

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Dana 27. kolovoza 2021. podnesen je zahtjev za izmjenu tipa II za lijek Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) kako bi se dostavili rezultati multicentričnog, otvorenog, randomiziranog ispitivanja faze 3, u kojem se ocjenjivala djelotvornost i sigurnost rukapariba u odnosu na kemoterapiju u liječenju relapsnog raka jajnika (ispitivanje CO-338-043 (ARIEL4)). To je ispitivanje navedeno kao posljednja posebna obveza u Prilogu II.

Iako je u konačnoj analizi opažena razlika u preživljenju bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) u korist rukapariba, privremena analiza ukupnog preživljenja (engl. *interim analysis of overall survival*, OS), provedena uz zrelost podataka od 51 %, pokazala je, međutim, pogoršanje OS-a.

Dana 22. travnja 2022., u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, Europska komisija zatražila je od CHMP-a da procijeni učinak prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika za lijek Rubraca u odobrenoj indikaciji „*monoterapijskog liječenja u odraslih bolesnica s relapsnim ili progresivnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, visokog gradusa i s BRCA mutacijom (germinativnom i/ili somatskom), a koje su liječene s dvije ili više prethodnih linija kemoterapije na bazi platine i koje ne podnose daljnju kemoterapiju na bazi platine*” (u daljnjem tekstu: indikacija „treće ili daljnje linije liječenja”, za razliku od druge odobrene indikacije u terapiji „održavanja”) te da donese mišljenje o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet zadržati ili izmijeniti.

Osim toga, Europska komisija zatražila je mišljenje od Agencije o potrebi uvođenja privremenih mjera radi zaštite javnog zdravlja.

To se mišljenje odnosi samo na privremene mjere koje preporučuje CHMP na temelju trenutačno dostupnih preliminarnih podataka. Tim privremenim mjerama ne dovodi se u pitanje ishod pregleda na temelju postupka iz članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koji je u tijeku.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Iako u ispitivanju ARIEL4 nisu opažene promjene sigurnosnog profila te je utvrđena razlika u korist rukapariba u konačnoj analizi primarnog ishoda za preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača (invPFS), rezultati privremene analize OS-a provedene uz zrelost podataka od 51 % izazivaju ozbiljnu zabrinutost i mogu utjecati na omjer koristi i rizika za lijek Rubraca.

Međutim, ti se rezultati za OS ne smatraju relevantnima za indikaciju terapije „održavanja” jer je negativan učinak na ukupno preživljenje do sada opažen samo u indikaciji „treće ili daljnje linije liječenja”, a patofiziološke karakteristike tih bolesnica znatno se razlikuju u odnosu na one u bolesnica koje primaju terapiju „održavanja”. Osim toga, indikacija „treće ili daljnje linije liječenja” temeljila se na podacima za podskupinu objedinjene populacije iz dva otvorena ispitivanja faze 2, koja su dovela do uvjetnog odobrenja i dogovorenih posebnih obveza, a naknadno odobrena indikacija „održavanja” temeljila se na podacima iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja faze 3 (ARIEL3) kojim je podržana ta indikacija. Tijekom početne procjene indikacije „održavanja” bili su dostupni ograničeni privremeni podatci o ukupnom preživljenju, ali štetni učinak na OS nije se smatrao vjerojatnim. Nedavno su postali dostupni zreliji podatci o OS-u u uvjetima terapije održavanja (preliminarni rezultati konačne analize OS-a u ispitivanju ARIEL3 dostavljeni 12. travnja 2022.), dok dostupni podatci o OS-u iz ispitivanja ARIEL4 proizlaze iz privremene analize uz zrelost podataka od 51 %. Konačni podatci o OS-u iz ispitivanja ARIEL4 još nisu dostupni.

S obzirom na rezultate utvrđene u ispitivanju ARIEL4 (medijan OS-a kraći je 7,5 mjeseci za skupinu koja je primala rukaparib; vidjeti prethodno navedene podatke) i sve dok se ne završi detaljan pregled podataka, CHMP radi predostrožnosti stoga smatra da se nova liječenja lijekom Rubraca ne smiju započeti u odraslih bolesnica s relapsnim ili progresivnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom

jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, visokog gradusa i s BRCA mutacijom (germinativnom i/ili somatskom), a koje su liječene s dvjema prethodnim linijama ili s više prethodnih linija kemoterapije na bazi platine i koje ne podnose daljnju kemoterapiju na bazi platine.

Navedenu privremenu mjeru trebalo bi uključiti u informacije o lijeku Rubraca te bi se trebala priopćiti zdravstvenim radnicima u posebnom pismu. Adekvatnost tih privremenih mjera preispitat će se u okviru postupka koji je u tijeku u skladu s postupkom iz članka 20. Direktive 2001/83/EZ.

Za bolesnice koje trenutačno primaju terapiju lijekom Rubraca za indikaciju „treće ili daljnje linije liječenja“, o nastavku ili promjeni liječenja trebaju odlučiti bolesnice i liječnici ovisno o pojedinačnoj kliničkoj situaciji, uzimajući u obzir, primjerice, dosadašnje trajanje liječenja, uočene koristi i podnošljivost liječenja te omjer koristi i rizika s obzirom na dostupne informacije.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, posebno u pogledu potrebe za privremenim mjerama u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Rubraca (rukaparib) te uzimajući u obzir razloge utvrđene u članku 116. Direktive 2001/83/EZ.
- CHMP je pregledao podatke koji su odboru stavljeni na raspolaganje iz ispitivanja CO-338-043 (ARIEL4; usporedba rukapariba i kemoterapije za liječenje relapsnog raka jajnika), uključujući rezultate privremene analize ukupnog preživljenja (OS), provedene uz zrelost podataka od 51 %.
- CHMP smatra da je pogoršanje OS-a u skupini koja je primala rukaparib u odnosu na skupinu koja je primala kemoterapiju, opaženo u ovoj privremenoj analizi OS-a, izazvalo zabrinutost u pogledu omjera koristi i rizika za rukaparib u indikaciji „treće ili daljnje linije liječenja“.
- Stoga CHMP privremeno preporučuje kao mjeru opreza, dok je pregled u tijeku i dok zreli podatci o OS-u ne postanu dostupni, da se ne započinje s novim monoterapijskim liječenjem rukaparibom u odraslih bolesnica s relapsnim ili progresivnim, na platinu osjetljivim, epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim peritonealnim rakom, visokog gradusa i s BRCA mutacijom (germinativnom i/ili somatskom), a koje su liječene s dvjema prethodnim linijama ili s više prethodnih linija kemoterapije na bazi platine i koje ne podnose daljnju kemoterapiju na bazi platine.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Rubraca (rukaparib) ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku unesu dogovorene privremene izmjene. Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Rubraca (rukapariba).

Ova preporuka ne dovodi u pitanje konačne zaključke postupka koji je u tijeku temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004.