

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Dňa 27. augusta 2021 bola predložená žiadosť o zmenu typu II pre liek Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) s cieľom predložiť výsledky 3. fázy multicentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdie, v ktorej sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť rukaparibu v porovnaní s chemoterapiou pri liečbe relabujúceho karcinómu vaječníkov (štúdia CO-338-043 (ARIEL4)). Táto štúdia je uvedená ako posledná konkrétna povinnosť v prílohe II.

Hoci sa v konečnej analýze pozoroval rozdiel v prežití bez progresie (PFS) v prospech rukaparibu, predbežnou analýzou celkového prežitia vykonanou pri 51 % tzv. zrelosti údajov sa preukázalo zhoršenie celkového prežitia.

Dňa 22. apríla 2022 požiadala Európska komisia podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Rubraca v schválenej indikácii „*monoterapeutickej liečby vysokého štádia karcinómu epitelu ovária, vajčikovodov alebo primárneho peritoneálneho karcinómu citlivého na platínu, s relapsom alebo progresiou, s mutáciou génu BRCA (germinatívnu a/alebo somatickou) u dospelých pacientok, ktoré boli liečené dvomi alebo viacerými predchádzajúcimi líniami chemoterapie na báze platiny a ktoré nie sú schopné tolerovať ďalšiu chemoterapiu na báze platiny*“ (ďalej len „indikácia liečby 3. línie alebo ďalšej liečby“, na základe námietky voči inej schválenej indikácii „udržiavacej liečby“), a aby vydal stanovisko k tomu, či sa má povolenie na uvedenie na trh zachovať alebo zmeniť.

Európska komisia okrem toho požiadala agentúru, aby vydala stanovisko, či sú na ochranu verejného zdravia potrebné dočasné opatrenia.

Toto stanovisko sa týka len dočasných opatrení odporúčaných výborom CHMP na základe predbežných údajov dostupných v tomto čase. Tieto dočasné opatrenia nemajú vplyv na výsledok prebiehajúceho preskúmania podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Hoci sa nepozorovali žiadne zmeny v bezpečnostnom profile a v konečnej analýze primárneho parametra prežitia bez progresie (invPFS) v štúdiu ARIEL4 sa pozoroval rozdiel v prospech rukaparibu, zistenia predbežnej analýzy celkového prežitia vykonanej pri 51 % zrelosti údajov vyvolávajú vážne obavy a môžu ovplyvniť pomer prínosu a rizika lieku Rubraca.

Tieto zistenia týkajúce sa celkového prežitia sa však nepovažujú za relevantné pre indikáciu „udržiavacia liečba“, pretože negatívny vplyv na celkové prežitie sa doteraz pozoroval len v indikácii „liečby 3. línie alebo ďalšej liečby“ a patofyziologické charakteristiky týchto pacientov sú značne odlišné v porovnaní s pacientmi liečenými „udržiavacou“ liečbou. Okrem toho, zatiaľ čo indikácia „liečba 3. línie alebo ďalšia liečba“ bola založená na združených údajoch podskupiny populácie z dvoch 2. fáz otvorených štúdií, ktoré viedli k podmienenému schváleniu a dohodnutým konkrétnym povinnostiam, následne schválená indikácia „udržiavacia liečba“ bola založená na údajoch z 3. fázy randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdie (ARIEL3), ktorá podporila túto indikáciu. Počas počiatočného posúdenia indikácie „zachovanie“ boli k dispozícii obmedzené predbežné údaje o celkovom prežití, ale škodlivý účinok na celkové prežitie sa považoval za nepravdepodobný. Nedávno boli sprístupnené kvalitnejšie údaje o celkovom prežití pri udržiavacej liečbe (výsledky najvyššej línie z konečnej analýzy celkového prežitia štúdie ARIEL3 predloženej 12. apríla 2022), zatiaľ čo dostupné údaje o celkovom prežití vychádzajú z predbežnej analýzy s 51 % zrelosťou údajov. Konečné údaje o celkovom prežití zo štúdie ARIEL4 ešte nie sú k dispozícii.

Vzhľadom na zistenia uvedené v štúdiu ARIEL4 (medián celkového prežitia 7,5 mesiaca kratší pre skupinu, ktorej sa podával rukaparib, pozri informácie uvedené vyššie) a dovedy, kým sa v rámci preventívneho opatrenia nedokončí dôkladné preskúmanie údajov, výbor CHMP preto usudzuje, že

nová liečba liekom Rubraca sa nemá začínať u dospelých pacientok s vysokým štádiom karcinómu epitelu ovária, vajíčkovodov 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.

Uvedené dočasné opatrenie sa má premietnuť do informácií o lieku Rubraca a má sa oznámiť zdravotníckym pracovníkom prostredníctvom príslušného listu. Primeranosť týchto dočasných opatrení sa preskúma v rámci prebiehajúceho postupu podľa článku 20 smernice 2001/83/ES.

V prípade pacientok, ktoré v súčasnosti podstupujú liečbu liekom Rubraca na základe indikácie „liečby 3. línie alebo ďalšej liečby“, o pokračovaní alebo zmenách liečby majú rozhodnúť pacientky a lekári v klinickom kontexte individuálnej situácie s ohľadom napríklad na trvanie liečby, vnímané prínosy a znášateľnosť liečby a pomer prínosu a rizika vzhľadom na dostupné informácie.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor CHMP vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004, najmä pokiaľ ide o potrebu dočasných opatrení v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Rubraca (rukaparib), a odôvodnenia uvedené v článku 116 smernice 2001/83/ES,
- výbor CHMP preskúmal údaje, ktoré mal výbor k dispozícii zo štúdie CO-338-043 (ARIEL4; porovnanie rukaparibu s chemoterapiou pri liečbe relabujúceho karcinómu vaječníkov) vrátane výsledkov predbežnej analýzy celkového prežitia vykonanej s 51 % zrelosťou údajov,
- Výbor CHMP usudzuje, že zhoršenie celkového prežitia v skupine liečenej rukaparibom v porovnaní so skupinou, ktorá dostávala chemoterapiu, pozorované v tejto predbežnej analýze celkového prežitia vyvoláva obavy týkajúce sa pomeru prínosu a rizika rukaparibu pri indikácii „liečby 3. línie alebo ďalšej liečby“.
- Výbor CHMP preto v rámci preventívneho opatrenia, kým prebehne preskúmanie a budú dostupné údaje o celkovom prežití, dočasne odporúča, aby sa nezačínala nová monoterapeutická liečba rukaparibom u dospelých pacientok s vysokým štádiom karcinómu epitelu ovária, vajíčkovodov 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.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Rubraca (rukaparib) ostáva priaznivý s podmienkou vykonania schválených dočasných zmien v informáciách o lieku. Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolenia na uvedenie lieku Rubraca (rukaparib) na trh.

Toto stanovisko nemá vplyv na konečné závery prebiehajúceho postupu podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.