

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 27 sierpnia 2021 r. złożono wniosek o zmianę typu II dla leku Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) w związku z przedłożeniem wyników z wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego fazy III z randomizacją oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo rukaparybu w porównaniu z chemioterapią w leczeniu raka jajników we wznowie (badanie CO-338-043 (ARIEL4)). Badanie to wymieniono jako ostatnie szczególne zobowiązanie w aneksie II.

W analizie końcowej zaobserwowano wprowadzić różnicę w czasie przeżycia bez progresji choroby (ang. progression free survival, PFS) na korzyść rukaparybu, jednak analiza okresowa wskaźnika całkowitego czasu przeżycia (ang. overall survival, OS) przeprowadzona przy 51% dojrzałości danych wykazała niekorzystny wynik dla OS.

W dniu 22 kwietnia 2022 r. zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rubraca w zatwierdzonym wskazaniu do „*monoterapii w leczeniu wrażliwego na związki platyny pochodzenia nabłonkowego raka jajników, raka jajowodów, pierwotnego raka otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującego, z mutacjami BRCA w komórkach linii zarodkowej i (lub) komórkach somatycznych u dorosłych pacjentek, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie*” (zwanym dalej wskazaniem do „3 lub więcej linii terapii”, zamiast innego zatwierzonego wskazania do „leczenia podtrzymującego”), oraz o wydanie opinii, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać utrzymane, czy zmienione.

Ponadto Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o wydanie opinii, czy konieczne jest zastosowanie środków tymczasowych w celu ochrony zdrowia publicznego.

Niniejsza opinia dotyczy wyłącznie środków tymczasowych zaleconych przez CHMP na podstawie wstępnych danych dostępnych w tym czasie. Te środki tymczasowe nie mają wpływu na wynik trwającego przeglądu prowadzonego zgodnie z procedurą określoną w art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Chociaż nie zaobserwowano żadnych zmian w profilu bezpieczeństwa, a w analizie końcowej głównego punktu końcowego dotyczącego czasu przeżycia bez progresji choroby ocenianego przez badacza (invPFS) w badaniu ARIEL4 odnotowano różnicę na korzyść rukaparybu, to ustalenia dotyczące okresowej analizy OS przeprowadzonej przy 51% dojrzałości danych budzą poważne obawy i mogą wpływać na stosunek korzyści do ryzyka leku Rubraca.

Wyniki OS nie są jednak uznawane za istotne we wskazaniu do „leczenia podtrzymującego”, ponieważ negatywny wpływ na całkowity czas przeżycia zaobserwowano dotychczas jedynie we wskazaniu do „3 lub więcej linii terapii”, a cechy patofizjologiczne tych pacjentek są znacząco różne niż pacjentek otrzymujących „leczenie podtrzymujące”. Ponadto, chociaż wskazanie do „3 lub więcej linii terapii” opierało się na zbiorczych danych z podgrupy populacji uzyskanych w dwóch otwartych badaniach fazy II, prowadzących do dopuszczenia warunkowego i uzgodnionych szczególnych zobowiązań, to wskazanie do „leczenia podtrzymującego”, które zostało następnie zatwierdzone, opierało się na danych z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania fazy III z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ARIEL3), potwierdzającego to wskazanie. Podczas wstępnej oceny wskazania do „leczenia podtrzymującego” dostępne były ograniczone, tymczasowe dane dotyczące całkowitego czasu przeżycia, ale uznano, że mało prawdopodobne jest wystąpienie szkodliwego wpływu na OS. W ostatnim czasie uzyskano bardziej dojrzałe dane dotyczące OS w warunkach leczenia

podtrzymującego (wstępne dane z analizy końcowej OS w badaniu ARIEL3, przedłożone w dniu 12 kwietnia 2022 r.), natomiast dostępne dane dla OS z badania ARIEL4 pochodzą z analizy okresowej, w której dojrzałość danych wynosiła 51%. Ostateczne dane dotyczące OS z badania ARIEL4 nie są jeszcze dostępne.

W świetle ustaleń przedstawionych w badaniu ARIEL4 (mediana OS 7,5 miesiąca krótsza w grupie rukaparybu, zob. szczegóły powyżej) i do czasu zakończenia szczegółowej analizy danych, CHMP uznaje, w ramach środków ostrożności, że nie należy rozpoczynać nowego leczenia z użyciem leku Rubraca u dorosłych pacjentek z wrażliwym na związki platyny pochodzenia nabłonkowego rakiem jajników, rakiem jajowodów, pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującym, z mutacjami BRCA w komórkach linii zarodkowej i (lub) komórkach somatycznych, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie.

Powyższy środek tymczasowy powinien być uwzględniony w drukach informacyjnych dotyczących leku Rubraca i przekazany pracownikom opieki zdrowotnej za pośrednictwem specjalnego pisma. Stosowność tych środków tymczasowych zostanie poddana przeglądowi w ramach trwającej procedury na mocy art. 20 dyrektywy 2001/83/WE.

W przypadku pacjentek obecnie przyjmujących lek Rubraca ze wskazaniem do „3 lub więcej linii terapii”, decyzję o kontynuacji lub zmianie leczenia powinni podejmować pacjentki i lekarze, biorąc pod uwagę kliniczny kontekst danej sytuacji, uwzględniając na przykład czas trwania leczenia, zauważane korzyści i tolerancję leczenia, jak również stosunek korzyści do ryzyka w świetle dostępnych informacji.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył, na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, w szczególności w odniesieniu do konieczności zastosowania środków tymczasowych zgodnie z art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wszczęcie procedury dla leku Rubraca (rukaparyb), z uwzględnieniem podstaw określonych w art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.
- CHMP dokonał przeglądu danych udostępnionych Komitetowi z badania CO-338-043 (ARIEL4, porównującego rukaparyb z chemioterapią stosowaną w leczeniu raka jajników we wznowie), w tym wyników analizy okresowej czasu przeżycia (OS), przeprowadzonej przy 51% dojrzałości danych.
- CHMP uważa, że szkodliwy wpływ na OS w grupie rukaparybu w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię, obserwowany w analizie okresowej OS, budzi obawy dotyczące stosunku korzyści do ryzyka stosowania rukaparybu we wskazaniu do „3 lub więcej linii terapii”.
- W związku z tym CHMP tymczasowo zaleca jako środek ostrożności, na czas trwania przeglądu i do czasu uzyskania dojrzałych danych dotyczących OS, nierozpoczynanie nowego leczenia monoterapią z użyciem rukaparybu u dorosłych pacjentek z wrażliwym na związki platyny pochodzenia nabłonkowego rakiem jajników, rakiem jajowodów, pierwotnym rakiem otrzewnej o wysokim stopniu złośliwości, we wznowie lub postępującym, z mutacjami BRCA w komórkach linii zarodkowej i (lub) komórkach somatycznych, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej linii chemioterapii opartej na platynie i które nie są w stanie tolerować dalszej chemioterapii opartej na platynie.

W związku z powyższym Komitet uważa, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Rubraca (rukaparyb) pozostaje pozytywny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian

w drukach informacyjnych. Dlatego też Komitet zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Rubraca (rukaparyb).

Opinia ta nie ma wpływu na ostateczne wnioski z trwającej procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.