

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Rubraca (rukaparibi) on saanut myyntiluvan vuonna 2018. Sen käyttöaiheet ovat seuraavat:

- yksilääkehoito aikuispotilaille, joilla on platinaherkkä, uusiutunut tai etenevä, BRCA-mutatoitunut (ituradan ja/tai somaattinen mutaatio; BRCA on rintasyöpään liittyvä geeni), erilaistumisasteeltaan korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja joita on hoidettu aiemmin kahdesti tai useammin platinapohjaisella solunsalpaajahoidolla ja jotka eivät enää siedä platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (käyttöaiheena ”kolmas tai sitä myöhäisempi hoitolinja” tai ”hoito”)
- yksilääkehoito ylläpitohoitona aikuispotilailla, joilla on platinaherkkä, uusiutunut ja erilaistumisasteeltaan korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja joille on syntynyt (täydellinen tai osittainen) hoitovaste platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon (”ylläpitohoito”).

Rubracalle myönnettiin ensin ehdollinen myyntilupa käyttöaiheelle ”hoito” perustuen kokonaisvastetta koskeviin yhdistettyihin tietoihin kahdesta vaiheen 2 tutkimuksesta, joissa kummassakin oli yksi tutkimusryhmä (tutkimus CO-338-010 ja tutkimus CO-338-017). Ehdollisen myyntiluvan osalta odotettiin vielä rukaparibin tehon ja turvallisuuden vahvistamista tutkimuksessa CO-338-043 (ARIEL4). Se oli vaiheen 3 avoin satunnaistettu (2:1) satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa rukaparibia annettiin 600 mg kahdesti vuorokaudessa ja tuloksia verrattiin solunsalpaajahoitoon potilailla, joilla oli uusiutunut, BRCA-mutatoitunut, erilaistumisasteeltaan korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja jotka olivat saaneet aiemmin vähintään kahta solunsalpaajahoitoa. Tämä tutkimus on mainittu erityisvelvoitteena Rubracan valmistetietojen liitteessä II.

Euroopan lääkevirastolle toimitettiin 27. elokuuta 2021 tyyppin II muutoshakemus (EMA/H/C/004272/II/0029) tutkimuksen CO-338-043 (ARIEL4) tulosten arviointia varten. Vaikka kyseiseen menettelyyn liittyvässä arvioinnissa sairauden etenemättömyysajassa (progression free survival, PFS) havaittiin lopullisessa analyysissä tutkijan arvioinnin perusteella (investigator-assessed progression free survival, invPFS) ero rukaparibin hyväksi, kokonaiseloonjäämisasteen välialalyysi, jossa tietojen kypsyysaste oli 51 prosenttia, osoitti kokonaiseloonjäämisasteen kuitenkin olevan huonompi rukaparibia saaneilla potilailla kuin solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla.

Edellä esitetyn perusteella Euroopan komissio aloitti 22. huhtikuuta 2022 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta hyöty-riskisuhteeseen hyväksytyssä ”kolmannen tai sitä myöhäisemmän hoitolinjan” käyttöaiheessa ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomainen myyntilupa (-luvut) säilyttää tai pitäisikö niitä muuttaa. Lisäksi Euroopan komissio pyysi Euroopan lääkevirastoa antamaan lausunnon siitä, ovatko väliaikaiset toimenpiteet tarpeen kansanterveyden suojelemiseksi. On syytä huomata, että käyttöaihe ”ylläpitohoito” ei sisälly tähän arviointiin, koska sen hyväksyntä perustui satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta vaiheen 3 tutkimuksesta (ARIEL3) saatuihin tietoihin. ”Ylläpitoehdolla” käyttöaiheen alustavan arvioinnin aikana käytettävissä oli vain vähän tietoja kokonaiseloonjäämisestä, mutta valmisteen haitallisuutta kokonaiseloonjäämiseen pidettiin epätodennäköisenä. Kypsyysasteeltaan kattavampia tietoja kokonaiseloonjäämisestä ylläpitoehdossa on saatu hiljattain, eivätkä ne herätä huolta mahdollisesta haitallisesta vaikutuksesta kokonaiseloonjäämiseen.

Lääkevalmistekomitea päätti käytettävissä olevien tietojen perusteella huhtikuun 2022 täysistunnossaan väliaikaisena toimenpiteenä, että uutta Rubraca-hoitoa ei pidä aloittaa

aikuispotilailla, joilla on platinaherkkä, uusiutunut tai etenevä BRCA-mutatoitunut (ituradan ja/tai somaattinen mutaatio) erilaistumisasteeltaan korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja jotka ovat saaneet aiemmin kahta tai useampaa platinapohjaista solunsalpaajahoitoa ja jotka eivät enää siedä platinapohjaista solunsalpaajahoitoa. Lääkevalmistekomitea päätti myös terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävästä tiedotteesta (DHPC), jolla tämä väliaikainen rajoitus ilmoitettaisiin terveydenhuollon ammattilaisille, sekä viestintäsuunnitelmasta.

Lausuntonmenettelyn yhteydessä lääkevalmistekomitea arvioi kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat saatavilla olevat tiedot, mukaan lukien uudet tiedot, jotka perustuivat kokonaiselossaoloaikkaa koskevien tietojen lopulliseen analyysiin (tietojen koontipäiväksi määritettiin 10. huhtikuuta 2022 70 prosentin kypsyysasteella), sairauden etenemättömyysaika seuraavan lääkehoidon jälkeen (PFS2) koskevat tiedot sekä turvallisuustiedot.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Myönteiset vaikutukset

ARIEL4-tutkimuksessa rukaparibia saaneessa ryhmässä havaittiin invPFS:n (ensisijainen päätetapahtuma) osalta tilastollisesti merkitsevä hyöty verrattuna solunsalpaajahoitoa saaneeseen ryhmään. InvPFS:n ilmoitettu mediaani oli rukaparibia saaneiden ryhmässä 7,4 kuukautta, kun taas solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä se oli 5,7 kuukautta (riskitiheysuhde 0,665 [95 % CI, 0,516–0,858]; $p = 0,0017$). Toissijaisista päätetapahtumista, kuten kokonaisvasteesta (ORR) ja vasteen kestosta (DOR), saadut tulokset olivat myös numeerisesti suuremmat rukaparibin osalta, mutta ne eivät olleet tilastollisesti merkitseviä.

Epäsuotuisat vaikutukset

Hoitoaikkeen mukaisessa (ITT) populaatiossa kokonaiselossaoloajan mediaani oli 19,4 kuukautta rukaparibia saaneessa ryhmässä ja 25,4 kuukautta solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä, joten riskitiheysuhde oli 1,31 [95 % CI: 1,00, 1,73] ($p=0.0507$).

Havaittu kokonaiselossaoloaikaan kohdistuva haitallinen vaikutus johtuu platinaresistenttiä alaryhmää koskevista tuloksista, joissa havaittiin huonoimmat tulokset (riskitiheysuhde 1,51; [95 % CI: 1,05, 2,17]; $p = 0,0251$). Ne edustavat 51:tä prosenttia potilasryhmästä.

Kokonaiseloonjäämisen riskitiheysuhde muissa täysin platinaherkissä ja osittain platinaherkissä alaryhmissä oli 1,24 [95 % CI: 0,62, 2,50] ($p = 0,5405$) ja 0,97 [95 % CI: 0,58, 1,62] ($p=0,9129$), joita ei pidetä vakuuttavina.

Kun tarkasteltiin sairauden etenemättömyysaika seuraavalla hoitolinjalla (PFS2) kaikissa potilasryhmissä, rukaparibia ja solunsalpaajahoitoa saaneiden ryhmien välillä ei havaittu eroa.

Turvallisuuden osalta rukaparibihoitoon liittyi solunsalpaajahoitoon verrattuna huolestuttavampia haittatapahtumia, kuten asteen 3 tai sitä vakavampia haittatapahtumia, vakavia haittatapahtumia, kuolemaan johtavia haittatapahtumia sekä haittatapahtumia, jotka johtivat tutkimuslääkkeen käytön keskeyttämiseen tai tutkimuslääkkeen annoksen pienentämiseen kontrolliryhmään verrattuna.

Rukaparibiryhmän yleisimmät haittatapahtumat olivat anemia / hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen, pahoinvointi, astenia/väsymys/letargia (yhdistetty), alaniiniaminotransferaasin (ALAT) / aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) pitoisuuden lisääntyminen (yhdistetty) sekä oksentelu. Rukaparibiryhmän yleisimmät asteen 3 tai sitä vakavammasta hoidosta aiheutuneet haittatapahtumat olivat anemia / hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen ja neutropenia / neutrofiilien absoluuttisen määrän pieneneminen. Rukaparibiryhmän vakavat haittatapahtumat

johtuivat pääasiassa anemian / hemoglobiinin alenemisen aiheuttamasta luuydinsuppressiosta. Suolitukoksia ja kuolemantapauksia havaittiin useammin rukaparibiryhmässä kuin solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä, ja ne johtivat useimmiten tutkimuslääkkeen käytön lopettamiseen rukaparibihoitoa saaneilla potilailla. Monet huolenaiheet liittyivät myös sairauden etenemisestä, haittatapahtumista tai muista syistä johtuvien kuolemien ajoitukseen, eikä myyntiluvan haltija pystynyt lieventämään niitä menettelyn aikana.

Hyöty-riskisuhteen arviointi ja tarkastelu

ARIEL4-tutkimuksen tulosten odotettiin vahvistavan rukaparibin tehon (ja turvallisuuden). Tämä kävikin ilmi kahden yksittäisen tutkimusryhmän (tutkimus CO 338 010 ja tutkimus CO 338 017) yhdistetyistä analyyseista. Nämä analyysit tukivat Rubracan (rukaparibin) alkuperäistä ehdollista myyntilupaa käyttöaiheessa "hoito".

Vaikka tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevää hyötyä invPFS:n suhteen, tutkimuksen väliaikaisissa ja lopullisissa data-analyyseissa havaittiin rukaparibin haitallinen vaikutus kokonaiseloonjäämiseen solunsalpaajahoitoa saaneeseen verrokkiryhmään nähden.

Tutkimuksen platinaherkistä potilaista koostuva alaryhmä, erityisesti ne, jotka ovat vain osittain herkkiä, edusti tärkeintä populaatiota rukaparibin riski-hyötysuhteen vahvistamiseksi hyväksytyssä käyttöaiheessa "hoito". Vaikka tutkimuksesta ei voida vetää lopullisia päätelmiä platinaherkkiin populaatioihin kuuluvien alaryhmien tietojen perusteella, kokonaiselossaoloaika koskevia tuloksia ei kuitenkaan pidetty vakuuttavina, kuten edellä on selitetty.

Myyntiluvan haltija väitti, että havainnot perustuivat siihen, että kontrolliryhmästä siirrettiin potilaita rukaparibiryhmään sairauden edettyä. Tämä oli sallittua kaikille potilaille platinaherkkydestä riippumatta. Tässä yhteydessä myyntiluvan haltija toimitti tulokset useista herkkyysoanalyyseista. Vaikka joissakin näistä analyyseista havaittiin kokonaiselossaoloaika koskevia tuloksia, jotka eivät olleet negatiivisia, kyseisissä analyyseissa käytettyihin menetelmiin kohdistui kuitenkin huolenaiheita. Analyysit perustuivat vahvoin oletuksiin eikä niiden perusteella voitu sulkea pois kokonaiseloonjäämiseen kohdistuvaa haitallista vaikutusta.

Saatavilla ei ole myöskään vakuuttavaa näyttöä, joka tukisi sitä, että kokonaiseloonjäämiseen kohdistuvan haitallisen vaikutuksen voitaisiin erityisesti katsoa liittyvän platinaresistenttiin sairauteen. Siksi ei ole mahdollista sulkea pois haitallista vaikutusta muissa alaryhmissä, kuten platinaherkillä potilailla.

Kokonaiselossaoloajalle aiheutunutta haittaa ei myöskään voitu täysin selittää, koska PFS2-käyrät ovat osittain päällekkäisiä ja koska perussairauksista, haittatapahtumista tai muista syistä aiheutuneiden kuolemantapausten ajoittumisen syitä ei tiedetä.

Lisäksi tutkimuksessa mukana ollut tutkimuspotilaiden alaryhmä, joiden sairaus oli platinaherkkä, ei vastannut täysin hyväksytylle käyttöaiheelle "hoito" määriteltyä kohderyhmää (platinaherkät potilaat, jotka eivät enää sietäneet platinapohjaista hoitoa), koska osa tutkimuksen potilaista sai platinahoitoa joko verrokkiryhmässä tai myöhempänä hoitona. Tämä vaikeutti tutkimuksen kokonaiselossaoloaika koskevien tulosten tulkintaa myöhemmän platinahoidon osalta kaikissa platinaherkissä alaryhmissä. On tärkeää huomata, että menettelyn aikana toimitetut lisätiedot eivät hälventäneet huolta siitä, että kokonaiselossaoloaikaan kohdistunut haitta voisi koskea myös Rubracan osalta hyväksyttyä käyttöaihetta "hoito".

Mitä tulee turvallisuusnäkökohtiin, epävarmuuksia on edelleen sairauden etenemisen, haittatapahtumien tai muiden syiden aiheuttamien kuolemantapausten ajoituksessa. Näin ollen on epäselvää, missä määrin haittatapahtumat tai niihin liittyvät seikat (esim. hoidon lopettaminen tai

tilapäiset keskeytykset) vaikuttivat havaitun kokonaiselossaoloaikaan kohdistuneen haitan syntyyn.

Kaiken kaikkiaan on epäselvää, johtuuko kokonaiselossaoloaikaan kohdistunut haitta turvallisuusongelmasta, tehon puutteesta vai näiden kahden yhdistelmästä. Näin ollen rukaparibin mahdollinen haitallinen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan solunsalpaajahoitoon verrattuna on yhä merkittävä huolenaihe siinä potilaspopulaatiossa, joka kuuluu käyttöaiheen ”hoito” piiriin. Siksi Rubracan hyöty-riskisuhdetta kyseisessä käyttöaiheessa ei voida enää pitää suotuisana.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että Rubracan käyttöaihe on rajoitettava yksilälääkehoitona annettavaan ylläpitohoitoon aikuispotilailla, joilla on platinaherkkä, uusiutunut ja erilaistumisasteeltaan korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja joille on syntynyt (täydellinen tai osittainen) vaste platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon, ja että valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti Rubracaa (rukaparibia) koskevan menettelyn asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti.
- Lääkevalmistekomitea arvioi kaikki tiedot, jotka myyntiluvan haltija oli toimittanut komitealle tutkimuksesta CO-338-043 (ARIEL4; rukaparibin vertaaminen solunsalpaajahoitoon uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa), mukaan lukien kokonaiseloonjäämisen lopullisen analyysin tulokset.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että ARIEL4-tutkimuksessa havaittu haitallinen vaikutus kokonaiseloonjäämiseen rukaparibiryhmässä solunsalpaajahoitoon verrattuna on mahdollisesti merkityksellinen sellaisten aikuispotilaiden yksilälääkehoidossa, joilla on platinaherkkä, uusiutunut tai etenevä BRCA-mutatoitunut (ituradan ja/tai somaattinen mutaatio), erilaistumisasteeltaan korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja jotka ovat aiemmin saaneet kahta tai useampaa platinapohjaista solunsalpaajahoitoa ja jotka eivät enää siedä platinapohjaista solunsalpaajahoitoa (käyttöaihe ”hoito”).
- On epäselvää, johtuuko kokonaiselossaoloaikaan kohdistunut haitta tehon puutteesta, turvallisuusongelmasta vai näiden kahden yhdistelmästä.
- Koska käyttöaiheen ”hoito” osalta odotettiin rukaparibin tehon ja turvallisuuden vahvistamista tutkimuksessa CO-338-043 (ARIEL4) eikä muilla saatavilla olevilla tiedoilla voitu hälventää huolenaiheita, lääkevalmistekomitea katsoi, että Rubracan (rukaparibin) hyöty tässä käyttöaiheessa ei ole sen riskejä suurempi.
- Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Rubracan (rukaparibin) hyöty-riskisuhde hoidon käyttöaiheessa on kielteinen. Siksi tätä valmistetta saa käyttää vain yksilälääkehoitona sellaisten aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, joilla on platinaherkkä, uusiutunut ja erilaistumisasteeltaan korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja joille on syntynyt (täydellinen tai osittainen) vaste platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon.

Näin ollen komitea suosittelee, että Rubracan (rukaparibin) myyntiluvan ehtoja muutetaan, mikäli valmistetietoja muutetaan.