

IV priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

2021 m. rugpjūčio 27 d. buvo pateikta paraiška dėl Rubraca II tipo variacijos (EMA/H/C/004272/II/0029), siekiant pateikti 3 fazės, daugiacentrio, atviro, atsitiktinių imčių tyrimo, kuriuo siekiama įvertinti rukaparibo veiksmingumą ir saugumą lyginant su chemoterapiniais vaistais gydant pasikartojantį kiaušidžių vėžį (tyrimas CO-338-043 (ARIEL4)), rezultatai. Šis tyrimas II priede nurodytas kaip paskutinis specialus reikalavimas.

Nors galutinėje analizėje buvo nustatytas rukaparibui palankus išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmės skirtumas, vis dėlto tarpinė bendros išgyvenimo trukmės analizė, atlikta esant 51 proc. duomenų brandai, parodė, kad bendra išgyvenimo trukmė blogėjo.

2022 m. balandžio 22 d., vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, Europos Komisija paprašė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komiteto (CHMP) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių veiksmų poveikį Rubraca naudos ir rizikos santykiui, kai vaistas vartojamas pagal patvirtintą *platinai jautriu, pasikartojančiu arba progresuojančiu germinalinių ir (arba) somatinių BRCA genų mutacijų, aukšto laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu sergančių suaugusių pacienčių, kurios anksčiau du ar daugiau kartų buvo gydytos chemoterapiniais platinos vaistais, ir kurios negali toleruoti tolesnio gydymo chemoterapiniais platinos vaistais, monoterapinio gydymo* indikaciją (toliau – 3-čio ar tolesnio gydymo indikaciją, norint ją atskirti nuo kitos patvirtintos palaikomojo gydymo indikacijos), ir pateikti nuomonę, ar registracijos pažymėjimą reikėtų palikti galioti, ar iš dalies pakeisti.

Be to, Europos Komisija paprašė Agentūros pateikti savo nuomonę, ar, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, nereikėtų imtis laikinųjų priemonių.

Ši nuomonė susijusi tik su laikinosiomis priemonėmis, kurias CHMP rekomendavo taikyti remdamasis šiuo metu turimais preliminariais duomenimis. Šios laikinosios priemonės neturės poveikio vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu šiuo metu atliekamos peržiūros rezultatams.

Mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Nors atlikęs tyrimo ARIEL4 išgyvenimo ligai neprogresuojant trukmės pirminės vertinamosios baigties galutinę analizę tyrėjas (invPFS) nenustatė jokių saugumo charakteristikų pakeitimų ir nustatė rukaparibui palankų skirtumą, tarpinės bendros išgyvenimo trukmės analizės, atliktos esant 51 proc. duomenų brandai, rezultatai kelia didelį susirūpinimą ir gali daryti poveikį Rubraca naudos ir rizikos santykiui.

Tačiau šie bendros išgyvenimo trukmės rezultatai nelaikomi susijusiais su palaikomojo gydymo indikacija, nes iki šiol neigiamas poveikis bendrai išgyvenimo trukmei buvo nustatytas tik pagal 3-čio ar tolesnio gydymo indikaciją, o šių pacientų patofiziologinės charakteristikos labai skiriasi nuo pacientų, kuriems taikomas palaikomasis gydymas, patofiziologinių charakteristikų. Be to, nors 3-čio ar tolesnio gydymo indikacija buvo pagrįsta sujungtų tyrimų populiacijos pogrupio duomenimis, surinktais atliekant du 2 fazės atvirus tyrimus, po kurių suteikta sąlyginė registracija ir suderinti konkretūs įpareigojimai, vėliau patvirtinta palaikomojo gydymo indikacija buvo pagrįsta šią indikaciją pagrindžiančio atsitiktinių imčių, abipusiai aklo, placebo kontroliuojamo 3 fazės tyrimo (ARIEL3) duomenimis. Atliekant pirminį palaikomojo gydymo indikacijos vertinimą turėta nedaug tarpinės bendros išgyvenimo trukmės analizės duomenų, tačiau manyta, kad bendros išgyvenimo trukmės blogėjimas yra mažai tikėtinas. Neseniai gauta daugiau brandžių bendros išgyvenimo trukmės duomenų pagal palaikomojo gydymo indikaciją (2022 m. balandžio 12 d. pateiktos ARIEL3 tyrimo galutinės bendros išgyvenimo trukmės analizės preliminarūs rezultatai), o turimi galutinės bendros

išgyvenimo trukmės duomenys gauti atlikus tarpinę analizę, kuri atlikta esant 51 proc. duomenų brandai. Galutinių ARIEL4 tyrimo bendros išgyvenimo trukmės duomenų dar nėra.

Atsižvelgdamas į tyrimo ARIEL4 gautus rezultatus (rukaparibo atšakos bendros išgyvenimo trukmės mediana buvo 7,5 mėn. trumpesnė; žr. pirmiau pateiktą informaciją) ir kol nebus baigta išsami duomenų peržiūra, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) laikosi nuomonės, kad, atsargumo sumetimais, negalima pradėti naujo platinai jautriu, pasikartojančiu arba progresuojančiu germinalinių ir (arba) somatinių BRCA genų mutacijų, aukšto laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu sergančių suaugusių pacienčių, kurios anksčiau du ar daugiau kartų buvo gydytos chemoterapiniais platinos vaistais, ir kurios negali toleruoti tolesnio gydymo chemoterapiniais platinos vaistais, gydymo Rubraca.

Minėta laikinoji priemonė turi būti nurodyta Rubraca informaciniuose dokumentuose ir specialiu raštu pranešta sveikatos priežiūros specialistams. Šių laikinųjų priemonių tinkamumas bus persvarstytas šiuo metu vykstančios Direktyvos 2001/83/EB 20 straipsnyje numatytos procedūros metu.

Pacientams, kurie šiuo metu gydomi Rubraca pagal 3-čio ar tolesnio gydymo indikaciją, bet kokį sprendimą tęsti gydymą ar jį pakeisti, turi priimti pacientai su gydytojais, atsižvelgę į klinikinės konkrečios atvejo aplinkybes, įvertinę, pvz., skirto gydymo trukmę, numatomą gydymo naudą ir tai, kaip gydymas toleruojamas, taip pat naudos ir rizikos santykį atsižvelgiant į turimą informaciją.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą, ir visų pirma aptarė, ar nereikėtų, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalimi ir atsižvelgiant į Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnyje nurodytas priežastis, imtis laikinųjų priemonių dėl Rubraca (rukaparibo),
- CHMP peržiūrėjo komitetui pateiktus duomenis, gautus atlikus tyrimą CO-338-043 (ARIEL4; rukaparibo ir chemoterapinių vaistų gydant pasikartojantį kiaušidžių vėžį palyginimas), įskaitant tarpinės bendros išgyvenimo trukmės analizės, kuri atlikta esant 51 proc. duomenų brandai, rezultatus,
- CHMP laikosi nuomonės, kad atliekant šią tarpinę bendros išgyvenimo trukmės analizę nustatytas bendros išgyvenimo trukmės blogėjimas rukaparibą vartojančių pacientų grupėje, palyginti su pacientų, kuriems skiriami chemoterapiniai vaistai, grupe, kelia susirūpinimą dėl pagal 3-čio ar tolesnio gydymo indikaciją vartojamo rukaparibo naudos ir rizikos santykio.
- Todėl, kol nebus baigta peržiūra ir gauti brandūs bendros išgyvenimo trukmės duomenys, atsargumo sumetimais CHMP laikinai rekomenduoja nepradėti naujo platinai jautriu, pasikartojančiu arba progresuojančiu germinalinių ir (arba) somatinių BRCA genų mutacijų, aukšto laipsnio epiteliniu kiaušidžių, kiaušintakių arba pirminių pilvaplėvės vėžiu sergančių suaugusių pacienčių, kurios anksčiau du ar daugiau kartų buvo gydytos chemoterapiniais platinos vaistais, ir kurios negali toleruoti tolesnio gydymo chemoterapiniais platinos vaistais, monoterapinio gydymo rukaparibu;

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Rubraca (rukaparibo) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti laikinieji preparato informacinių dokumentų pakeitimai. Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Rubraca (rukaparibo) registracijos pažymėjimo sąlygas.

Ši nuomonė neturės poveikio šiuo metu vykstančios Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytos procedūros galutinėms išvadoms.