

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Lijek Rubraca (rukaparib) odobren je od 2018. i indiciran je:

- kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnica s relapsnim ili progresivnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, visokog gradusa i s BRCA mutacijom (germinativnom i/ili somatskom), koje su liječene s dvije ili više prethodnih linija kemoterapije na bazi platine i koje ne podnose daljnju kemoterapiju na bazi platine („treća ili daljnja linija liječenja” ili indikacija „liječenja”)
- kao monoterapija za terapiju održavanja u odraslih bolesnica s relapsnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom koje su ostvarile odgovor (potpun ili djelomičan) na kemoterapiju na bazi platine („indikacija održavanja”).

Za lijek Rubraca prvo je izdano uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet u indikaciji „liječenja” na temelju podataka o ukupnoj stopi odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) iz objedinjene populacije iz dva ispitivanja faze 2 s jednom skupinom, odnosno ispitivanja CO-338-010 i ispitivanja CO-338-017. To uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet bilo je podložno potvrdi djelotvornosti i sigurnosti rukapariba u ispitivanju CO-338-043 (ARIEL4): multicentričnom, otvorenom i randomiziranom (2:1) ispitivanju faze 3 u kojem se uspoređivala primjena rukapariba od 600 mg dvaput dnevno i kemoterapija u bolesnica s relapsnim epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, visokog gradusa i s BRCA mutacijom, koje su primile dvije ili više prethodnih linija kemoterapije. To je ispitivanje navedeno kao posebna obveza u Prilogu II. informacijama o lijeku Rubraca.

Dana 27. kolovoza 2021. EMA-i je podnesen zahtjev za izmjenju tipa II (EMA/H/C/004272/II/0029) radi ocjene rezultata ispitivanja CO-338-043 (ARIEL4). Tijekom procjene tog postupka, iako je u konačnoj analizi uočena razlika u preživljenju bez progresije bolesti (PFS) koju je procijenio ispitivač (invPFS) u korist rukapariba, privremena analiza ukupnog preživljenja (engl. *interim analysis of overall survival*, OS) provedena uz zrelost podataka od 51 % ipak je pokazala pogoršanje OS-a u bolesnica liječenih rukaparibom u usporedbi s bolesnicama koje su primale kemoterapiju.

S obzirom na prethodno navedeno, Europska komisija (EK) pokrenula je 22. travnja 2022. postupak upućivanja u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 te je od CHMP-a zatražila da procijeni učinak prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika u odobrenoj indikaciji „treće ili daljnje linije liječenja” te iznese preporuke o tome treba li odgovarajuće odobrenje(a) za stavljanje lijeka u promet zadržati ili izmijeniti. Osim toga, Europska komisija zatražila je mišljenje od EMA-e o potrebi uvođenja privremenih mjera radi zaštite javnog zdravlja. Potrebno je napomenuti da indikacija „održavanja” nije obuhvaćena tim pregledom jer se njezino odobrenje temeljilo na podacima iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3 (ARIEL3). Tijekom početne procjene indikacije „održavanja” bili su dostupni ograničeni privremeni podatci o OS-u, ali štetni učinak na OS nije se smatrao vjerojatnim. Nedavno su postali dostupni noviji podatci o OS-u u uvjetima terapije održavanja koji ne izazivaju zabrinutost u pogledu mogućeg štetnog učinka na OS.

Na plenarnoj sjednici CHMP-a u travnju 2022., na temelju dostupnih podataka, Odbor se kao privremenu mjeru složio da ne bi trebalo započinjati novu terapiju lijekom Rubraca u odraslih bolesnica s relapsnim ili progresivnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, visokog gradusa i s BRCA mutacijom (germinativnom i/ili somatskom), koje su liječene s dvjema prethodnim linijama ili s više prethodnih linija kemoterapije na bazi platine i koje ne podnose daljnju kemoterapiju na bazi platine. CHMP se složio i u pogledu

izravnog pisma zdravstvenim radnicima (engl. *direct healthcare professional communication*, DHPC) kako bi obavijestio zdravstvene radnike o tom privremenom ograničenju, zajedno s komunikacijskim planom.

U okviru postupka upućivanja CHMP je razmotrio sve dostupne podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući nove podatke, primjenom konačne analize podataka o OS-u s krajnjim rokom 10. travnja 2022. i stupnjem zrelosti od 70 %, drugi događaj preživljenja bez progresije bolesti (PFS2) zajedno s podacima o sigurnosti.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Povoljni učinci

U ispitivanju ARIEL4 zabilježeno je statistički značajno povećanje u pogledu primarnog ishoda za preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (invPFS) u skupini koja je primala rukaparib u usporedbi s kemoterapijom, s prijavljenim medijanom invPFS-a od 7,4 mjeseca za skupinu koja je primala rukaparib u usporedbi s 5,7 mjeseci za skupinu koja je primala kemoterapiju (omjer hazarda (HR) 0,665 [95 % CI, 0,516–0,858]; $p=0,0017$). Rezultati za sekundarne ishode, kao što su ukupna stopa odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DOR), također su bili brojčano veći za rukaparib, ali nisu bili statistički značajni.

Nepovoljni učinci

U populaciji predviđenoj za liječenje (ITT) medijan OS-a iznosio je 19,4 mjeseca u skupini koja je primala rukaparib u usporedbi s 25,4 mjeseca u skupini koja je primala kemoterapiju, što je dovelo do HR-a od 1,31 [95 % CI: 1,00, 1,73] ($p=0,0507$).

Opaženi štetan učinak na OS potaknut je rezultatima u podskupini otpornoj na platinu u kojoj su opaženi najgori rezultati (HR 1,51; [95 % CI: 1,05, 2,17]; $p=0,0251$), što predstavlja 51 % populacije bolesnika. HR za OS u drugim podskupinama iznosio je 1,24 [95 % CI: 0,62, 2,50] ($p=0,5405$) za onu potpuno osjetljivu na platinu i 0,97 [95% CI: 0,58, 1,62] ($p=0,9129$) za onu djelomično osjetljivu na platinu, što se ne smatra ohrabrujućim.

Za preživljenje bez progresije bolesti na sljedećoj liniji liječenja (PFS2) u svim populacijama nije opažena razlika između skupine koja je primala rukaparib i kemoterapijske skupine.

U pogledu sigurnosti, liječenje rukaparibom bilo je povezano s ozbiljnijim štetnim događajima u usporedbi s kemoterapijom, kao što su štetni događaji 3. ili višeg stupnja, ozbiljni štetni događaji, štetni događaji koji su doveli do smrti te štetni događaji koji su doveli do prekida primjene lijeka ili smanjenja doze lijeka iz ispitivanja u usporedbi s kontrolnom skupinom koja je primala kemoterapiju.

Najčešći štetni događaji u skupini koja je primala rukaparib bili su kombinirana anemija/smanjeni hemoglobin, mučnina, kombinirana astenija/umor/letargija, kombinirana povišena alanin aminotransferaza (ALT)/aspartat aminotransferaza (AST) i povraćanje. Najčešći štetni događaji nastali tijekom liječenja 3. ili višeg stupnja (TEAE) u skupini koja je primala rukaparib bili su kombinirana anemija/smanjeni hemoglobin te kombinirana neutropenija/smanjeni apsolutni broj neutrofila. Ozbiljni štetni događaji u skupini koja je primala rukaparib uglavnom su bili uzrokovani mijelosupresijom zbog anemije/smanjenog hemoglobina. U skupini koja je primala rukaparib zabilježena je veća učestalost intestinalne opstrukcije i smrti u usporedbi sa skupinom koja je primala kemoterapiju, što je najčešće dovelo do prekida primjene lijeka u ispitivanju terapije rukaparibom. Nekoliko razloga za zabrinutost bilo je povezano i s vremenom smrti zbog progresije, štetnih događaja ili drugih uzroka koje nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije mogao ublažiti tijekom postupka.

Procjena koristi i rizika te rasprava

Očekivalo se da će rezultati ispitivanja ARIEL4 potvrditi djelotvornost (i sigurnost) rukapariba, što je dokazano objedinjenim analizama iz dvaju ispitivanja s jednom skupinom (ispitivanje CO 338 010 i ispitivanje CO 338 017) koje su potkrijepile početno uvjetno odobrenje lijeka Rubraca (rukaparib) u indikaciji „liječenja”.

Unatoč statistički značajnom povećanju u smislu invPFS-a prijavljenom u ispitivanju, tijekom privremene i konačne analize podataka iz ispitivanja uočen je štetan učinak rukapariba na OS u usporedbi s kontrolnom kemoterapijom.

Podskupina bolesnica osjetljivih na platinu u ispitivanju, posebno onih djelomično osjetljivih, predstavljala je najrelevantniju populaciju za potvrdu omjera koristi i rizika rukapariba u odobrenoj indikaciji „liječenja”. Međutim, i uz ograničenja u pogledu izvlačenja konačnih zaključaka iz ispitivanja iz podataka podskupina u populacijama osjetljivima na platinu, rezultati OS-a nisu se smatrali uvjerljivima, kako je prethodno objašnjeno.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet tvrdio je da su nalazi rezultat preklapanja bolesnica iz kontrolne skupine na rukaparib nakon progresije bolesti, što je bilo dopušteno za sve bolesnice bez obzira na njihov status osjetljivosti na platinu. U tom je kontekstu nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavio rezultate nekoliko analiza osjetljivosti. Međutim, unatoč tome što su u nekima od tih analiza opaženi rezultati OS-a koji nisu negativni, i dalje postoje razlozi za zabrinutost u pogledu metoda upotrijebljenih u tim analizama, koje su se temeljile na snažnim pretpostavkama i koje nisu omogućile isključivanje štetnog učinka na OS.

Nadalje, nisu dostupni uvjerljivi dokazi kojima bi se poduprlo da se štetni učinak na OS može posebno razmotriti u vezi s bolešću otpornom na platinu. Stoga nije moguće isključiti štetan učinak u drugim podskupinama koje uključuju bolesnice osjetljive na platinu.

Osim toga, pogoršanje OS-a ne može se u potpunosti objasniti kao preklapanje krivulja PFS2, a vrijeme smrti, bilo zbog temeljne bolesti, štetnih događaja ili drugih uzroka, nije poznato.

Nadalje, podskupina bolesnica s bolešću osjetljivom na platinu koja je uključena u ispitivanje nije bila identična odobrenoj indikaciji „liječenja” (bolesnice osjetljive na platinu koje ne mogu podnijeti daljnju terapiju na bazi platine) jer je dio bolesnica u ispitivanju primio terapiju platinom ili kao kontrolnu ili kao naknadnu terapiju. To je otežalo tumačenje rezultata OS-a u ispitivanju naknadnom terapijom platinom u svim podskupinama koje su osjetljive na platinu. Važno je napomenuti da dodatni podatci dostavljeni tijekom postupka nisu umanjili zabrinutost da bi pogoršanje OS-a moglo biti primjenjivo i za indikaciju „liječenja” odobrenu za lijek Rubraca.

Što se tiče sigurnosnih aspekata, i dalje postoje nesigurnosti u vezi s vremenom smrti zbog progresije, štetnih događaja ili drugih uzroka. Stoga nije jasno u kojoj su mjeri štetni događaji ili povezani aspekti (npr. prekidi primjene lijeka, prekidi liječenja) doprinijeli uočenom pogoršanju OS-a.

Sve u svemu, ostaje nejasno je li uzrok pogoršanja OS-a pitanje sigurnosti, nedostatak djelotvornosti ili kombinacija jednog i drugog. Dakle, i dalje postoje velika zabrinutost u pogledu mogućeg štetnog učinka rukapariba na OS u usporedbi s kemoterapijom u određenoj populaciji bolesnica obuhvaćenoj indikacijom „liječenja”. Stoga se omjer koristi i rizika lijeka Rubraca za tu indikaciju više ne može smatrati povoljnim.

Kao rezultat toga, CHMP smatra da indikacija lijeka Rubraca treba biti ograničena na terapiju održavanja kao monoterapiju u odraslih bolesnica s relapsnim, na platinu osjetljivim, epitelnim

rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom čija bolest (potpuno ili djelomično) reagira na kemoterapiju na bazi platine te da informacije o lijeku treba izmijeniti u skladu s time.

Mišljenje CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Rubraca (rukaparib).
- CHMP je pregledao sve podatke koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet stavio na raspolaganje Odboru iz ispitivanja CO-338-043 (ARIEL4; usporedba rukapariba i kemoterapije za liječenje relapsnog raka jajnika), uključujući rezultate konačne analize ukupnog preživljenja (OS).
- CHMP je smatrao da je moguće da je pogoršanje OS-a u skupini koja je primala rukaparib u odnosu na skupinu koja je primala kemoterapiju, opaženo u ispitivanju ARIEL4, relevantno za monoterapijsko liječenje odraslih bolesnica s relapsnim ili progresivnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, visokog gradusa i s BRCA mutacijom (germinativnom i/ili somatskom), koje su liječene s dvije ili više prethodnih linija kemoterapije na bazi platine i koje ne podnose daljnju kemoterapiju na bazi platine (indikacija „liječenja“).
- Ostaje nejasno je li uzrok pogoršanja OS-a nedostatak djelotvornosti, pitanje sigurnosti ili kombinacija jednog i drugog.
- Budući da je indikacija liječenja bila podložna potvrdi djelotvornosti i sigurnosti rukapariba u ispitivanju CO-338-043 (ARIEL4) te da nikakvi drugi dostupni podatci nisu mogli ublažiti te razloge za zabrinutost, CHMP je zaključio da korist od lijeka Rubraca (rukaparib) u toj indikaciji ne premašuje rizike.
- S obzirom na prethodno navedeno, Odbor je zaključio da je omjer koristi i rizika za lijek Rubraca (rukaparib) u indikaciji liječenja negativan. Stoga se ovaj lijek smije primjenjivati samo kao monoterapija za terapiju održavanja u odraslih bolesnica s relapsnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom čija je bolest (djelomično ili potpuno) reagirala na kemoterapiju na bazi platine.

Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Rubraca (rukaparib), podložno izmjenama informacija o lijeku.