

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 27 Αυγούστου 2021, υποβλήθηκε αίτηση τροποποίησης τύπου II για το Rubraca (ΕΜΕΑ/H/C/004272/II/0029) για την υποβολή αποτελεσμάτων από μια πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 3 για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της ρουκαπαρίμπης έναντι της χημειοθεραπείας για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών [μελέτη CO-338-043 (ARIEL4)]. Η μελέτη αυτή παρατίθεται ως η τελευταία ειδική υποχρέωση στο παράρτημα II.

Παρότι στην τελική ανάλυση παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) υπέρ της ρουκαπαρίμπης, μια ενδιάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) που διενεργήθηκε σε ποσοστό ώριμων δεδομένων 51% κατέδειξε, ωστόσο, μείωση της συνολικής επιβίωσης.

Στις 22 Απριλίου 2022, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε από την CHMP να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των ανωτέρω ανησυχιών όσον αφορά τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Rubraca στην εγκεκριμένη ένδειξη *«μονοθεραπεία ενηλίκων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνη, υποτροπιάζοντα ή προοδευτικό με μεταλλάξεις BRCA (βλαστικές ή/και σωματικές), επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεικό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με δύο ή περισσότερες γραμμές χημειοθεραπείας και οι οποίοι δεν είναι σε θέση να ανεχτούν περαιτέρω χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη»* (εφεξής ένδειξη «θεραπεία τριών ή περισσότερων γραμμών», έναντι της άλλης εγκεκριμένης ένδειξης «συντήρησης»). Κάλεσε επίσης την CHMP να διατυπώσει τη γνώμη της σχετικά με το κατά πόσο η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί ή να τροποποιηθεί.

Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με το κατά πόσον είναι αναγκαία η λήψη προσωρινών μέτρων για την προστασία της δημόσιας υγείας.

Η παρούσα γνώμη αφορά αποκλειστικά τα προσωρινά μέτρα που προτάθηκαν από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης- Αξιολόγησης Κινδύνου (CHMP) βάσει των προκαταρκτικών δεδομένων που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα. Τα προσωρινά μέτρα συνιστώνται με την επιφύλαξη του αποτελέσματος της τρέχουσας επανεξέτασης σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Ενώ δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο προφίλ ασφάλειας και παρατηρήθηκε διαφορά υπέρ της ρουκαπαρίμπης στην τελική ανάλυση για το κύριο τελικό σημείο της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει αξιολόγησης του ερευνητή (invPFS) στη μελέτη ARIEL4, τα ευρήματα στην ενδιάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης που διενεργήθηκε σε ποσοστό ώριμων δεδομένων 51% εγείρουν σοβαρή ανησυχία και μπορεί να επηρεάσουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Rubraca.

Ωστόσο, τα εν λόγω ευρήματα συνολικής επιβίωσης δεν θεωρούνται σημαντικά για την ένδειξη «συντήρησης», διότι οι αρνητικές επιπτώσεις στη συνολική επιβίωση έχουν μέχρι στιγμής παρατηρηθεί μόνο στην ένδειξη «θεραπεία τριών ή περισσότερων γραμμών» και τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά αυτών των ασθενών διαφέρουν σημαντικά σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία «συντήρησης». Επιπλέον, ενώ η ένδειξη των «θεραπεία τριών ή περισσότερων γραμμών» βασίστηκε σε συγκεντρωτικά δεδομένα υποομάδας του πληθυσμού από δύο μελέτες ανοικτής επισήμανσης φάσης 2 που οδήγησαν σε έγκριση υπό όρους και συμφωνημένες ειδικές υποχρεώσεις, η ένδειξη «συντήρησης» που εγκρίθηκε στη συνέχεια βασίστηκε σε δεδομένα από μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 (ARIEL3) που υποστηρίζει αυτή την ένδειξη. Κατά την αρχική αξιολόγηση της ένδειξης «συντήρησης», τα διαθέσιμα ενδιάμεσα δεδομένα συνολικής επιβίωσης ήταν περιορισμένα. Ωστόσο μια επιζήμια επίδραση στη συνολική επιβίωση θεωρήθηκε απίθανη. Πρόσφατα κατέστησαν διαθέσιμα πιο ώριμα δεδομένα σχετικά με τη συνολική επιβίωση στο πλαίσιο της θεραπείας

συντήρησης (προκαταρκτικά αποτελέσματα από την τελική ανάλυση συνολικής επιβίωσης της μελέτης ARIEL3 που υποβλήθηκε στις 12 Απριλίου 2022), ενώ τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη συνολική επιβίωση από τη μελέτη ARIEL4 προέρχονται από μια ενδιάμεση ανάλυση σε ποσοστό ώριμων δεδομένων 51%. Τα τελικά δεδομένα συνολικής επιβίωσης από τη μελέτη ARIEL4 δεν είναι ακόμη διαθέσιμα.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα που αναφέρθηκαν στη μελέτη ARIEL4 (διάμεση τιμή OS 7,5 μήνες μικρότερη για το σκέλος ρουκαπαρίμης, βλ. λεπτομέρειες ανωτέρω) και έως ότου οριστικοποιηθεί μια ενδελεχής επανεξέταση των δεδομένων, ως μέτρο προφύλαξης, η CHMP κρίνει ότι δεν θα πρέπει να ξεκινήσει νέα θεραπεία με Rubraca σε ενήλικες ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνη, υποτροπιάζοντα ή προοδευτικό με μεταλλάξεις BRCA (βλαστικές ή/και σωματικές), επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με δύο ή περισσότερες γραμμές χημειοθεραπείας και οι οποίοι δεν είναι σε θέση να ανεχτούν περαιτέρω χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη.

Το ανωτέρω προσωρινό μέτρο θα πρέπει να αποτυπώνεται στις πληροφορίες προϊόντος του Rubraca και να κοινοποιείται στους επαγγελματίες του τομέα υγείας μέσω ειδικής επιστολής. Η επάρκεια αυτών των προσωρινών μέτρων θα επανεξεταστεί στο πλαίσιο της εν εξελίξει διαδικασίας βάσει της διαδικασίας του άρθρου 20 της οδηγίας 2001/83/EK.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν επί του παρόντος θεραπεία με Rubraca για την ένδειξη «θεραπεία τριών ή περισσότερων γραμμών», τυχόν συνέχιση ή αλλαγές της θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται από τους ασθενείς και τους ιατρούς στο κλινικό πλαίσιο της εκάστοτε περίπτωσης, λαμβάνοντας υπόψη, για παράδειγμα, τη διάρκεια της θεραπείας, τα αντιληπτά οφέλη και την ανεκτικότητα της θεραπείας, καθώς και τη σχέση οφέλους-κινδύνου βάσει των διαθέσιμων πληροφοριών.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP έλαβε υπόψη της αφενός τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, και συγκεκριμένα την ανάγκη για προσωρινά μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 20 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Rubraca (ρουκαπαρίμμη), και, αφετέρου, τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που τέθηκαν στη διάθεση της επιτροπής από τη μελέτη CO-338-043 (ARIEL4· σύγκριση της ρουκαπαρίμης έναντι χημειοθεραπείας για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος καρκίνου των ωοθηκών), συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσμάτων από την ενδιάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης (OS) που διενεργήθηκε σε ποσοστό ώριμων δεδομένων 51%.
- Η CHMP κρίνει ότι η μείωση της συνολικής επιβίωσης στην ομάδα που έλαβε ρουκαπαρίμμη σε σχέση με την ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία, η οποία παρατηρήθηκε στην παρούσα ενδιάμεση ανάλυση της συνολικής επιβίωσης, ήγειρε ανησυχίες σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου της ρουκαπαρίμης στην ένδειξη «θεραπεία τριών ή περισσότερων γραμμών».
- Ως εκ τούτου, η CHMP συνιστά προσωρινά ως μέτρο προφύλαξης, ενώ η επανεξέταση βρίσκεται σε εξέλιξη και καθίστανται διαθέσιμα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, τη μη έναρξη νέας μονοθεραπείας με ρουκαπαρίμμη για ενήλικες ασθενείς με ευαίσθητο στην πλατίνη, υποτροπιάζοντα ή προοδευτικό με μεταλλάξεις BRCA (βλαστικές ή/και σωματικές), επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο στις σάλπιγγες ή πρωτεύοντα περιτονεϊκό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας, οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με δύο ή περισσότερες γραμμές χημειοθεραπείας και οι οποίοι δεν είναι σε θέση να ανεχτούν περαιτέρω χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Rubraca (ρουκαπαρίμνη) παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών προσωρινών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος. Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας του Rubraca (ρουκαπαρίμνη).

Η γνωμοδότηση πραγματοποιείται με την επιφύλαξη των τελικών συμπερασμάτων της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.