

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Rubraca (rukaparibs) ir reģistrētas kopš 2018. gada un ir indicētas:

- kā monoterapija tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir pret platīnu jutīgs, recidivējošs vai progresējošs krūts vēža gēns (BRCA), kas ir mutēts (dzimumšūnu un/vai somatisks), augstas pakāpes epiteliāls olnīcu, olvadu vai primārs peritoneāls vēzis, kuri ir ārstēti ar divām vai vairākām platīnu saturošas ķīmijterapijas līnijām un kuri nav spējīgi panest turpmāku platīnu saturošu ķīmijterapiju ("trešās līnijas vai vairāk terapijas" vai "terapijas" indikācija);
- kā monoterapiju uzturošai terapijai pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu pret platīnu jutīgu augstas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuri ir reaģējuši (pilnīgi vai daļēji) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju ("uzturošas" indikācijas).

Rubraca pirmo reizi tika izsniegta reģistrācijas apliecība ar nosacījumiem "ārstēšanas" indikācijā, pamatojoties uz kopējās atbildes reakcijas rādītāju (ORR) no divu 2. fāzes vienas grupas pētījumu apvienotās populācijas, proti, pētījuma CO-338-010 un pētījuma CO-338-017. Šajā reģistrācijas apliecībā ar nosacījumiem tika apstiprināta rukapariba efektivitāte un drošums pētījumā CO-338-043 (ARIEL4): 3. fāzes, daudzcentru, atklātā, randomizētā (2:1) pētījumā par rukapariba 600 mg BID salīdzinājumā ar ķīmijterapiju pacientiem ar recidivējošu, BRCA mutantu, augstas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuri iepriekš saņēma divus vai vairākus ķīmijterapijas kursus. Šis pētījums ir norādīts kā īpašs pienākums Rubraca zāļu informācijas II pielikumā.

Lai novērtētu pētījuma CO-338-043 (ARIEL4) rezultātus, 2021. gada 27. augustā EMA tika iesniegts II tipa izmaiņu pieteikums (EMA/H/C/004272/II/0029). Šis procedūras novērtēšanas laikā, lai gan galīgajā analizē tika novērota atšķirība starp dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), ko novērtēja pētnieks (invPFS), kopējās dzīvildzes (OS) starpposma analīze, kas tika veikta 51 % datu brieduma, tomēr uzrādīja kaitējumu OS pacientiem, kuri tika ārstēti ar rukaparibu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma ķīmijterapiju.

Ņemot vērā iepriekš minēto, 2022. gada 22. aprīlī Eiropas Komisija (EK) uzsāka pārskatīšanu saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un lūdza CHMP novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz ieguvumu un riska attiecību apstiprinātajā "trešās līnijas vai vairāk terapijas" indikācijā un sniegt ieteikumu par to, vai attiecīgā(-ās) reģistrācijas apliecība(-as) ir jā saglabā vai jāgroza. Turklāt EK lūdza EMA sniegt atzinumu par to, vai sabiedrības veselības aizsardzības nolūkā bija nepieciešami pagaidu pasākumi. Jāatzīmē, ka šajā pārskatā nav iekļauta uzturošā indikācija, jo tās apstiprināšana tika pamatota ar datiem no randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta 3. fāzes pētījuma (ARIEL3). Sākotnējā "uzturēšanas" indikācijas novērtējumā bija pieejami ierobežoti starpposma OS dati, bet tika uzskatīts, ka nelabvēlīga ietekme uz OS ir maz ticama. Nesen ir kļuvuši pieejami pilnīgāki dati par OS uzturēšanas apstākļos, un tie nerada bažas par iespējamu kaitīgu ietekmi uz OS.

Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, CHMP 2022. gada aprīļa plenārsēdē komiteja piekrita pagaidu pasākumam, ka nav jāuzsāk jauna ārstēšana ar Rubraca pieaugušām pacientēm ar pret platīnu jutīgu, recidivējošu vai progresējošu BRCA mutējušu (dzimumšūnu un/vai somatisku), augstas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuras ir ārstētas ar divām vai vairākām iepriekšējām platīnu saturošas ķīmijterapijas līnijām un kuras vairs nespēj panest turpmāku platīnu saturošu ķīmijterapiju. CHMP arī vienojās par tiešu paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (DHPC), lai informētu veselības aprūpes speciālistus par šo pagaidu ierobežojumu, kā arī par saziņas plānu.

Pārvērtēšanas procedūras ietvaros *CHMP* izskatīja visus RAĪ iesniegtos pieejamos datus, tostarp jaunus datus, kas iegūti, veicot OS datu galīgo analīzi ar 2022. gada 10. Aprīļa 70 % dzīvildzi, otro gadījumu bez slimības progresēšanas (PFS2), kā arī datus par drošumu.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Labvēlīgā ietekme

Pētījumā ARIEL4 tika ziņots par statistiski nozīmīgu invPFS pieaugumu, kas bija primārais mērķa kritērijs, rukaparība terapijas grupā salīdzinājumā ar ķīmijterapiju, kuras ziņotā mediānā invPFS 7,4 mēneši rukaparība grupā salīdzinājumā ar 5,7 mēnešiem ķīmijterapijas grupā (riska attiecība (RA) 0,665 [95 % TI 0,516–0,858]; $p=0,0017$). Arī sekundāro mērķa kritēriju, piemēram, vispārējās atbildes reakcijas rādītāja (ORR) un atbildes reakcijas ilguma (DOR), rezultāti rukaparība gadījumā bija skaitliski augstāki, bet statistiski nenozīmīgi.

Nelabvēlīga iedarbība

Terapijai paredzēto pacientu (ITT) populācijā OS mediāna bija 19,4 mēneši rukaparība grupā salīdzinājumā ar 25,4 mēnešiem ķīmijterapijas grupā, kā rezultātā RA bija 1,31 [95 % TI: 1,00, 1,73]; $p=0,0507$).

Novēroto kaitīgo ietekmi uz OS nosaka rezultāti no platīna rezistentās apakšgrupas, kurā tika novēroti vissliktākie rezultāti (RA 1,51; [95 % TI: 1,05, 2,17]; $p=0,0251$), kas veido 51 % no pacientu populācijas. OS riska attiecība pārējās pilnībā pret platīnu jutīgās un daļēji pret platīnu jutīgās apakšgrupās bija 1,24 [95 % TI: 0,62, 2,50] ($p=0,5405$) un 0,97 [95 % TI: attiecīgi 0,58, 1,62] ($p=0,9129$), ko neuzskata par pietiekamu.

Attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas pēc turpmākās ārstēšanas līnijas (PFS2) visās populācijās netika novērota atšķirība starp rukaparību un ķīmijterapijas grupām.

Attiecībā uz drošumu rukaparība terapija bija saistīta ar smagākām blakusparādībām (NBP), salīdzinot ar ķīmijterapiju, piemēram, 3. pakāpes vai augstākām blakusparādībām (BP), nopietnām blakusparādībām (BP), nopietnām blakusparādībām (BP), kuru dēļ iestājās nāve, un BP, kuru dēļ tika pārtraukta pētījuma zāļu lietošana vai samazināta pētījuma zāļu deva, salīdzinot ar ķīmijterapijas kontroles grupu.

Visbiežākās BP rukaparība grupā bija kombinētā anēmija/pazemināts hemoglobīna līmenis, nelabums, kombinētā astēnija/nogurums/letarģija, paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT)/aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis un vemšana. Rukaparība grupā visbiežākās 3. pakāpes vai augstākas pakāpes ar ārstēšanu saistītas blakusparādības (TEAE) bija kombinēta anēmija/pazemināts hemoglobīna līmenis un kombinēts neitropēnija/samazināts absolūtais neitrofilu skaits. Rukaparība grupas nevēlamās blakusparādības galvenokārt bija saistītas ar anēmijas/samazināta hemoglobīna izraisīto mielosupresiju. Rukaparība grupā biežāk novēroja zarnu obstrukciju un nāvi, salīdzinot ar ķīmijterapijas grupu, un to dēļ visbiežāk tika pārtraukta pētījuma zāļu lietošana ar rukaparība terapiju. Vairāki iebildumi bija saistīti arī ar nāves gadījumu laiku slimības progresēšanas, nevēlamo blakusparādību vai citu iemeslu dēļ, ko RAĪ procedūras laikā nevarēja mazināt.

Ieguvumu un riska novērtējums un diskusija

Pētījuma ARIEL4 rezultāti bija paredzēti, lai apstiprinātu rukaparība efektivitāti (un drošumu), par ko liecina divu vienas grupas pētījumu (pētījuma CO 338 010 un pētījuma CO 338 017) apvienotās analīzes, kurās tika atbalstīta Rubraca (rukaparība) sākotnējā reģistrācija ar nosacījumiem "ārstēšanas" indikācijā.

Lai gan pētījumā tika ziņots par statistiski nozīmīgu pieaugumu attiecībā uz invPFS, pētījuma starpposma un galīgajās datu analīzēs tika novērota rukaparība kaitīga ietekme uz OS, salīdzinot ar ķīmijterapijas kontroli.

Pētījuma pacientu, kuri bija jutīgi pret platīnu, apakšgrupa, jo īpaši to, kuri bija daļēji jutīgi, bija visatbilstošākā populācija, kurai bija jāapstiprina rukaparība ieguvumu un riska attiecība apstiprinātajā "ārstēšanas" indikācijā. Tomēr, lai gan ir ierobežojumi izgūt no pētījuma galīgos secinājumus no apakšgrupu datiem par pret platīnu jutīgām populācijām, OS rezultāti netika uzskatīti par pārliecinošiem, kā paskaidrots iepriekš.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apgalvoja, ka šie konstatējumi bija rezultāts, kas tika panākts, pacientiem pārejot no kontroles grupas uz rukaparību pēc slimības progresēšanas, kas bija atļauta visiem pacientiem neatkarīgi no to jutības pret platīnu statusa. Šajā kontekstā reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza vairāku jutīguma analīžu rezultātus. Tomēr, neskatoties uz to, ka dažās no šīm analīzēm netika novēroti negatīvi OS rezultāti, joprojām saglabājas bažas par minētajās analīzēs izmantotajām metodēm, kas balstījās uz stingriem pieņēmumiem un kas neļāva izslēgt kaitīgu ietekmi uz OS.

Turklāt nav pieejami pārliecinoši pierādījumi, kas pamatotu, ka var īpaši uzskatīt, ka kaitējošā ietekme uz OS ir saistīta ar pret platīnu rezistentu slimību. Līdz ar to nav iespējams izslēgt kaitīgu iedarbību citās apakšgrupās, ieskaitot pacientus, kuri ir jutīgi pret platīnu.

Tāpat nevarēja pilnībā izskaidrot OS nodarīto kaitējumu, jo PFS2 līknes pārklājas un nāves gadījumu laiks vai nu pamatslimības, vai blakusparādību dēļ, vai citu iemeslu dēļ nav zināms.

Turklāt pētījumā iekļautā apakšgrupa, kurā bija iekļauti pacienti ar pret platīna preparātiem jutīgu slimību, nebija identiska apstiprinātajai ārstēšanas indikācijai (pret platīna preparātiem jutīgi pacienti, kuri nepanes turpmāku platīnu saturošu terapiju), jo daļa no pētījumā iekļautajiem pacientiem saņēma platīna terapiju vai nu kā kontroles terapiju, vai arī turpmāku terapiju. Tas apgrūtināja pētījuma OS rezultātu interpretāciju ar vēlāku platīna terapiju visās platīna jutības apakšgrupās. Svarīgi, ka procedūras laikā sniegtie papildu dati nemazināja bažas, ka OS samazinājums varētu būt piemērojams arī "ārstēšanas" indikācijai, kas apstiprināta Rubraca.

Attiecībā uz drošuma aspektiem pastāv neskaidrības par laiku, kad notiek nāves gadījumi slimības progresēšanas, nevēlamo blakusparādību vai citu iemeslu dēļ. Līdz ar to nav skaidrs, cik lielā mērā novērotās OS problēmas un ar tām saistītie aspekti (piemēram, pārtraukšana, ārstēšanas pārtraukšana) ir veicinājuši novēroto OS kaitējumu.

Kopumā joprojām nav skaidrs, vai OS kaitējumu izraisa drošuma problēma, efektivitātes trūkums vai abu kombinācija. Tādējādi joprojām pastāv būtiskas bažas par rukaparību iespējamo kaitīgo ietekmi uz OS, salīdzinot ar ķīmijterapiju konkrētā pacientu populācijā, uz kuru attiecas ārstēšanas indikācija. Tāpēc Rubraca ieguvumu un riska attiecību šajā indikācijā vairs nevar uzskatīt par labvēlīgu.

Tāpēc *CHMP* uzskata, ka Rubraca indikācija ir jāierobežo līdz uzturošai terapijai, lietojot tās monoterapijā pieaugušām pacientēm ar pret platīnu jutīgu recidivējošu augstas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuras nereaģē (pilnīgi vai daļēji) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju, un zāļu informācija ir attiecīgi jāgroza.

CHMP atzinums

Tā kā:

- *CHMP* apsvēra Rubraca (rukaparība) procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu.

- *CHMP* pārskatīja visus datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks bija iesniedzis Komitejai no pētījuma CO-338-043 (ARIEL4; salīdzinot rukaparību ar ķīmijterapiju recidivējoša olnīcu vēža ārstēšanai), tostarp kopējās dzīvildzes galīgās analīzes (OS) rezultātus.
- *CHMP* uzskatīja, ka ir iespējams, ka pētījumā ARIEL4 novērotais OS kaitējums rukaparība grupā salīdzinājumā ar ķīmijterapijas saņēmēju grupu ir nozīmīgs monoterapijas veidā pieaugušiem pacientiem ar pret platīnu jutīgu, recidivējošu vai progresējošu BRCA mutējušu (dzimumšūnu un/vai somatisku), augstas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuri ārstēti ar divām vai vairākām iepriekšējām platīnu saturošas ķīmijterapijas līnijām un kuri nespēj panest turpmāku platīnu saturošu ķīmijterapiju ("ārstēšanas" indikācija).
- Joprojām nav skaidrs, vai OS radītā kaitējuma cēlonis ir efektivitātes trūkums, drošuma problēma vai abu šo faktoru kombinācija.
- Tā kā ārstēšanas indikācija bija atkarīga no rukaparība efektivitātes un drošuma apstiprināšanas pētījumā CO-338-043 (ARIEL4) un nebija pieejami citi dati, kas varētu mazināt šīs bažas, *CHMP* secināja, ka Rubraca (rukaparība) ieguvums šajā indikācijā nepārsniedz šo zāļu radīto risku.
- Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja secināja, ka Rubraca (rukaparība) ieguvumu un riska attiecība ārstēšanas indikācijā ir negatīva. Tāpēc šīs zāles drīkst lietot tikai kā monoterapiju uzturošai terapijai pieaugušām pacientēm ar pret platīnu jutīgu recidivējušu augstas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuras ir reaģējušas (pilnīgi vai daļēji) uz platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas Rubraca (rukaparība) reģistrācijas apliecības nosacījumos, veicot izmaiņas zāļu informācijā.