и на химиотерапия.

Що се отнася до безопасността, лечението с рукапариб се свързва с по-сериозни нежелани събития (THC) в сравнение с химиотерапията, например нежелани събития (НС) от степен 3 или по-висока, сериозни НС, НС, водещи до смърт, и НС, водещи до прекъсвания в проучваното лекарство или намаляване на дозата на лекарството в сравнение с контролното рамо на химиотерапия.

Най-честите нежелани събития в групата на рукапариб са комбинирана анемия/понижен хемоглобин, гадене, комбинирана астения/отпадналост/летаргия, комбинирано повишено ниво на аланин аминотрансфераза (ALT)/аспартат аминотрансфераза (AST) и повръщане. Най-честите нежелани събития от степен 3 или по-висока, възникващи при лечението (НСВЛ) в групата на рукапариб, са комбинирана анемия/намален хемоглобин и комбинирана неутропения/намален абсолютен брой на неутрофилите. СНС в групата на рукапариб са

причинявани най-вече от миелосупресия от анемия/намален хемоглобин. Интестинална обструкция и смърт са наблюдавани с по-висока честота в групата на рукапариб в сравнение с групата на химиотерапия и най-често водят до прекъсване на приема на изпитваното лекарство с лечението с рукапариб. Някои опасения са свързани също с времето на смъртните случаи поради прогресия, нежелани събития или други причини, които не могат да бъдат облекчени от ПРУ по време на процедурата.

Оценка и обсъждане на съотношението полза/риск

Резултатите от проучване ARIEL4 се очаква да потвърдят ефикасността (и безопасността) на рукапариб, което е видно от сборни анализи от две еднотрупови изпитвания (проучване CO 338 010 и проучване CO 338 017), които подкрепят първоначалното разрешение за употреба под условие на Rubraca (рукапариб) при показанието „лечение“.

Въпреки статистически значимата полза от гледна точка на invPFS, съобщена в изследването, в рамките на междинните и окончателните анализи на данните от изследването се наблюдава вредно въздействие на рукапариб върху OS в сравнение с контрол чрез химиотерапия.

Подгрупата на пациентите в изследването, чувствителни към платина, особено тези, които са частично чувствителни, е най-значимата популация, за да се потвърди съотношението полза/риск на рукапариб в одобреното показание „лечение“. Въпреки това и въпреки ограниченията за извличане от окончателните заключения от проучването от данните от подгрупите в чувствителните към платина популации, резултатите за OS не се считат за обнадеждаващи, както е обяснено по-горе.

ПРУ твърди, че констатациите са резултат от кръстосване на пациенти от контролното рамо до рукапариб след прогресия на заболяването, което е разрешено за всички пациенти, независимо от статуса им на чувствителност към платина. В този контекст ПРУ представя резултати от няколко анализа на чувствителността. Въпреки това, макар че в някои от тези анализи се наблюдават невредни резултати за OS, продължават да съществуват опасения по отношение на методите, използвани в споменатите анализи, които разчитат на силни предположения и които не позволяват да се изключи вредно въздействие върху OS.

Освен това липсват убедителни доказателства в подкрепа на това, че вредното въздействие върху OS може конкретно да се счита за свързано със заболяването, резистентно към платина. Следователно не е възможно да се изключи вредното въздействие в други подгрупи, включително пациенти, чувствителни към платина.

Вредата върху OS също не може да бъде напълно обяснена, тъй като кривите на PFS2 се припокриват, а времето на смъртните случаи поради основното заболяване, нежеланите събития или други причини са неизвестни.

Освен това подгрупата от изследвани пациенти с чувствително към платина заболяване, включена в изследването, не е идентична с одобреното показание „лечение“ (чувствителни към платина пациенти, които не са в състояние да понесат допълнителна терапия на основата на платина), тъй като част от пациентите в изследването са получавали терапия с платина или като контролна, или като последваща терапия. Това възпрепятства тълкуването на резултатите за OS от изследването чрез последваща терапия с платина във всички подгрупи на чувствителност към платина. Важно е да се отбележи, че допълнителните данни, предоставени по време на процедурата, не разсейват опасенията, че вредата за OS може също да е приложима за показанието „лечение“, одобрено за Rubraca.

Що се отнася до аспектите на безопасността, продължава да има несигурност във връзка с времето на смъртните случаи, дължащи се на прогресия, нежелани събития или други

причини. Поради това не е ясно до каква степен НС или свързаните с тях аспекти (напр. преустановяване или прекъсване на лечението) допринасят за наблюдаваната вреда за OS.

Като цяло остава неясно дали вредата за OS се дължи на проблем с безопасността, липсата на ефикасност или комбинация от двете. Поради това остават основните опасения относно потенциалния вреден ефект на рукапариб върху OS в сравнение с химиотерапията в специфичната популация от пациенти, обхванати от показанието за „лечение“. Поради това съотношението полза/риск за Rubraca при това показание вече не може да се счита за благоприятно.

В резултат на това становището на CHMP е, че показанието на Rubraca трябва да се ограничи до поддържащо лечение при монотерапия при възрастни пациенти с чувствителен към платина рецидивиращ високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които се повлияват (напълно или частично) от химиотерапия на основата на платина, и че информацията за продукта трябва да бъде съответно изменена.

Становище на CHMP

Като се има предвид, че

- CHMP взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Rubraca (рукапариб).
- CHMP преразглежда всички данни, предоставени на Комитета от ПРУ от проучване CO-338-043 (ARIEL4; сравняващо рукапариб с химиотерапия за лечение на рецидивиращ овариален карцином), включително резултати от окончателния анализ на общата преживяемост (OS).
- CHMP счита, че е възможно вредата за OS в групата на рукапариб в сравнение с групата, получаваща химиотерапия, наблюдавана в проучването ARIEL4, да е от значение за лечението като монотерапия при възрастни пациенти с чувствителен на платина, рецидивиращ или прогресиращ тумор, дължащ се на (герминативни и/или соматични) BRCA мутации, високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са лекувани с две или повече предходни линии на химиотерапия на основата на платина и които не могат да понесат по-нататъшна химиотерапия на основата на платина (показание за „лечение“).
- Остава неясно дали вредата за OS се причинява от липса на ефикасност, проблем с безопасността или комбинация от двете.
- Тъй като показанието за лечение подлежи на потвърждение за ефикасност и безопасност в проучването CO-338-043 (ARIEL4) и няма други налични данни, които да разсеят тези опасения, CHMP заключи, че ползата от Rubraca (рукапариб) при това показание не надвишава рисковете.
- С оглед на гореизложеното Комитетът заключи, че съотношението полза/риск при Rubraca (рукапариб) при показанието за лечение е отрицателно. Поради това този продукт трябва да се използва само като монотерапия за поддържащо лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които се повлияват (пълно или частично) от химиотерапия на основата на платина.

В резултат на това Комитетът препоръчва да се изменят условията на разрешението за употреба за Rubraca (рукапариб), при условие че се въведат промени в информацията за продукта.