

**Приложение IV**  
**Научни заключения**

## Научни заключения

На 27 август 2021 г. е подадено заявление за изменение от тип II за Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029), за да се представят резултати от многоцентрово, отворено, рандомизирано проучване фаза 3 CO-338-043 (ARIEL4), оценяващо ефикасността и безопасността на рукапариб (гисарагиб) спрямо химиотерапия за лечение на рецидивиращ овариален карцином. Това проучване е посочено като последното специфично задължение в Приложение II.

Въпреки че в окончателния анализ се наблюдава разлика в преживяемостта без прогресия (PFS) в полза на рукапариб, междинен анализ на общата преживяемост (OS), извършен при 51 % зрялост на данните, показва понижаване на OS.

На 22 април 2022 г. съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 Европейската комисия поиска от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск за Rubraca при одобреното показание за *„монотерапия за лечение на възрастни пациенти с чувствителен на платина, рецидивиращ или прогресиращ тумор, дължащ се на (герминативни и/или соматични) BRCA мутации, високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са лекувани с две или повече предходни линии на химиотерапия на основата на платина и които не могат да понесат по-нататъшна химиотерапия на основата на платина“* (наричано по-нататък показание за „3-а линия или допълнително лечение“, като се противопоставя на другото, одобрено като „поддържащо“ показание), и да издаде становище относно това дали разрешението за употреба трябва да бъде запазено или изменено.

В допълнение Европейската комисия поиска от Агенцията да предостави становище дали са необходими временни мерки за защита на общественото здраве.

Настоящото становище се отнася само за временните мерки, препоръчани от CHMP, въз основа на предварителните данни, налични към настоящия момент. Тези временни мерки не засягат резултатите от текущия преглед съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

## Цялостно обобщение на научната оценка

Въпреки че не са наблюдавани промени в профила на безопасност и е наблюдавана разлика в полза на рукапариб в окончателния анализ за първичната крайна точка на преживяемостта без прогресия от изследователя (invPFS) в проучване ARIEL4, констатациите от междинния анализ на OS, извършен при 51 % зрялост на данните, представляват сериозен проблем и могат да повлияят на съотношението полза/риск за Rubraca.

Същевременно тези данни за OS не се считат за приложими за „поддържащото“ показание, тъй като до момента отрицателното въздействие върху общата преживяемост е наблюдавано само при показание за „3-а линия или допълнително лечение“ и патофизиологичните характеристики на тези пациенти са значително различни в сравнение с пациентите, получаващи „поддържащо“ лечение. В допълнение, докато показанието за „3-а линия или допълнително лечение“ се основава на сборни данни от подгрупи от популацията от две фаза 2 открити клинични изпитвания, водещи до условно одобрение и одобрени специфични задължения, впоследствие одобреното „поддържащо“ показание се основава на данни от рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано фаза 3 проучване (ARIEL3), подкрепящо това показание. По време на първоначалната оценка на „поддържащото“ показание са били налични ограничени междинни данни за общата преживяемост, но е счтено, че няма вероятност за вредно въздействие върху OS. Напоследък станаха достъпни по-зрели данни за OS в условията на поддръжката (обобщени резултати за медиите от окончателния анализ на OS от проучването ARIEL3, подадени на

12 април 2022 г.), докато наличните данни за OS от ARIEL4 произтичат от междинен анализ с 51 % зрялост на данните. Окончателните данни за OS от проучването ARIEL4 още не са налични.

С оглед на констатациите, съобщени в проучването ARIEL4 (медиана на OS със 7,5 месеца по-малка за групата на рукапариб, вж. подробностите по-горе) и до приключване на цялостното преразглеждане на данните, като предпазна мярка CHMP счита, че не трябва да се започва ново лечение с Rubraca при възрастни пациенти с чувствителен на платина, рецидивиращ или прогресиращ тумор, дължащ се на (герминативни и/или соматични) BRCA мутации, високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са лекувани с две или повече предходни линии на химиотерапия на основата на платина и които не могат да понесат по-нататъшна химиотерапия на основата на платина.

Посочената по-горе временна мярка трябва да се отрази в информация за Rubraca и да се съобщи на медицинските специалисти чрез специално предназначено за целта писмо. Адекватността на тези временни мерки ще бъде преразгледана като част от текущата процедура съгласно член 20 от Директива 2001/83/ЕО.

За пациентите, които понастоящем получават лечение с Rubraca за показанието за „3-а линия или допълнително лечение“, всяко продължаване на лечението или промени в него трябва да се определят от пациентите и лекарите в клиничния контекст на индивидуалната ситуация, като се вземе предвид например продължителността на полученото лечение, очакваните ползи и поносимостта към лечението и съотношението полза/риск, като се има предвид наличната информация.

#### **Основания за становището на CHMP**

Като се има предвид, че:

- CHMP разглежда процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 и по-конкретно относно необходимостта от временни мерки в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Rubraca (гусарариб/ рукапариб) и като се вземат предвид основанията, посочени в член 116 от Директива 2001/83/ЕО.
- CHMP преразглежда данните, предоставени на комисията от проучване CO-338-043 (ARIEL4; сравняващо рукапариб с химиотерапия за лечение на рецидивирал рак на яйчниците), включително резултатите от междинния анализ на общата преживяемост (OS), извършен при 51 % зрялост на данните.
- CHMP счита, че намаляването на OS в групата с рукапариб спрямо групата, получаваща химиотерапия, наблюдавана при този междинен анализ на OS, поражда опасения относно съотношението полза/риск за рукапариб при показанието „3-а линия или допълнително лечение“.
- Поради това, докато е в ход и са налице зрели данни за OS, CHMP временно препоръчва като предпазна мярка, докато тече преразглеждането и има зрели данни за OS, да не се започва ново лечение на монотерапия с рукапариб при възрастни пациенти с чувствителен на платина, рецидивиращ или прогресиращ тумор, дължащ се на (герминативни и/или соматични) BRCA мутации, високостепенен епителен овариален карцином, карцином на фалопиевата тръба или първичен перитонеален рак, които са лекувани с две или повече предходни линии на химиотерапия на основата на платина и които не могат да понесат по-нататъшна химиотерапия на основата на платина.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Rubraca (гусарариб/ рукапариб) остава благоприятно при спазване на договорените временни изменения в

информацията за продукта. В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешение за употреба на Rubraca (гисарагіб/ рукапариб).

Настоящото становище не засяга окончателните заключения на текущата процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004.