

IV priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Rubraca (rukaparibas) įregistruotas nuo 2018 m. ir skiriamas:

- kaip monoterapija gydant platinai jautriu, recidyvavusiu arba progresuojančiu, su krūties vėžio geno (angl. BRCA) (germinalinėmis ir (arba) somatinėmis) mutacijomis susijusiu, didelio laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančias suaugusias pacientes, kurioms anksčiau du arba daugiau kartų buvo taikyta chemoterapija platinos preparatais ir kurios netoleruoja tolesnės chemoterapijos platinos preparatais (pagal „trečios arba tolesnės eilės gydymo“ arba „gydymo“ indikaciją);
- kaip monoterapija taikant palaikomąjį gydymą suaugusioms pacientėms, sergančioms platinai jautriu, recidyvavusiu, didelio laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms pasireiškia (visiškas arba dalinis) atsakas į chemoterapiją platinos preparatais (pagal „palaikomojo gydymo“ indikaciją).

Pirmiausia, remiantis jungtinės populiacijos bendro atsako į gydymą rodiklio (BAR) duomenimis, surinktais atliekant du II fazės vienos atšakos tyrimus, t. y. tyrimus CO-338-010 ir CO-338-017, buvo išduotas sąlyginis Rubraca registracijos pažymėjimas pagal „gydymo“ indikaciją. Šis sąlyginis registracijos pažymėjimas išduotas nustačius sąlygą, kad rukaparibo veiksmingumas ir saugumas bus patvirtinti atliekant tyrimą CO-338-043 (ARIEL4) – III fazės, daugiacentrį, atvirą, atsitiktinių imčių (2:1) tyrimą, kurio tikslas – palyginti BID vartojamą 600 mg rukaparibo dozės ir chemoterapijos poveikį, gydant pacientes, sergančias recidyvavusiu, su BRCA genų mutacijomis susijusiu, didelio laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių ir pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms anksčiau du ar daugiau kartų buvo taikyta chemoterapija. Šis tyrimas kaip specifinis įpareigojimas yra įtrauktas į Rubraca preparato informacinių dokumentų II priedą.

2021 m. rugpjūčio 27 d. Europos vaistų agentūrai (EMA) buvo pateikta paraiška dėl II tipo variacijos (EMA/H/C/004272/II/0029), kad ši įvertintų tyrimo CO-338-043 (ARIEL4) rezultatus. Šios procedūros vertinimo metu nustatyta, kad, nors atlikus galutinę analizę nustatytas rukaparibui palankus tyrėjo įvertintos išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmės (tįILNT, angl. *invPFS*) skirtumas, tarpinė bendros išgyvenimo trukmės (BIT) analizė, atlikta esant 51 proc. duomenų brandai, parodė, kad rukaparibu gydytų pacienčių BIT buvo mažesnė nei tų, kurioms buvo taikoma chemoterapija.

Atsižvelgdama į tai, kas išdėstyta pirmiau, 2022 m. balandžio 22 d. Europos Komisija pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau išdėstytų nerimą keliančių klausimų poveikį pagal patvirtintą „trečios ar tolesnės eilės gydymo“ indikaciją vartojamo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją, ar nereikėtų iš dalies pakeisti atitinkamo (-ų) registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygų ar reikėtų palikti jį (-uos) galioji dabartinėmis sąlygomis. Be to, Europos Komisija paprašė EMA pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų imtis laikinųjų priemonių, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą. Reikėtų atkreipti dėmesį į tai, kad „palaikomojo gydymo“ indikacija neįtraukta į šią peržiūrą, nes ji buvo patvirtinta remiantis atsitiktinių imčių, abipusiai aklo, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (ARIEL3) duomenimis. Atliekant pirminį „palaikomojo gydymo“ indikacijos vertinimą, buvo surinkta nedaug tarpinių BIT duomenų, bet nuspręsta, kad neigiamas poveikis BIT mažai tikėtinas. Neseniai gauta brandesnių vertinant palaikomojo gydymo indikaciją surinktų BIT duomenų, ir jie nekelia susirūpinimo dėl galimo neigiamo poveikio BIT.

2022 m. balandžio mėn. įvykusiame CHMP plenariniame posėdyje, remiantis turimais duomenimis, sutarta – kaip laikinąją priemonę – nustatyti draudimą pradėti naują gydymo Rubraca kursą, gydant platinai jautriu, recidyvavusiu arba progresuojančiu, su BRCA geno (germinalinėmis

ir (arba) somatinėmis) mutacijomis susijusiu, didelio laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu sergančias suaugusias pacientes, kurioms anksčiau du arba daugiau kartų buvo taikyta chemoterapija platinos preparatais ir kurios netoleruoja tolesnės chemoterapijos platinos preparatais. CHMP taip pat sutarė dėl tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kuriuo sveikatos priežiūros specialistams buvo numatyta pranešti apie šį laikiną apribojimą, ir dėl komunikacijos plano.

Kreipimosi procedūros metu CHMP apsvarstė visus turimus duomenis, kuriuos pateikė registruotojas, įskaitant naujus duomenis, gautus atlikus galutinę BIT duomenų, kurių kirpinio data buvo 2022 m. balandžio 10 d., esant 70 proc. duomenų brandai, taip pat antros išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmės (ILNT2, angl. *PFS2*) duomenų ir saugumo duomenų, analizę.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Teigiamas poveikis

Atliekant tyrimą ARIEL4, rukaparibo grupėje nustatyta statistiškai reikšmingai didesnė nei chemoterapijos grupėje tįILNT (pirminė vertinamoji baigtis) – rukaparibo grupėje tįILNT mediana buvo 7,4 mėn., o chemoterapijos grupėje – 5,7 mėn. (rizikos santykis (RS) – 0,665 (95 proc. PI: 0,516–0,858); $p=0,0017$). Su antrinėmis vertinamosiomis baigtimis, kaip antai bendru atsako rodikliu (BAR, angl. ORR) ir atsako trukme (AT, angl. DOR), susiję rezultatai taip pat buvo kiekybiškai didesni rukaparibo grupėje, bet jie nebuvo statistiškai reikšmingi.

Neigiamas poveikis

Numatytoje gydyti (ITT) populiacijoje vidutinė BIT rukaparibo grupėje buvo 19,4 mėn., o chemoterapijos grupėje – 25,4 mėn., taigi, RS siekė 1,31 (95 proc. PI: 1,00–1,73; $p=0,0507$).

Nustatytą neigiamą poveikį BIT lemia rezultatai, gauti platinai atsparaus vėžio pogrupyje, kuriame buvo nustatyti blogiausi rezultatai (RS 1,51; (95 proc. PI: 1,05–2,17]; $p=0,0251$) ir kuris sudarė 51 proc. pacienčių populiacijos. Kituose visiškai ir iš dalies platinai jautraus vėžio pogrupiuose BIT RS buvo atitinkamai 1,24 (95 proc. PI: 0,62–2,50; $p=0,5405$) ir 0,97 (95 proc. PI: 0,58–1,62; $p=0,9129$), ir šie duomenys nepadedą išsklaidyti susirūpinimo dėl minėtų probleminių klausimų.

Vertinant išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmę taikant tolesnės eilės gydymą (ILNT2) visose populiacijose, skirtumo tarp rukaparibo ir chemoterapijos atšakų nenustatyta.

Kalbant apie saugumą pažymėtina, kad, palyginti su chemoterapija, gydymas rukaparibu sukėlė sunkesnius nepageidaujamus reiškinius, pvz., 3 arba didesnio laipsnio nepageidaujamus reiškinius, rimtus nepageidaujamus reiškinius, pacientės mirtį lėmusius nepageidaujamus reiškinius ir nepageidaujamus reiškinius, dėl kurių buvo pertrauktas gydymas tiriamuoju vaistu arba sumažinta jo dozė.

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai rukaparibo grupėje buvo anemija kartu su sumažėjusiu hemoglobino kiekiu, pykinimas, astenija kartu su nuovargiu ir letargija, padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) kiekis kartu su aspartato aminotransferazės (AST) kiekio padidėjimu bei vėmimas. Rukaparibo grupėje dažniausi gydymo metu pasireiškę 3 arba didesnio laipsnio nepageidaujami reiškiniai buvo anemija kartu su sumažėjusiu hemoglobino kiekiu bei neutropenija kartu su sumažėjusiu absoliučiu neutrofilų skaičiumi. Rukaparibo grupėje sunkius nepageidaujamus reiškinius daugiausia sukėlė mielosupresija dėl anemijos ir sumažėjusio hemoglobino kiekio. Palyginti su chemoterapijos grupe, rukaparibo grupėje žarnyno nepraeinamumo ir mirties atvejai buvo dažnesni, ir dažniausiai dėl to buvo nutraukiamas gydymas tiriamuoju vaistu rukaparibu. Keli nerimą keliantys klausimai taip pat buvo susiję su mirties dėl

ligos progresavimo, nepageidaujamų reiškinių ar kitų priežasčių laiku; procedūros metu registruotojui nepavyko išsklaidyti su jais susijusio susirūpinimo.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir aptarimas

Tikėtasi, kad tyrimo ARIEL4 rezultatai patvirtins rukaparibo veiksmingumą (ir saugumą), kuris buvo įrodytas atlikus bendras dviejų vienos atšakos tyrimų (CO 338 010 ir CO 338 017), duomenų, kuriais remiantis pagal „gydymo“ indikaciją buvo išduotas pirminis sąlyginis Rubraca (rukaparibo) registracijos pažymėjimas, analizės.

Nepaisant to, kad tyrimo metu buvo nustatytas statistiškai reikšmingas tįILNT padidėjimas, atliekant tarpinę ir galutinę tyrimo duomenų analizės, nustatytas neigiamas rukaparibo poveikis BIT, palyginti su kontroline chemoterapijos grupe.

Platinai jautriu, ypač iš dalies jautriu, vėžiu sergančių pacienčių pogrupis buvo svarbiausia populiacija siekiant patvirtinti pagal patvirtintą „gydymo“ indikaciją vartojamo rukaparibo naudos ir rizikos santykį. Vis dėlto ir nepaisant apribojimų, dėl kurių remiantis tyrimo pogrupių duomenimis, susijusiais su platinai jautriu vėžiu sergančių pacienčių populiacijomis, negalima padaryti jokių galutinių išvadų, nuspręsta, kad su BIT susiję rezultatai neišsklaido kilusių abejonių.

Registruotojas teigė, kad tokius rezultatus lėmė tai, kad ligai progresavus pacientės perėjo iš kontrolinės atšakos į rukaparibo atšaką – tai buvo leidžiama visoms pacientėms, neatsižvelgiant į jų jautrumo platinai statusą. Siekdamas pagrįsti savo teiginius, registruotojas pateikė kelių jautrumo analizių rezultatus. Vis dėlto, nepaisant to, kad atliekant kai kurias iš šių analizių buvo gauti ne neigiami su BIT susiję rezultatai, neišspręsti nerimą keliantys klausimai dėl atliekant minėtas analizes taikytų metodų, kurie buvo pagrįsti tvirtomis prielaidomis ir neleido atmesti neigiamo poveikio BIT galimybės.

Be to, nepateikta įtikinamų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti teiginį, kad neigiamas poveikis BIT gali būti konkrečiai susijęs su platinai atsparia liga. Taigi, negalima atmesti neigiamo poveikio BIT kituose pogrupiuose, įskaitant platinai jautria liga sergančias pacientes, galimybės.

BIT sumažėjimo taip pat nebuvo galima išsamiai paaiškinti, nes ILNT2 kreivės iš dalies sutampa, o mirties – dėl pagrindinės ligos, nepageidaujamų reiškinių ar kitų priežasčių – laikas nėra žinomas.

Be to, tyrime dalyvavusių platinai jautria liga sergančių pacienčių pogrupis nevysiškai atitiko patvirtintą „gydymo“ indikaciją (platinai jautriu vėžio sergančios pacientės, kurios netoleruoja tolesnės platinos terapijos), nes daliai tyrime dalyvavusių pacienčių buvo taikoma platinos terapija – arba kaip kontrolinis, arba kaip tolesnis gydymo būdas. Tai, kad paskesniame etape platinos terapija buvo taikoma visuose jautrumo platinai pogrupiuose, apsunkino su BIT susijusių šio tyrimo rezultatų vertinimą. Svarbu tai, kad procedūros metu pateikti papildomi duomenys neišsklaidė susirūpinimo dėl to, kad BIT sumažėjimas gali būti aktualus ir taikant gydymą Rubraca pagal patvirtintą „gydymo“ indikaciją.

Kalbant apie saugumo aspektus pažymėtina, kad vis dar yra neaiškumų dėl mirties dėl ligos progresavimo, nepageidaujamų reiškinių ar kitų priežasčių laiko. Todėl neaišku, kiek nepageidaujami reiškiniai arba susiję aspektai (pvz., gydymo nutraukimas, vaisto vartojimo pertraukos) prisidėjo prie nustatyto BIT sumažėjimo.

Apskritai, vis dar neaišku, ar BIT sumažėjimą lemia su saugumu susijusi problema, veiksmingumo stoka ar abu šie aspektai. Taigi, neišspręsti pagrindiniai nerimą keliantys klausimai dėl galimo neigiamo rukaparibo poveikio BIT, palyginti su chemoterapija konkrečioje pacienčių populiacijoje, kurią apima „gydymo“ indikacija. Todėl pagal šią indikaciją vartojamo Rubraca naudos ir rizikos santykio nebegalima laikyti teigiamu.

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Rubraca indikacija turėtų apribota, numatant galimybę vartoti šį vaistą taikant tik palaikomąjį gydymą, kaip monoterapiją jį skiriant suaugusioms pacientėms, sergančioms platinai jautriu, recidyvavusiu, didelio laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms pasireiškia (visiškas arba dalinis) atsakas į chemoterapiją platinos preparatais, ir kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti šio vaistinio preparato informacinius dokumentus.

CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Rubraca (rukaparibo);
- CHMP peržiūrėjo visus registruotojo komitetui pateiktus tyrimo CO-338-043 (ARIEL4; rukaparibo poveikis buvo lyginamas su chemoterapijos poveikiu, gydant recidyvavusį kiaušidžių vėžį) duomenis, įskaitant galutinės bendros išgyvenimo trukmės (BIT) analizės rezultatus;
- CHMP laikėsi nuomonės, jog gali būti, kad atliekant tyrimą ARIEL4 rukaparibo grupėje nustatyta mažesnė BIT, palyginti su grupe, kurioje buvo taikoma chemoterapija, yra aktuali taikant šio vaisto monoterapiją suaugusioms pacientėms, sergančioms platinai jautriu, recidyvavusiu arba progresuojančiu, su BRCA geno (germinalinėmis ir (arba) somatinėmis) mutacijomis susijusiu, didelio laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms anksčiau du arba daugiau kartų buvo taikyta chemoterapija platinos preparatais ir kurios netoleruoja tolesnės chemoterapijos platinos preparatais (pagal „gydymo“ indikaciją);
- vis dar neaišku, ar BIT sumažėjimą lėmė veiksmingumo stoka, su saugumu susijusi problema ar abu šie aspektai;
- kadangi „gydymo“ indikacija buvo patvirtinta nustačius sąlygą, kad rukaparibo veiksmingumas ir saugumas turi būti patvirtinti atliekant tyrimą CO-338-043 (ARIEL4), ir jokiais kitais turimais duomenimis nepavyko išsklaidyti minėtų abejonių, CHMP priėjo prie išvados, kad pagal šią indikaciją vartojamo Rubraca (rukaparibo) nauda nėra didesnė už jo keliamą riziką;
- atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas priėjo prie išvados, kad pagal „gydymo“ indikaciją vartojamo Rubraca (rukaparibo) naudos ir rizikos santykis yra neigiamas. Todėl šis vaistinis preparatas turėtų būti skiriamas tik kaip monoterapija taikant palaikomąjį gydymą suaugusioms pacientėms, sergančioms platinai jautriu, recidyvavusiu, didelio laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminiu pilvaplėvės vėžiu, kurioms pasireiškia (visiškas arba dalinis) atsakas į chemoterapiją platinos preparatais.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Rubraca (rukaparibo) registracijos pažymėjimo sąlygas, tačiau turi būti padaryti atitinkami preparato informacinių dokumentų pakeitimai.