

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Dne 27. srpna 2021 byla podána žádost o změnu typu II pro přípravek Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) s cílem předložit výsledky multicentrického, otevřeného, randomizovaného klinického hodnocení fáze III, hodnotícího účinnost a bezpečnost rukaparibu ve srovnání s chemoterapií v léčbě relabujícího karcinomu ovarií (hodnocení CO-338-043 (ARIEL4)). Toto hodnocení je v příloze II uvedeno jako poslední zvláštní povinnost.

Ačkoli byl v závěrečné analýze pozorován rozdíl v přežití bez progresu onemocnění (*progression free survival*, PFS) ve prospěch rukaparibu, průběžná analýza celkového přežití, provedená za využití údajů vyspělých z 51 %, prokázala pro celkové přežití škodlivost.

Dne 22. dubna 2022 požádala Evropská komise výbor CHMP podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku Rubraca ve schválené „monoterapii u dospělých pacientek s relabujícím nebo progredujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně, citlivého na platinu, s mutací genu BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou), které byly léčeny dvěma nebo více předchozími cykly chemoterapie na bázi platiny a nejsou již schopny snášet další chemoterapii na bázi platiny“, (dále označováno jako indikace „léčby třetím nebo vyšším cyklem“, na rozdíl od schválené „udržovací“ léčby), a o vydání stanoviska, zda má být registrace zachována nebo změněna.

Evropská komise kromě toho požádala agenturu o předložení stanoviska, zda je nutné přijmout dočasná opatření k ochraně veřejného zdraví.

Toto stanovisko se týká pouze dočasných opatření doporučených výborem CHMP na základě předběžných údajů, které jsou v současné době k dispozici. Tato dočasná opatření nemají vliv na výsledky probíhajícího přezkumu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Ačkoli nebyly pozorovány žádné změny bezpečnostního profilu a v konečné analýze primárního cílového parametru přežití bez progresu hodnocené zkoušejícím (invPFS) hovořilo hodnocení ARIEL4 ve prospěch rukaparibu, zjištění průběžné analýzy celkového přežití, provedená za využití údajů vyspělých z 51 %, vzbuzují vážné obavy a mohou ovlivnit poměr přínosů a rizik přípravku Rubraca.

Vzhledem k tomu, že negativní dopad na celkové přežití byl dosud pozorován pouze v indikaci „léčby třetím nebo vyšším cyklem“ a patofyziologické charakteristiky těchto pacientek se výrazně liší od těchto charakteristik u pacientek podstupujících „udržovací“ léčbu, nepovažují se tato zjištění v otázce celkového přežití za relevantní pro indikaci „udržovací“ léčby. Navíc, zatímco indikace k „léčbě třetím nebo vyšším cyklem“ byla založena na údajích z podskupin populace shromážděných ze dvou otevřených hodnocení fáze II, což vedlo k podmíněnému schválení a uložení schválených specifických povinností, následně schválená indikace „udržovací“ léčby byla založena na údajích z randomizovaného, dvojité zaslepeného, placebem kontrolovaného hodnocení fáze III (ARIEL3), které indikaci podpořilo. Během počátečního hodnocení „udržovací“ indikace byly k dispozici omezené prozatímní údaje o celkovém přežití, ale škodlivost pro celkové přežití se jevila jako nepravděpodobná. V nedávné době byly zpřístupněny vyspělejší údaje o celkovém přežití, pokud jde o udržovací léčbu (předběžné výsledky hodnocení ARIEL3 předložené dne 12. dubna 2022, týkající se konečné analýzy celkového přežití). Dostupné údaje o celkovém přežití z ARIEL4 vycházejí naproti tomu z průběžné analýzy provedené za využití údajů vyspělých z 51 %. Konečné údaje o celkovém přežití z hodnocení ARIEL4 nejsou dosud k dispozici.

Vzhledem ke zjištěním hodnocení ARIEL4 (medián celkového přežití o 7,5 měsíce kratší pro rameno s rukaparibem, viz podrobnosti výše), se výbor CHMP z preventivních důvodů domnívá, že dokud nebude dokončeno důkladné přezkoumání údajů, neměla by být v žádném případě u dospělých

pacientek s relabujícím nebo progredujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně, citlivého na platinu, s mutací genu BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou), které byly léčeny dvěma nebo více předchozími cykly chemoterapie na bázi platiny a nejsou již schopny snášet další chemoterapii na bázi platiny, zahajována nová léčba.

Výše uvedené dočasné opatření by se mělo projevit v informacích o přípravku Rubraca a zdravotničtí pracovníci by o něm měli být informováni formou dopisu. Přiměřenost těchto dočasných opatření bude přezkoumána v rámci probíhajícího postupu podle článku 20 směrnice 2001/83/ES.

U pacientek, které v současné době podstupují léčbu přípravkem Rubraca v rámci indikace „léčby třetím nebo vyšším cyklem“, by pacientky a lékaři měli na základě dostupných informací a v klinickém kontextu individuální situace rozhodnout o pokračování léčby nebo o jejích změnách, a to například s ohledem na délku léčby, vnímané přínosy a snášenlivost léčby a poměr přínosů a rizik.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor CHMP zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004, zejména pokud jde o potřebu dočasných opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Rubraca (rukaparib), přičemž přihlédl k důvodům stanoveným v článku 116 směrnice 2001/83/ES.
- Výbor CHMP přezkoumal údaje, které měl k dispozici z hodnocení CO-338-043 (ARIEL4; srovnání rukaparibu s chemoterapií v léčbě relabujícího karcinomu ovarií), včetně výsledků průběžné analýzy celkového přežití provedené za využití údajů vyspělých z 51 %.
- Výbor CHMP se domnívá, že škodlivost pro celkové přežití ve skupině s rukaparibem oproti skupině s chemoterapií, pozorovaná v této průběžné analýze celkového přežití, vyvolala obavy ohledně poměru přínosů a rizik rukaparibu při indikaci „léčby třetím nebo vyšším cyklem“.
- Výbor CHMP proto jako preventivní opatření v době, kdy probíhá přezkum a jsou k dispozici vyspělé údaje o celkovém přežití, dočasně nedoporučuje dospělým pacientkám s relabujícím nebo progredujícím epitelovým karcinomem ovarií, vejcovodů nebo primárním peritoneálním karcinomem vysokého stupně, citlivého na platinu, s mutací genu BRCA (zárodečnou a/nebo somatickou), které byly léčeny dvěma nebo více předchozími cykly chemoterapie na bázi platiny a nejsou již schopny snášet další chemoterapii na bázi platiny, zahajovat novou monoterapii rukaparibem.

Na základě výše uvedeného zastává výbor stanovisko, že poměr přínosů a rizik přípravku Rubraca (rukaparib) zůstává příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny schválené dočasné změny. Výbor proto doporučuje změnu v registraci přípravku Rubraca (rukaparib).

Tímto názorem není dotčeno konečné rozhodnutí v rámci probíhajícího postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.