

**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Liek Rubraca (rukaparib) je povolený od roku 2018 a je indikovaný:

- v monoterapii na liečbu dospelých pacientok s vysokým štádiom epiteliálneho karcinómu vaječníkov, karcinómu vajíčovodov alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, s relapsom alebo progresiou, s mutáciou génu karcinómu prsníka (BRCA) (germinatívnu a/alebo somatickou), ktoré boli liečené dvomi alebo viacerými predchádzajúcimi líniami chemoterapie na báze platiny a ktoré nie sú schopné tolerovať ďalšiu chemoterapiu na báze platiny (indikácia „liečba 3. línie alebo ďalšia liečba“ alebo „liečba“),
- v monoterapii na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s relabujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom vajíčovodov alebo primárnym peritoneálnym karcinómom vo vysokom štádiu citlivým na platínu, ktoré dosiahli odpoveď (úplnú alebo čiastočnú) na chemoterapiu na báze platiny (indikácia „udržiavacia liečba“).

Lieku Rubraca bolo najprv udelené povolenie na uvedenie na trh s podmienkou (CMA) v indikácii „liečba“ na základe údajov o celkovej miere odpovede (ORR) zo súhrnnej populácie z dvoch štúdií 2. fázy s jedným ramenom, konkrétne štúdie CO-338-010 a štúdie CO-338-017. Toto povolenie CMA podliehalo potvrdeniu účinnosti a bezpečnosti rukaparibu v štúdií CO-338-043 (ARIEL4): multicentrickej, otvorenej, randomizovanej (2:1) štúdií 3. fázy s rukaparibom 600 mg dvakrát denne v porovnaní s chemoterapiou u pacientok s relabujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom vajíčovodov alebo primárnym peritoneálnym karcinómom vo vysokom štádiu s mutáciou BRCA, ktoré dostali dve alebo viac predchádzajúcich línii chemoterapie. Táto štúdia je uvedená ako osobitná povinnosť v prílohe II k informáciám o lieku Rubraca.

Dňa 27. augusta 2021 bola agentúre EMA predložená žiadosť o zmenu typu II (EMA/H/C/004272/II/0029) na vyhodnotenie výsledkov štúdie CO-338-043 (ARIEL4). Hoci bol v konečnej analýze pozorovaný rozdiel v prežití bez progresie (PFS), ktoré hodnotil skúšajúci (invPFS), v prospech rukaparibu, pri hodnotení v rámci postupu však z predbežnej analýzy celkového prežitia (OS) vykonanej pri 51 % tzv. zrelosti údajov vyplynulo zhoršenie OS u pacientok liečených rukaparibom v porovnaní s pacientkami, ktoré dostávali chemoterapiu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti Európska komisia 22. apríla 2022 iniciovala postúpenie veci podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených obáv na pomer prínosu a rizika v schválenej indikácii „liečby tretej línie alebo ďalšej liečby“ a aby vydal odporúčanie, či sa má príslušné povolenie (povolenia) na uvedenie na trh zachovať alebo zmeniť. Európska komisia okrem toho požiadala agentúru EMA, aby vydala stanovisko, či sú na ochranu verejného zdravia potrebné dočasné opatrenia. Pripomíname, že indikácia „udržiavacia liečba“ nie je súčasťou tohto preskúmania, keďže jej schválenie bolo založené na údajoch z randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie 3. fázy (ARIEL3). Počas počiatočného posúdenia indikácie „udržiavacia liečba“ boli k dispozícii obmedzené predbežné údaje o OS, ale zhoršujúci účinok na OS sa považoval za nepravdepodobný. Aktuálne sú dostupné zrelšie údaje o OS v podmienkach udržiavacej liečby, ktoré nevyvolávajú obavy týkajúce sa potenciálneho zhoršujúceho účinku na OS.

Na plenárnom zasadnutí výboru CHMP, ktoré sa konalo v apríli 2022, výbor na základe dostupných údajov schválil ako dočasné opatrenie nezačínať novú liečbu liekom Rubraca u dospelých pacientok s vysokým štádiom epiteliálneho karcinómu vaječníkov, karcinómu vajíčovodov alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, s relapsom alebo progresiou, s mutáciou génu BRCA (germinatívnu a/alebo somatickou), ktoré boli liečené dvomi alebo viacerými predchádzajúcimi líniami chemoterapie na báze platiny a ktoré nie sú schopné tolerovať ďalšiu chemoterapiu na báze

platiny. Výbor CHMP tiež schválil priamu komunikáciu so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC) s cieľom oznámiť toto dočasné obmedzenie zdravotníckym pracovníkom spolu s plánom komunikácie.

V rámci konania o postúpenej veci výbor CHMP zvážil všetky dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, vrátane nových údajov zo záverečnej analýzy údajov o OS s dátumom uzávierky 10. apríla 2022 pri 70 % zrelosti, druhej udalosti prežitia bez progresie (PFS2) spolu s údajmi o bezpečnosti.

## **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia**

### Priaznivé účinky

V štúdií ARIEL4 bol v skupine liečenej rukaparibom hlásený štatisticky významný zisk z hľadiska primárneho parametra invPFS v porovnaní s chemoterapiou s hláseným mediánom invPFS 7,4 mesiaca v skupine liečenej rukaparibom oproti 5,7 mesiaca v skupine liečenej chemoterapiou [pomer rizika (HR) 0,665 [95 % IS; 0,516 – 0,858];  $p = 0,0017$ ]. Výsledky sekundárnych parametrov, ako sú celková miera odpovede (ORR) a trvanie odpovede (DOR), boli tiež numericky vyššie v prípade rukaparibu, ale neboli štatisticky významné.

### Nepriaznivé účinky

V populácii so zámerom liečiť (ITT) bol medián OS 19,4 mesiaca v skupine s rukaparibom oproti 25,4 mesiaca v skupine s chemoterapiou, čo viedlo k HR 1,31 [95 % IS: 1,00; 1,73] ( $p < 0,0507$ ).

Pozorovaný zhoršujúci účinok na OS vyvolávajú najmä výsledky v podskupine rezistentnej na platínu, v ktorej boli pozorované najhoršie výsledky (HR 1,51; [95 % IS: 1,05; 2,17];  $p = 0,0251$ ) a ktorá predstavuje 51 % populácie pacientok. HR pre OS v ostatných podskupinách pacientok úplne citlivých na platínu a čiastočne citlivých na platínu bol 1,24 [95 % IS: 0,62; 2,50] ( $p = 0,5405$ ) a 0,97 [95 % IS: 0,58; 1,62] ( $p = 0,9129$ ), v uvedenom poradí, čo sa nepovažuje za uspokojivé.

Pokiaľ ide o prežitie bez progresie pri následnej línii liečby (PFS2) vo všetkých populáciách, medzi skupinami s rukaparibom a s chemoterapiou nebol zaznamenaný žiadny rozdiel.

Z hľadiska bezpečnosti sa liečba rukaparibom spájala s väčším počtom závažných nežiaducich udalostí (SAE) v porovnaní s chemoterapiou, napríklad nežiaducich udalostí (AE) 3. alebo vyššieho stupňa, AE vedúcich k smrti a AE vedúcich k prerušeniu podávania skúšaného lieku alebo zníženiu dávky skúšaného lieku v porovnaní s kontrolnou skupinou s chemoterapiou.

Najčastejšie AE v skupine liečenej rukaparibom boli anémia/znížená hladina hemoglobínu spolu, nauzea, asténia/únava/letargia spolu, zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT)/aspartátaminotransferázy (AST) spolu a vracanie. Najčastejšie nežiaduce udalosti 3. alebo vyššieho stupňa, ktoré sa vyskytli pri liečbe (TEAE), v skupine liečenej rukaparibom boli anémia/znížená hladina hemoglobínu spolu a neutropénia/znížený celkový počet neutrofilov spolu. SAE v skupine liečenej rukaparibom boli väčšinou spôsobené myelosupresiou v dôsledku anémie/zníženej hladiny hemoglobínu. Črevná obštrukcia a smrť boli častejšie zaznamenané v skupine liečenej rukaparibom než v skupine, ktorá dostávala chemoterapiu, a najčastejšie viedli k vysadeniu skúšaného lieku pri liečbe rukaparibom. Niekoľko obáv sa týkalo aj načasovania úmrtí v dôsledku progresie ochorenia, AE alebo iných príčin, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh nemohol počas postupu zmierniť.

### Posúdenie prínosu a rizika a diskusia

Predpokladalo sa, že výsledky štúdie ARIEL4 potvrdia účinnosť (a bezpečnosť) rukaparibu preukázanú v súhrnnej analýzach dvoch skúšaní s jedným ramenom (štúdia CO 338 010 a štúdia CO 338 017), ktorá podporila pôvodné podmienkové povolenie lieku Rubraca (rukaparib) v indikácii „liečby“.

Napriek štatisticky významnému zisku, pokiaľ ide o invPFS hlásené v štúdiu, v predbežnej a konečnej analýze údajov štúdie bol zaznamenaný zhoršujúci účinok rukaparibu na OS v porovnaní s kontrolnou skupinou s chemoterapiou.

Podskupina pacientok citlivých na platínu v štúdiu, najmä čiastočne citlivých pacientok, predstavovala najvýznamnejšiu populáciu na potvrdenie pomeru prínosu a rizika rukaparibu v schválenej indikácii „liečby“. Napriek obmedzeniam pri vyvodzovaní definitívnych záverov z údajov o podskupinách v populáciách citlivých na platínu však výsledky týkajúce sa OS neboli považované za uspokojivé, ako je vysvetlené vyššie.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tvrdil, že tieto zistenia boli výsledkom prevedenia pacientok z kontrolnej skupiny do skupiny s rukaparibom po progresii ochorenia, čo bolo povolené u všetkých pacientok bez ohľadu na stav citlivosti na platínu. V tejto súvislosti držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil výsledky z niekoľkých analýz citlivosti. Napriek nenegatívnym výsledkom OS zaznamenaným v niektorých z týchto analýz však pretrvávajú obavy, pokiaľ ide o metódy použité v uvedených analýzach, ktoré vychádzali zo silných predpokladov a ktoré neumožnili vylúčiť zhoršujúci účinok na OS.

Okrem toho nie sú k dispozícii presvedčivé dôkazy na podporu toho, že zhoršujúci účinok na OS by sa mohol špecificky považovať za súvisiaci s ochorením rezistentným voči platíne. Preto nie je možné vylúčiť zhoršujúci účinok v iných podskupinách vrátane pacientok citlivých na platínu.

Zhoršenie OS tiež nebolo možné úplne vysvetliť, pretože krivky PFS2 sa prekrývajú a načasovanie úmrtí, buď v dôsledku základného ochorenia, nežiaducich udalostí alebo iných príčin, nie je známe.

Navyše podskupina pacientok v štúdiu s ochorením citlivým na platínu, ktoré boli zahrnuté do štúdie, nebola totožná so schválenou indikáciou „liečby“ (pacientky citlivé na platínu, ktoré nie sú schopné tolerovať ďalšiu liečbu na báze platíny), keďže časť pacientok v štúdiu dostávala liečbu platínou buď ako kontrolnú alebo následnú liečbu. To bránilo interpretácii výsledkov týkajúcich sa OS v štúdiu pri následnej liečbe platínou vo všetkých podskupinách citlivých na platínu. Dôležité je, že ďalšie údaje predložené počas postupu nezmiernili obavu, že zhoršenie OS sa môže vzťahovať aj na indikáciu „liečby“ schválenú pre liek Rubraca.

Pokiaľ ide o bezpečnostné aspekty, stále pretrvávajú nejasnosti v súvislosti s načasovaním úmrtí v dôsledku progresie, AE alebo iných príčin. Preto nie je jasné, do akej miery AE alebo súvisiace aspekty (napr. vysadenie liečby, prerušenie liečby) prispeli k pozorovanému zhoršeniu OS.

Celkovo nie je jasné, či je zhoršenie OS spôsobené záležitosťou týkajúcou sa bezpečnosti, nedostatočnou účinnosťou alebo kombináciou oboch. Preto pretrvávajú závažné obavy týkajúce sa potenciálneho zhoršujúceho účinku rukaparibu na OS v porovnaní s chemoterapiou v špecifickej populácii pacientok, na ktoré sa vzťahuje indikácia „liečby“. Pomer prínosu a rizika lieku Rubraca v tejto indikácii sa preto už nemôže považovať za priaznivý.

Výbor CHMP preto dospel k názoru, že indikácia lieku Rubraca sa má obmedziť na udržiavaciu liečbu v monoterapii u dospelých pacientok s vysokým stupňom epiteliálneho karcinómu vaječníkov, karcinómu vajčkovodov alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, ktoré dosiahli odpoveď (úplnú alebo čiastočnú) na chemoterapiu na báze platíny, a že informácie o lieku sa majú zodpovedajúcim spôsobom zmeniť.

## Stanovisko výboru CHMP

Kedže

- výbor CHMP vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Rubraca (rukaparib),
- výbor CHMP preskúmal všetky údaje, ktoré držiteľ povolenia na uvedenie na trh poskytol výboru zo štúdie CO-338-043 (ARIEL4; porovnanie rukaparibu s chemoterapiou pri liečbe relabujúceho karcinómu vaječníkov), vrátane výsledkov konečnej analýzy celkového prežitia (OS),
- výbor CHMP usúdil, že je možné, že zhoršenie OS v skupine liečenej rukaparibom v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala chemoterapiu, pozorované v štúdiu ARIEL4, je relevantné pre monoterapeutickú liečbu dospelých pacientok s vysokým štádiom epiteliálneho karcinómu vaječníkov, karcinómu vajíčkovodov alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, s relapsom alebo progresiou, s mutáciou génu BRCA (germinatívnou a/alebo somatickou), ktoré boli liečené dvomi alebo viacerými predchádzajúcimi líniami chemoterapie na báze platiny a ktoré nie sú schopné tolerovať ďalšiu chemoterapiu na báze platiny (indikácia „liečba“),
- stále nie je jasné, či je zhoršenie OS spôsobené nedostatočnou účinnosťou, záležitosťou týkajúcou sa bezpečnosti alebo kombináciou oboch,
- keďže indikácia liečby bola podmienená potvrdením účinnosti a bezpečnosti rukaparibu v štúdiu CO-338-043 (ARIEL4) a žiadne iné dostupné údaje nemôžu zmierniť tieto obavy, výbor CHMP dospel k záveru, že prínos lieku Rubraca (rukaparib) v tejto indikácii neprevyšuje jeho riziká.
- Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Rubraca (rukaparib) v indikácii liečby je negatívny. Tento liek sa má preto používať len v monoterapii na udržiavaciu liečbu dospelých pacientok s relabujúcim epiteliálnym karcinómom vaječníkov, karcinómom vajíčkovodov alebo primárnym peritoneálnym karcinómom citlivým na platínu, ktoré dosiahli odpoveď (úplnú alebo čiastočnú) na chemoterapiu na báze platiny.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolenia na uvedenie lieku Rubraca (rukaparib) na trh, pod podmienkou uvedenia zmien v informáciách o lieku.