

IV. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2021. augusztus 27-én a Rubraca-ra vonatkozóan II. típusú módosítást (EMA/H/C/004272/II/0029) kérelmeztek egy III. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált vizsgálat eredményeinek benyújtása céljából, amelyben a rukaparibnak a relapszáló petefészekrák kezelésében mutatott hatásosságát és biztonságosságát hasonlították össze kemoterápia hatásosságával és biztonságosságával (CO-338-043 (ARIEL4) vizsgálat). Ezt a vizsgálatot a II. melléklet az utolsó specifikus kötelezettségként sorolja fel.

Bár a végső elemzésben a progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében különbséget figyeltek meg a rukaparib javára, a teljes túlélés 51%-os adatérettséggel végzett időközi elemzése azonban a teljes túlélés csökkenését mutatta.

2022. április 22-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke alapján az Európai Bizottság felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Rubraca előny-kockázat profiljára a jóváhagyott „*platina-szenzitív recidiváló vagy progrediáló petefészekrák monoterápiás kezelésére (csírvonal és/vagy szomatikus) BRCA mutációt hordozó tumorokban, high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritoneum carcinomában szenvedő felnőtt betegeknél, és akiket két vagy több korábbi vonalbeli platinaalapú kemoterápiával kezeltek, és akik nem tolerálják a további, platinaalapú kemoterápiát*” indikáció (a továbbiakban: „3 vagy több korábbi kemoterápiás vonal” indikáció a „fenntartó” indikációban jóváhagyott másik indikációval szemben), és fogalmazza meg álláspontját a forgalombahozatali engedélyt fenntartására vagy módosítására vonatkozóan.

Ezenfelül az Európai Bizottság felkérte az Ügynökséget annak véleményezésére, hogy szükség van-e átmeneti intézkedésekre a közegészség védelme érdekében.

Ez a vélemény csak a jelenleg rendelkezésre álló előzetes adatok alapján a CHMP által javasolt átmeneti intézkedésekre vonatkozik. Ezek az átmeneti intézkedések nem érintik a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás részeként folyamatban lévő felülvizsgálat kimenetelét.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

Bár nem figyeltek meg változást a biztonságossági profilban, és a rukaparib javára különbséget figyeltek meg a vizsgálat által a progressziómentes túlélés elsődleges végpontja (invPFS) tekintetében az ARIEL4 vizsgálatban, a teljes túlélés 51%-os adatérettséggel végzett időközi elemzésének eredménye súlyos aggodalomra ad okot, és befolyásolhatja a Rubraca előny-kockázat profilját.

Ezek a teljes túlélésre vonatkozó eredmények azonban nem tekinthetők relevánsnak a „fenntartó” indikációban, mivel a teljes túlélésre gyakorolt negatív hatást eddig csak a „3 vagy több korábbi kemoterápiás vonal” indikációban figyelték meg, és ezen betegek patofiziológiai jellemzői jelentősen eltérnek a „fenntartó” kezelésben részesülő betegektől. Továbbá, míg a „3 vagy több korábbi kemoterápiás vonal” javallat két II. fázisú, nyílt vizsgálat összesített populációs alcsoportadatain alapult, amelyek feltételes jóváhagyáshoz és meghatározott specifikus kötelezettségekhez vezettek, a későbbiekben jóváhagyott „fenntartó” javallat egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált, III. fázisú vizsgálat (ARIEL3) adatain alapult, amelyek alátámasztották ezt a javallatot. A „fenntartó” javallat kezdeti értékelése során az időközi teljes túlélésre vonatkozóan korlátozott adatok álltak rendelkezésre, de a teljes túlélésre gyakorolt káros hatást nem tartották valószínűnek. A fenntartó alkalmazás tekintetében nemrég elérhetővé váltak a teljes túlélésre vonatkozó adatok (az ARIEL3 vizsgálat 2022. április 12-én benyújtott végső teljes túlélés elemzésének felső vonalbeli eredményei), míg az ARIEL4 vizsgálatból rendelkezésre álló, teljes túlélésre vonatkozó adatok egy 51%-os adatérettséget mutató időközi analízisből származnak. Az ARIEL4 vizsgálatból még nem állnak rendelkezésre a végleges teljes túlélésre vonatkozó adatok.

Az ARIEL4 vizsgálatból jelentett eredmények fényében (a rukaparib karon a medián teljes túlélés 7,5 hónappal rövidebb volt, részleteket lásd fent) és az adatok alapos felülvizsgálatának véglegesítéséig ezért a CHMP úgy véli, hogy elővigyázatosságból nem szabad új Rubraca-kezelést kezdeni a platina-szenzitív, recidiváló vagy progrediáló, (csírvonal és/vagy szomatikus) BRCA mutációt hordozó, high grade epithelialis ovarium, petevezeték vagy primer peritoneum carcinomában szenvedő felnőtt betegeknel, és akiket két vagy több korábbi vonalbeli platinaalapú kemoterápiával kezeltek, és akik nem tolerálják a további, platinaalapú kemoterápiát.

A fenti ideiglenes intézkedést fel kell tüntetni a Rubraca kísérőirataiban, és azt külön levélben kell közölni az egészségügyi szakemberekkel. Ezen ideiglenes intézkedések megfelelőségét a 2001/83/EC irányelv 20. cikke szerinti eljárás részeként folyamatban lévő eljárás keretében felülvizsgálják.

Azoknál a betegeknel, akik jelenleg a „3 vagy több korábbi kemoterápiás vonal” javallatban Rubraca-kezelésben részesülnek, a kezelés folytatásáról vagy módosításáról a betegeknek és a kezelőorvosoknak kell dönteniük az egyéni helyzet klinikai összefüggésében, figyelembe véve például a kapott kezelés időtartamát, a kezelés érzékelhető előnyeit és tolerálhatóságát, valamint az előny-kockázat profilt a rendelkezésre álló információk alapján.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A CHMP a Rubraca-ra (rukaparib) vonatkozóan megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást, különösen a 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésével összhangban az átmeneti intézkedések szükségességét, és figyelembe vette a 2001/83/EK irányelv 116. cikkében meghatározott indokokat.
- A CHMP áttekintette a bizottság rendelkezésére bocsátott, CO-338-043 sz. vizsgálatból (ARIEL4; a rukaparib összehasonlítása kemoterápiával a kiújult petefészekrák kezelésében) származó adatokat, beleértve a teljes túlélés 51%-os adatérettség mellett elvégzett köztes elemzésének eredményeit is.
- A CHMP úgy véli, hogy a teljes túlélés jelen időközi, a rukaparibot és kemoterápiát összehasonlító elemzésében megfigyelt, teljes túlélésben jelentkező csökkenés aggályokat vetett fel a „legalább 3vonalbeli kezelés” indikációban szereplő rukaparib előny-kockázat profiljával kapcsolatban.
- Ezért a CHMP átmeneti elővigyázatossági intézkedésként azt javasolja, hogy amíg a felülvizsgálat folyamatban van és a érett teljes túlélésre vonatkozó adatok elérhetővé nem válnak, ne kezdjenek új monoterápiás rukaparib-kezelést olyan, platinaérzékeny, kiújult vagy progresszív, BRCA mutáns (germline és/vagy szomatikus), magas grádusú epitheliális petefészek-, petevezeték- vagy elsődleges peritoneális rákban szenvedő felnőtt betegeknel, akiket korábban kettő vagy több platinaalapú kemoterápiával kezeltek, és akik nem tolerálják a további platinaalapú kemoterápiát.

A fentiek fényében a bizottság úgy véli, hogy a Rubraca (rukaparib) előny-kockázat profilja kedvező marad, feltéve, hogy a kísérőiratokat megegyezés szerint, átmenetileg módosítják. A bizottság ennek következtében a Rubraca-ra (rukaparib) vonatkozó forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását javasolja.

Ez a vélemény nem érinti a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, a folyamatban lévő eljárás végleges következtetéseit.