

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Rubracaa koskevaa tyyppin II muutosta (EMA/H/C/004272/II/0029) haettiin 27. elokuuta 2021 tulosten toimittamiseksi vaiheen 3 avoimesta, satunnaistetusta monikeskustutkimuksesta, jossa arvioidaan rukaparibin tehokkuutta ja turvallisuutta verrattuna solunsalpaajahoitoon uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa (tutkimus CO-338-043 (ARIEL4)). Tämä tutkimus on viimeisenä erityisvelvoitteena liitteessä II.

Vaikka loppuanalyysissä havaittiin eroa etenemisvapaassa eloonjäämisessä (PFS) rukaparibin hyväksi, kokonaiseloönjäämisen välialalyysi datan 51 prosentin kypsyysasteella osoitti kuitenkin kokonaiseloönjäämisen olevan huonompi.

Euroopan komissio pyysi 22. huhtikuuta 2022 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla lääkevalmistekomiteaa arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Rubracan hyöty-riskitasapainoon hyväksytyssä käyttöaiheessa *platinaherkän, uusiutuneen tai etenevän, BRCA-mutatoituneen (ituradan ja/tai somaattisen) korkea-asteisen epiteliaalisen munasarjasyövän, munanjohtimen syövän tai primaarisen vatsakalvosyövän monoterapiaksi aikuispotilailla, joita on hoidettu kahdella tai useammalla platinapohjaisella solunsalpaajahoitolinjalla ja joille platinapohjaiset solunsalpaajahoidot eivät enää sovi* (jäljempänä ”kolmas tai useampi hoitolinja” erotuksena toisesta hyväksytystä käyttöaiheesta ”ylläpitohoito”) ja antamaan lausunnon siitä, pitäisikö myyntilupa säilyttää tai pitäisikö sitä muuttaa.

Lisäksi Euroopan komissio pyysi Euroopan lääkevirastoa antamaan lausunnon siitä, edellyttääkö kansanterveyden suojeleminen väliaikaisia toimenpiteitä.

Tämä lausunto koskee vain lääkevalmistekomitean suosittelemia väliaikaisia toimenpiteitä, jotka perustuvat tämänhetkisiin alustaviin tietoihin. Nämä väliaikaiset toimet eivät vaikuta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn käynnissä olevan arvioinnin tulokseen.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista

Vaikka turvallisuusprofiilissa ei havaittu muutoksia ja ARIEL4-tutkimuksessa rukaparibin eduksi havaittiin eroa tutkijan arvioiman etenemisvapaan elinajan investigator-assessed progression-free survival, invPFS) loppuanalyysissä, havainnot kokonaiseloönjäämisen välialalyysistä datan 51 prosentin kypsyysasteella käsittävät vakavia huolenaiheita ja voivat vaikuttaa Rubracan riski-hyötysuhteeseen.

Näiden kokonaiseloönjäämistä koskevien havaintojen ei kuitenkaan katsota olevan merkityksellisiä ”ylläpitohoidon” käyttöaiheen osalta, koska kielteisiä vaikutuksia kokonaiseloönjäämiseen on tähän mennessä havaittu vain ”kolmannen tai useamman hoitolinjan” käyttöaiheessa ja patofysiologiset ominaisuudet ovat näillä potilailla selvästi erilaiset kuin ylläpitohoitoa saavilla potilailla. Lisäksi, vaikka ”kolmannen tai useamman hoitolinjan” käyttöaihe perustui kahden vaiheen 2 avoimeen tutkimukseen, joista saatiin ehdollinen hyväksyntä ja joiden osalta sovittiin erityisvelvoitteista, myöhemmin hyväksytty ylläpitohoidon käyttöaihe perustui satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrollidusta vaiheen 3 tutkimuksesta (ARIEL3) saatuihin tietoihin, jotka tukivat tätä käyttöaihetta. ”Ylläpitohoidon” käyttöaiheen alustavan arvioinnin aikana käytettävissä oli vain vähän tietoja kokonaiseloönjäämisestä, mutta sen haitallisuutta kokonaiseloönjäämiseen pidettiin epätodennäköisenä. Uudempia tietoja kokonaiseloönjäämisestä on saatu hiljattain ylläpitohoidosta (12. huhtikuuta 2022 toimitetut alustavat tulokset ARIEL3-tutkimuksen lopullisesta kokonaiseloönjäämisen analyysistä). ARIEL4:stä saatavilla olevat kokonaiseloönjäämisen tiedot ovat peräisin välialalyysistä, jossa datan kypsyysaste on 51 prosenttia. ARIEL4-tutkimuksen lopullisia eloonjäämistietoja lopputuloksia ei ole vielä saatavilla.

Ottaen huomioon ARIEL4-tutkimuksesta ilmoitetut havainnot (mediaanieloonjääminen 7,5 kuukautta lyhyempi rukaparibiryhmässä; ks. yksityiskohdat edellä) ja niin pitkään kuin tietojen perusteellinen arviointi kesken, lääkevalmistekomitea katsoo varotoimena, että uutta Rubraca-hoitoa ei pidä aloittaa aikuispotilailla, joilla on platinaherkkä, uusiutunut tai etenevä BRCA-mutatoitunut (ituradan ja/tai somaattinen) korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja joita on hoidettu aiemmin kahdesti tai useammin platinapohjaisella solusalpaajahoidolla ja jotka eivät siedä enää platinapohjaista solusalpaajahoidoa.

Edellä mainittu väliaikainen toimenpide on mainittava Rubracan valmistetiedoissa ja ilmoitettava terveydenhuollon ammattilaisille osoitetulla kirjeellä. Näiden väliaikaisten toimenpiteiden riittävyys arvioidaan osana meneillään olevaa direktiivin 2001/83/EY 20 artiklan mukaista menettelyä.

Niiden potilaiden, jotka saavat nyt Rubraca-hoitoa ”kolmannen tai useamman hoitolinjan” käyttöaiheeseen, potilaan ja lääkärin on päätettävä hoidon jatkamisesta tai muuttamisesta kliinisen tilanteen perusteella. Tällöin on otettava huomioon esimerkiksi annetun hoidon kesto siihen mennessä, havainnot hoidon hyödystä ja siedosta sekä hyöty-riskisuhde saatavien tietojen perusteella.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski erityisesti Rubracaa (rukaparibia) koskevien väliaikaisten toimenpiteiden tarvetta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan nojalla otten huomioon direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa esitetyt perusteet.
- Lääkevalmistekomitea arvioi komitealle tutkimuksesta CO-338-043 (ARIEL4; rukaparibin vertaaminen solusalpaajahoitoon uusiutuneen munasarjasyövän hoidossa) toimitetut tiedot, mukaan lukien kokonaiseloonjäämisen arvioinnin välianalyysin tulokset, kun datan kypsyysaste oli 51 prosenttia.
- Lääkevalmistekomitea katsoo, että tässä kokonaiseloonjäämisen välianalyysissä havaittu rukaparibiryhmän huonompi kokonaiseloonjääminen kemoterapiaryhmään verrattuna herätti huolta rukaparibin riski-hyötysuhteesta ”kolmannen tai useamman hoitolinjan” käyttöaiheessa.
- Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee väliaikaisesti varotoimena, kun arviointi on käynnissä ja ennen kuin lopulliset kokonaiseloonjäämistiedot saadaan, että rukaparibi-hoitoa ei aloiteta uutena yksilääkehoitona aikuispotilailla, joilla on platinaherkkä, uusiutunut tai etenevä BRCA-mutatoitunut (ituradan ja/tai somaattinen) korkea-asteinen epiteliaalinen munasarjasyöpä, munanjohtimen syöpä tai primaarinen vatsakalvosyöpä ja joita on hoidettu aiemmin kahdesti tai useammin platinapohjaisella solusalpaajahoidolla ja jotka eivät siedä enää platinapohjaista solusalpaajahoidoa.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Rubracan (rukaparibin) riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut väliaikaiset muutokset. Näin ollen komitea suosittelee, että Rubracan (rukaparibin) myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Tämä lausunto ei vaikuta meneillään olevan asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn lopullisiin johtopäätöksiin.