

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Přípravek Rubraca (rukaparib) je registrován od roku 2018 a je indikován:

- jako monoterapie k léčbě dospělých pacientek s relabujícím nebo progredujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně, citlivým na platinu, s mutací genu BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou), které byly léčeny dvěma nebo více předchozími cykly chemoterapie na bázi platiny a nejsou již schopny tolerovat další chemoterapii na bázi platiny (indikace „léčby třetím nebo vyšším cyklem“ nebo indikace „léčby“);
- jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých pacientek s relabujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně citlivým na platinu, které reagují (úplně nebo částečně) na chemoterapii založenou na platině („udržovací“ indikace).

Přípravku Rubraca bylo nejprve uděleno podmíněné rozhodnutí o registraci v indikaci „léčby“ na základě údajů o celkové míře odpovědi ze souhrnné populace ze dvou studií s jedním ramenem fáze 2, konkrétně studie CO-338-010 a studie CO-338-017. Toto podmíněné rozhodnutí o registraci bylo podmíněno potvrzením účinnosti a bezpečnosti rukaparibu ve studii CO-338-043 (ARIEL4): multicentrická otevřená randomizovaná (2:1) studie fáze 3 s rukaparibem 600 mg dvakrát denně v porovnání s chemoterapií u pacientek s relabujícím epitelovým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně s mutací genu BRCA, které byly léčeny dvěma nebo více předchozími cykly chemoterapie. Tato studie je uvedena jako zvláštní povinnost v příloze II informací o přípravku Rubraca.

Dne 27. srpna 2021 byla agentuře EMA předložena žádost o změnu typu II (EMA/H/C/004272/II/0029) za účelem vyhodnocení výsledků studie CO-338-043 (ARIEL4). Během hodnocení tohoto postupu vyplynulo, že ačkoliv byl v konečné analýze pozorován rozdíl v přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS) hodnocený zkoušejícím (invPFS) ve prospěch rukaparibu, průběžná analýza celkového přežití provedená za využití údajů vyspělých z 51 % prokázala škodlivost pro celkové přežití u pacientek léčených rukaparibem v porovnání s pacientkami podstupujícími chemoterapii.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti zahájila Evropská komise dne 22. dubna 2022 postup přezkoumání podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor CHMP o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik ve schválené indikaci „léčby třetím nebo vyšším cyklem“ a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, nebo pozměněna. Evropská komise kromě toho požádala agenturu EMA o předložení stanoviska, zda je nutné přijmout dočasná opatření k ochraně veřejného zdraví. Za zmínku stojí, že indikace „udržovací“ léčby není do tohoto přezkoumání zahrnuta, protože její schválení bylo založeno na údajích z randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3 (ARIEL3). Během počátečního hodnocení indikace „udržovací“ léčby byly k dispozici omezené prozatímní údaje o celkovém přežití, ale škodlivost pro celkové přežití se jevila jako nepravděpodobná. V nedávné době byly zpřístupněny vyspělejší údaje o celkovém přežití v podmínkách udržovací léčby a nevzbuzují obavy ohledně možného škodlivého účinku na celkové přežití.

Na plenárním zasedání výboru CHMP v dubnu 2022 výbor na základě dostupných údajů schválil jako dočasné opatření, aby u dospělých pacientek s relabujícím nebo progredujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně citlivého na platinu s mutací genu BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou), které byly léčeny dvěma nebo více předchozími cykly chemoterapie na bázi platiny a nejsou již schopny tolerovat další

chemoterapii na bázi platiny, nebyla zahajována žádná nová léčba přípravkem Rubraca. Výbor CHMP rovněž odsouhlasil přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům s cílem sdělit toto dočasné omezení zdravotnickým pracovníkům spolu s plánem komunikace.

V rámci postupu přezkoumání zvážil výbor CHMP všechny dostupné údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci včetně nových údajů pomocí konečné analýzy údajů o celkovém přežití s datem uzávěrky 10. dubna 2022 při 70% vyspělosti údajů, o druhé příhodě přežití bez progresu (PFS2) spolu s údaji o bezpečnosti.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Příznivé účinky

Ve studii ARIEL4 byl ve skupině léčené rukaparibem hlášen statisticky významný nárůst přežití bez progresu (primární cílový parametr) ve srovnání s chemoterapií, přičemž uváděný medián přežití bez progresu byl 7,4 měsíce ve skupině léčené rukaparibem ve srovnání s 5,7 měsíce ve skupině léčené chemoterapií (poměr rizik 0,665 [95% CI, 0,516–0,858]; $p = 0,0017$). Výsledky sekundárních cílových parametrů, jako je celková míra odpovědi a doba trvání odpovědi, byly rovněž číselně vyšší u rukaparibu, ale nebyly statisticky významné.

Nepříznivé účinky

V populaci se záměrem léčit byl medián celkového přežití 19,4 měsíce ve skupině léčené rukaparibem v porovnání s 25,4 měsíce ve skupině léčené chemoterapií, což vedlo k poměru rizik 1,31 [95% CI: 1,00; 1,73]; $p = 0,0507$).

Pozorovaný škodlivý účinek na celkové přežití je dán výsledky v podskupině rezistentní vůči platině, ve které byly pozorovány nejhorší výsledky (poměr rizik 1,51; [95% CI: 1,05; 2,17]; $p = 0,0251$), což představuje 51 % populace pacientek. Poměr rizik pro celkové přežití u ostatních podskupin plně citlivých na platinu a částečně citlivých na platinu činil 1,24 [95% CI: 0,62; 2,50] ($p = 0,5405$) a 0,97 [95% CI: 0,58; 1,62] ($p = 0,9129$), což není považováno za povzbudivé.

Pokud jde o přežití bez progresu u následné linie léčby (PFS2) u všech populací, nebyl pozorován žádný rozdíl mezi ramenem s rukaparibem a ramenem s chemoterapií.

Z hlediska bezpečnosti byla léčba rukaparibem ve srovnání s chemoterapií spojena se závažnějšími nežádoucími příhodami, jako jsou nežádoucí příhody stupně 3 nebo vyššího, závažné nežádoucí příhody, nežádoucí příhody vedoucí k úmrtí a nežádoucí příhody vedoucí k přerušení léčby nebo snížení dávky hodnoceného přípravku ve srovnání s kontrolním ramenem chemoterapie.

Nejčastějšími nežádoucími příhodami ve skupině léčené rukaparibem byly kombinovaná anémie / pokles hemoglobinu, nauzea, kombinovaná astenie/únava/letargie, kombinované zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) / aspartátaminotransferázy (AST) a zvracení. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo vyššího, které se objevily během léčby ve skupině léčené rukaparibem, byly kombinovaná anémie / pokles hemoglobinu a kombinovaná neutropenie / snížený absolutní počet neutrofilů. Závažné nežádoucí příhody ve skupině léčené rukaparibem byly většinou způsobeny myelosupresí z anémie / snížení hladiny hemoglobinu. Ve skupině léčené rukaparibem byla ve srovnání se skupinou léčenou chemoterapií častěji pozorována střevní obstrukce a úmrtí, což nejčastěji vedlo k přerušení léčby rukaparibem ve studii. Několik obav se týkalo také časového rozvržení úmrtí v důsledku progresu, nežádoucích příhod nebo jiných příčin, které držitel rozhodnutí o registraci během postupu nemohl zmírnit.

Vyhodnocení přínosů a rizik a diskuse

Výsledky ze studie ARIEL4 měly potvrdit účinnost (a bezpečnost) rukaparibu prokázanou v souhrnných analýzách ze dvou jednoramenných studií (studie CO 338 010 a studie CO 338 017), které podpořily původní podmíněnou registraci přípravku Rubraca (rukaparib) v indikaci „léčba“.

Navzdory statisticky významnému zvýšení přežití bez progresu hlášenému ve studii byl v průběžných a konečných analýzách údajů ve studii pozorován škodlivý účinek rukaparibu na celkové přežití v porovnání s kontrolním ramenem chemoterapie.

Podskupina pacientek citlivých na platinu ve studii, zejména těch částečně citlivých, představovala nejvýznamnější populaci pro potvrzení poměru přínosů a rizik rukaparibu ve schválené indikaci „léčby“. Přestože však nebylo možné odvodit ze studie konečné závěry z údajů podskupin u pacientek citlivých na platinu, výsledky týkající se celkového přežití se nepovažují za uklidňující, jak je vysvětleno výše.

Držitel rozhodnutí o registraci tvrdil, že tato zjištění byla výsledkem převedení pacientek z kontrolního ramene na rukaparib po progresi onemocnění, což bylo povoleno u všech pacientek bez ohledu na jejich status citlivosti na platinu. V této souvislosti předložil držitel rozhodnutí o registraci výsledky z několika analýz citlivosti. Navzdory negativním výsledkům celkového přežití, které byly pozorovány v některých z těchto analýz, však přetrvávají obavy ohledně metod použitých v uvedených analýzách, které vycházejí ze silných předpokladů a neumožňují vyloučit škodlivý účinek na celkové přežití.

Kromě toho nejsou k dispozici přesvědčivé důkazy na podporu skutečnosti, že škodlivý účinek na celkové přežití by mohl být konkrétně považován za související s onemocněním rezistentním vůči platině. Není proto možné vyloučit škodlivý účinek u jiných podskupin, včetně pacientek citlivých na platinu.

Škodlivý účinek na celkové přežití nebylo také možné plně vysvětlit, protože se křivky PFS2 překrývají a časové rozvržení úmrtí, ať už kvůli základnímu onemocnění, nežádoucím příhodám, nebo jiným příčinám, není známo.

Podskupina pacientek s onemocněním citlivým na platinu zařazených do studie navíc nebyla odpovídající pro schválenou indikaci „léčby“ (pacientky citlivé na platinu, které nejsou schopny tolerovat další léčbu na bázi platiny), protože část pacientek zařazených do studie dostávala léčbu platinou buď jako kontrolní, nebo následnou léčbu. To ztěžovalo interpretaci výsledků týkajících se celkového přežití v rámci studie pro následnou terapii platinou ve všech podskupinách citlivosti na platinu. Důležité je, že další údaje poskytnuté během postupu nezmírnilly obavy, že škodlivý účinek na celkové přežití může platit i pro indikaci „léčby“, která byla schválena pro přípravku Rubraca.

Pokud jde o bezpečnostní aspekty, přetrvává nejistota v souvislosti s časovým rozvržením úmrtí v důsledku progresu, nežádoucích příhod nebo jiných příčin. Není tudíž jasné, do jaké míry nežádoucí příhody nebo související aspekty (např. přerušení, ukončení léčby) přispěly k pozorovanému škodlivému účinku na celkové přežití.

Celkově zůstává nejasné, zda je škodlivý účinek na celkové přežití způsoben bezpečnostním problémem, nedostatečnou účinností nebo kombinací obou. Přetrvávají tedy zásadní obavy týkající se možného škodlivého účinku rukaparibu na celkové přežití v porovnání s chemoterapií u konkrétní populace pacientek, na kterou se vztahuje indikace „léčba“. Poměr přínosů a rizik přípravku Rubraca v uvedené indikaci proto již nelze považovat za příznivý.

V důsledku toho výbor CHMP zastává názor, že indikace přípravku Rubraca by měla být omezena na udržovací léčbu jako monoterapii u dospělých pacientek s relabujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně citlivým na platinu,

které reagují (úplně nebo částečně) na chemoterapii na bázi platiny a že informace o přípravku by měly být odpovídajícím způsobem upraveny.

Stanovisko výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor CHMP zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Rubraca (rukaparib).
- Výbor CHMP přezkoumal všechny údaje předložené výboru držitelem rozhodnutí o registraci ze studie CO-338-043 (ARIEL4; srovnání rukaparibu s chemoterapií v léčbě relabujícího karcinomu ovarií), včetně výsledků konečné analýzy celkového přežití.
- Výbor CHMP usoudil, že škodlivost pro celkové přežití ve skupině s rukaparibem oproti skupině léčené chemoterapií pozorovaná ve studii ARIEL4 je relevantní pro monoterapeutickou léčbu dospělých patientek s relabujícím nebo progredujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně citlivým na platinu s mutací genu BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou), které byly léčeny dvěma nebo více předchozími cykly chemoterapie na bázi platiny a nejsou již schopny tolerovat další chemoterapii na bázi platiny (indikace „léčba“).
- Zůstává nejasné, zda je škodlivost pro celkové přežití způsobena nedostatečnou účinností, bezpečnostním problémem, nebo kombinací obou.
- Vzhledem k tomu, že indikace léčby podléhala potvrzení účinnosti a bezpečnosti rukaparibu ve studii CO-338-043 (ARIEL4) a že žádné jiné dostupné údaje nemohly tyto obavy zmírnit, dospěl výbor CHMP k závěru, že přínosy přípravku Rubraca (rukaparib) v této indikaci nepřevyšují jeho rizika.
- Na základě výše uvedených skutečností dospěl výbor k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Rubraca (rukaparib) v indikaci léčby je nepříznivý. Tento přípravek by se proto měl používat pouze jako monoterapie k udržovací léčbě dospělých patientek s relabujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně citlivým na platinu, které reagují (úplně nebo částečně) na chemoterapii na bázi platiny.

Výbor proto doporučuje změnu v registraci přípravku Rubraca (rukaparib) pod podmínkou provedení změn v informacích o přípravku.