

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Rubraca (ρουκαπαρίμπη) έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από το 2018 για τις εξής ενδείξεις:

- μονοθεραπεία ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνη, υποτροπιάζοντα ή προοδευτικό, με μεταλλάξεις BRCA (βλαστικές ή/και σωματικές) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με δύο ή περισσότερες γραμμές χημειοθεραπείας και οι οποίοι δεν είναι σε θέση να ανεχτούν περαιτέρω χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (εφεξής ένδειξη «θεραπεία τριών ή περισσότερων γραμμών» ή «θεραπεία»).
- μονοθεραπεία συντήρησης ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνη, υποτροπιάζοντα, επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας οι οποίοι ανταποκρίνονται (πλήρως ή μερικώς) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (ένδειξη «συντήρηση»).

Το Rubraca έλαβε αρχικά άδεια κυκλοφορίας υπό όρους (CMA) για την ένδειξη «θεραπεία» με βάση τα δεδομένα του συνολικού ποσοστού ανταπόκρισης (ORR) από έναν ομαδοποιημένο πληθυσμό δύο μελετών μονού σκέλους, φάσης 2, συγκεκριμένα της μελέτης CO-338-010 και της μελέτης CO-338-017. Προϋπόθεση για την εν λόγω άδεια αποτελούσε η επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ρουκαπαρίμπης στη μελέτη CO-338-043 (ARIEL4): μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 (μελέτη 2:1) για τη ρουκαπαρίμπη, 600 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα, με μεταλλάξεις BRCA επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές χημειοθεραπείας. Η διενέργεια της εν λόγω μελέτης αποτελεί ειδική υποχρέωση σύμφωνα με το παράρτημα II των πληροφοριών προϊόντος του Rubraca.

Στις 27 Αυγούστου 2021 υποβλήθηκε στον EMA αίτηση τροποποίησης τύπου II (EMA/H/C/004272/II/0029) για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από τη μελέτη CO-338-043 (ARIEL4). Κατά την αξιολόγηση της εν λόγω διαδικασίας, παρόλο που στην τελική ανάλυση παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) όπως αξιολογήθηκε από τον ερευνητή (invPFS) υπέρ της ρουκαπαρίμπης, μια ενδιάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) που διενεργήθηκε σε ποσοστό ώριμων δεδομένων 51% κατέδειξε, αντιθέτως, μείωση της συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρουκαπαρίμπη σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, στις 22 Απριλίου 2022, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και ζήτησε από την CHMP να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου στην εγκεκριμένη ένδειξη «θεραπεία τριών ή περισσότερων γραμμών» και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η(οι) σχετική(-ές) άδεια(-ες) κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί(-ούν) ή να τροποποιηθεί(-ούν). Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κάλεσε τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) να διατυπώσει τη γνώμη του σχετικά με το εάν είναι αναγκαία η λήψη προσωρινών μέτρων για την προστασία της δημόσιας υγείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ένδειξη «συντήρηση» δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα επανεξέταση, καθώς η έγκρισή της βασίστηκε σε δεδομένα από μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 (ARIEL3). Κατά την αρχική αξιολόγηση της ένδειξης «συντήρηση», τα διαθέσιμα ενδιάμεσα δεδομένα συνολικής επιβίωσης ήταν περιορισμένα. Ωστόσο μια επιζήμια επίδραση στη συνολική επιβίωση θεωρήθηκε απίθανη. Πιο ώριμα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση στο πλαίσιο της συντήρησης κατέστησαν

πρόσφατα διαθέσιμα και δεν εγείρουν ανησυχίες σχετικά με πιθανή επιβλαβή επίδραση στη συνολική επιβίωση.

Κατά τη συνεδρίαση της ολομέλειας της CHMP τον Απρίλιο του 2022, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η επιτροπή συμφώνησε ως προσωρινό μέτρο ότι δεν θα πρέπει να ξεκινήσει καμία νέα θεραπεία με Rubraca σε ενήλικες ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνη, υποτροπιάζοντα ή προοδευτικό με μεταλλάξεις BRCA (βλαστικές ή/και σωματικές), επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με δύο ή περισσότερες γραμμές χημειοθεραπείας και οι οποίοι δεν είναι σε θέση να ανεχτούν περαιτέρω χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη. Η CHMP συμφώνησε επίσης στην άμεση κοινοποίηση του εν λόγω προσωρινού περιορισμού στους επαγγελματίες υγείας, καθώς και σε ένα σχέδιο επικοινωνίας.

Στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής, η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένων των νέων δεδομένων από την τελική ανάλυση δεδομένων συνολικής επιβίωσης με καταληκτική ημερομηνία 10 Απριλίου 2022 σε επίπεδο ωριμότητας 70%, καθώς και το δεύτερο συμβάν επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS2) και τα δεδομένα ασφαλείας.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Ευνοϊκές επιδράσεις

Στη μελέτη ARIEL4, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση στην *invPFS*, το κύριο τελικό σημείο, στην ομάδα θεραπείας με ρουκαπαρίμμη σε σύγκριση με την ομάδα χημειοθεραπείας, με αναφερόμενη μέση τιμή *invPFS* 7,4 μήνες για την ομάδα θεραπείας με ρουκαπαρίμμη σε σύγκριση με 5,7 μήνες για την ομάδα χημειοθεραπείας (αναλογία κινδύνου/οφέλους (HR) 0,665 [95% CI, 0,516-0,858], $p=0,0017$). Τα αποτελέσματα για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία, όπως το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) και η διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), ήταν επίσης αριθμητικά υψηλότερα για τη ρουκαπαρίμμη, αλλά δεν κρίθηκαν στατιστικά σημαντικά.

Αρνητικές επιδράσεις

Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 19,4 μήνες στην ομάδα που έλαβε ρουκαπαρίμμη σε σύγκριση με 25,4 μήνες στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία, με αποτέλεσμα η αναλογία κινδύνου να είναι 1,31 [95% CI: 1,00, 1,73] ($p=0,0507$).

Η παρατηρούμενη επιβλαβής επίδραση στη συνολική επιβίωση οφείλεται στα αποτελέσματα της υποομάδας με ευαίσθητο στην πλατίνη καρκίνο στην οποία παρατηρήθηκαν τα χειρότερα αποτελέσματα (HR 1,51, [95% CI: 1,05, 2,17], $p=0,0251$) που αντιπροσωπεύουν το 51% του πληθυσμού των ασθενών. Ο λόγος HR για τη συνολική επιβίωση στις άλλες υποομάδες με πλήρως ευαίσθητο στην πλατίνη και μερικώς ευαίσθητο στην πλατίνη καρκίνο ήταν 1,24 [95% CI: 0,62, 2,50] ($p=0,5405$) και 0,97 [95% CI: 0,58, 1,62] ($p=0,9129$), αντίστοιχα, αποτελέσματα τα οποία δεν θεωρούνται καθυσυχαστικά.

Σε ό,τι αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε επόμενη γραμμή θεραπείας (PFS2) σε όλους τους πληθυσμούς, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του σκέλους ρουκαπαρίμμης και του σκέλους χημειοθεραπείας.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, η θεραπεία με ρουκαπαρίμμη συσχετίστηκε με πιο σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία, όπως ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 ή υψηλότερου, ανεπιθύμητα συμβάντα σοβαρής μορφής, ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε θάνατο και ανεπιθύμητα συμβάντα που οδήγησαν σε διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου της μελέτης ή μείωση της δόσης του φαρμάκου σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου της χημειοθεραπείας.

Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα του φαρμάκου στην ομάδα που έλαβε ρουκαπαρίμμη ήταν συνδυασμός αναιμίας/μείωσης της αιμοσφαιρίνης, ναυτία, συνδυασμός εξασθένισης/κόπωσης/λήθαργου, συνδυασμός αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)/αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράση (AST) και έμετος. Τα συχνότερα ανεπιθύμητα συμβάντα βαθμού 3 ή υψηλότερου τα οποία προέκυψαν κατά την διάρκεια της θεραπείας στην ομάδα που έλαβε ρουκαπαρίμμη ήταν συνδυασμός αναιμίας/μείωσης της αιμοσφαιρίνης και συνδυασμός ουδετεροπενίας/μειωμένου απόλυτου αριθμού ουδετερόφιλων. Τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρατηρήθηκαν στην ομάδα που έλαβε ρουκαπαρίμμη προκλήθηκαν κυρίως από μυελοκαταστολή από αναιμία/μειωμένη αιμοσφαιρίνη. Η εντερική απόφραξη και ο θάνατος παρατηρήθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα στην ομάδα που έλαβε ρουκαπαρίμμη σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία και συχνά οδήγησαν σε διακοπή του υπό μελέτη φαρμάκου με τη θεραπεία με ρουκαπαρίμμη. Αρκετές ανησυχίες σχετιζόνταν επίσης με τον χρόνο των θανάτων λόγω εξέλιξης της νόσου, ανεπιθύμητων συμβάντων ή άλλων αιτιών, οι οποίες δεν μπορούσαν να μετρηστούν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου και ανάλυση

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη ARIEL4 αναμενόταν να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα (και την ασφάλεια) της ρουκαπαρίμμης σε συγκεντρωτικές αναλύσεις δύο δοκιμών ενός σκέλους (μελέτη CO 338 010 και μελέτη CO 338 017) που υποστήριξαν την αρχική έγκριση υπό όρους του Rubraca (ρουκαπαρίμμη) για την ένδειξη «θεραπεία».

Παρά το στατιστικά σημαντικό όφελος σε ό,τι αφορά την innPFS που αναφέρθηκε στη μελέτη, κατά την ενδιάμεση και την τελική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης παρατηρήθηκε μια επιβλαβής επίδραση της ρουκαπαρίμμης στη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τον πληθυσμό ελέγχου της χημειοθεραπείας.

Η υποομάδα των ασθενών της μελέτης με ευαίσθητο στην πλατίνη καρκίνο, ιδίως εκείνων με μερική ευαισθησία, αντιπροσώπευε τον πιο σημαντικό πληθυσμό για την επιβεβαίωση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της ρουκαπαρίμμης στην εγκεκριμένη ένδειξη «θεραπεία». Ωστόσο, και παρά τους περιορισμούς στην εξαγωγή των οριστικών συμπερασμάτων της μελέτης από τα δεδομένα των υποομάδων στους πληθυσμούς με ευαίσθητο στην πλατίνη καρκίνο, τα αποτελέσματα σχετικά με τη συνολική επιβίωση δεν θεωρήθηκαν καθυστερημένα, όπως εξηγείται ανωτέρω.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ισχυρίστηκε ότι τα ευρήματα ήταν αποτέλεσμα της μετάβαση των ασθενών από το σκέλος ελέγχου στο σκέλος ρουκαπαρίμμης μετά την εξέλιξη της νόσου, το οποίο επιτρεπόταν σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως της κατάστασης ευαισθησίας τους στην πλατίνη. Σε αυτό το πλαίσιο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε τα αποτελέσματα από διάφορες αναλύσεις ευαισθησίας. Ωστόσο, παρά τα μη αρνητικά αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης που παρατηρήθηκαν σε ορισμένες από αυτές τις αναλύσεις, εξακολουθούν να υπάρχουν ανησυχίες όσον αφορά τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν στις εν λόγω αναλύσεις, οι οποίες βασίστηκαν σε ισχυρές παραδοχές και δεν απέκλεισαν το ενδεχόμενο αρνητικής επίδρασης στη συνολική επιβίωση.

Επιπλέον, δεν υπάρχουν πειστικά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η επιβλαβής επίδραση στη συνολική επιβίωση θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι σχετίζεται συγκεκριμένα με ανθεκτική στην πλατίνη νόσο. Συνεπώς, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστεί το ενδεχόμενο επιβλαβούς επίδρασης σε άλλες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνη καρκίνο.

Η βλάβη στη συνολική επιβίωση δεν μπορούσε επίσης να εξηγηθεί πλήρως, καθώς οι καμπύλες PFS2 αλληλεπικαλύπτονται και το χρονοδιάγραμμα των θανάτων, είτε λόγω υποκείμενης νόσου, ανεπιθύμητων συμβάντων ή άλλων αιτιών, είναι άγνωστο.

Επιπλέον, τα χαρακτηριστικά της υποομάδας των ασθενών με ευαίσθητη στην πλατίνη νόσο που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη δεν ήταν πανομοιότυπα με εκείνα για την εγκεκριμένη ένδειξη «θεραπεία» (ευαίσθητοι στην πλατίνη ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν περαιτέρω θεραπεία με βάση την πλατίνη), καθώς μέρος των ασθενών της μελέτης έλαβαν θεραπεία με βάση την πλατίνη είτε ως θεραπεία ελέγχου είτε ως επακόλουθη θεραπεία. Αυτό παρεμπόδισε την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης για τη συνολική επιβίωση, με την επακόλουθη θεραπεία με πλατίνη σε όλες τις υποομάδες ευαίσθησας στην πλατίνη. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα πρόσθετα δεδομένα που παρασχέθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας δεν μετρίασαν την ανησυχία ότι η βλάβη της συνολικής επιβίωσης μπορεί να ισχύει και για την ένδειξη «θεραπεία», όπως εγκρίθηκε για το Rubraca.

Σε ό,τι αφορά την ασφάλεια, εξακολουθούν να υπάρχουν αβεβαιότητες σχετικά με τον χρόνο των θανάτων λόγω εξέλιξης, ανεπιθύμητων συμβάντων ή άλλων αιτιών. Δεν είναι, επομένως, σαφές σε ποιον βαθμό τα ανεπιθύμητα συμβάντα ή οι συναφείς πτυχές (π.χ. παύσεις, διακοπές της θεραπείας) συνέβαλαν στην παρατηρούμενη βλάβη της συνολικής επιβίωσης.

Σε γενικές γραμμές, παραμένει ασαφές εάν η βλάβη στη συνολική επιβίωση προκαλείται από ζήτημα ασφάλειας, από έλλειψη αποτελεσματικότητας ή από συνδυασμό των δύο. Ως εκ τούτου, εξακολουθούν να υπάρχουν σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την πιθανή επιβλαβή επίδραση της ρουκαπαρίμης στη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών που καλύπτεται από την ένδειξη «θεραπεία». Οπότε, η σχέση οφέλους-κινδύνου του Rubraca για την εν λόγω ένδειξη δεν μπορεί πλέον να θεωρείται ευνοϊκή.

Συνεπώς, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η ένδειξη του Rubraca θα πρέπει να περιοριστεί στη μονοθεραπεία συντήρησης για ενήλικες ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνη υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο που ανταποκρίνονται (πλήρως ή μερικώς) στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη, και ότι οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Rubraca (ρουκαπαρίμη).
- Η CHMP επανεξέτασε όλα τα δεδομένα που είχε προσκομίσει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην επιτροπή από τη μελέτη CO-338-043 (ARIEL4, σύγκριση της θεραπείας με ρουκαπαρίμη με τη χημειοθεραπεία για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών), συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων από την τελική ανάλυση της συνολικής επιβίωσης.
- Η CHMP έκρινε ότι είναι πιθανό η επιδείνωση στη συνολική επιβίωση στην ομάδα της ρουκαπαρίμης έναντι της ομάδας που έλαβε χημειοθεραπεία, η οποία παρατηρήθηκε στη μελέτη ARIEL4, να σχετίζεται με τη μονοθεραπεία ενήλικων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνη, υποτροπιάζοντα ή προοδευτικό με μεταλλάξεις BRCA (βλαστικές ή/και σωματικές), επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με δύο ή περισσότερες γραμμές χημειοθεραπείας και οι οποίοι δεν είναι σε θέση να ανεχτούν περαιτέρω χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη (ένδειξη «θεραπεία»).
- Παραμένει ασαφές εάν η βλάβη στη συνολική επιβίωση οφείλεται σε έλλειψη αποτελεσματικότητας, σε ζήτημα ασφάλειας ή σε συνδυασμό των δύο.

- Δεδομένου ότι η ένδειξη «θεραπεία» είχε ως προϋπόθεση την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ρουκαπαρίμης στη μελέτη CO-338-043 (ARIEL4) και κανένα άλλο διαθέσιμο στοιχείο δεν μπορούσε να μετριάσει αυτές τις ανησυχίες, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το όφελος του Rubraca (ρουκαπαρίμης) για τη συγκεκριμένη ένδειξη δεν υπερτερεί των κινδύνων.
- Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Rubraca (ρουκαπαρίμης) για την ένδειξη «θεραπεία» είναι αρνητική. Ως εκ τούτου, το συγκεκριμένο προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μονοθεραπεία συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνη, υποτροπιάζοντα επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας που ανταποκρίνονται (πλήρως ή μερικώς) στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη.

Η επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Rubraca (ρουκαπαρίμης), υπό την προϋπόθεση της τροποποίησης των πληροφοριών του προϊόντος.