

IV pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

2021. gada 27. augustā tika iesniegts pieteikums par *Rubraca* II tipa variāciju (EMA/H/C/004272/II/0029), lai iesniegtu 3. fāzes atklāta tipa daudzcentru, nejaušināta pētījuma rezultātus, kurā tika novērtēta rukaparība efektivitāte un drošums, salīdzinot ar ķīmijterapiju recidivējoša olnīcu vēža ārstēšanai (pētījums CO-338-043 (ARIEL4)). Šis pētījums ir norādīts II pielikumā kā pēdējais konkrētais pienākums.

Lai gan galīgajā analizē tika novērota dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) atšķirība par labu rukaparībam, kopējās dzīvildzes (OS) starpposma analīze, kas tika veikta ar datu 51 % gatavību, tomēr uzrādīja kaitējumu dzīvildzei.

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija 2022. gada 22. aprīlī lūdza CHMP novērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz *Rubraca* ieguvuma un riska attiecību apstiprinātajā "monoterapijas ārstēšanā pieaugušām pacientēm ar pret platīnu jutīgu, recidivējošu vai progresējošu, krūts vēzi mutējušu (dzimumšūnās un/vai somatiskajās šūnās), augstas diferenciācijas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuras ir ārstētas ar divām vai vairākām platīnu saturošas ķīmijterapijas līnijām un kuras vairs nespēj panest turpmāku platīnu saturošu ķīmijterapiju" indikācijā (turpmāk tekstā — "sākot no trešās izvēles ārstēšanas" indikācija, iebilstot pret otru apstiprināto "uzturēšanas" indikāciju) un sniegt atzinumu par to, vai reģistrācija ir jāsaglabā vai jāgroza.

Eiropas Komisija turklāt vēlējās noskaidrot aģentūras viedokli, vai sabiedrības veselības aizsardzības nolūkos būtu jāveic kādi pagaidu pasākumi.

Šis atzinums attiecas tikai uz CHMP ieteiktajiem pagaidu pasākumiem, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem provizoriskajiem datiem. Šie pagaidu pasākumi neietekmē pašlaik saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās pārskatīšanas procedūras iznākumu.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Lai gan drošuma profila izmaiņas netika novērotas un pētījumā *ARIEL4* tika novērota atšķirība par labu rukaparībam primārā mērķa kritērija – dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*invPFS*) – galīgajā analizē, konstatējumi par OS starpposma analīzi, kas veikta ar datu 51 % gatavību, rada nopietnas bažas un var ietekmēt *Rubraca* ieguvuma un riska attiecību.

Tomēr šos OS konstatējumus neuzskata par būtiskiem "uzturošās" indikācijas gadījumā, jo līdz šim negatīvā ietekme uz kopējo dzīvildzi ir novērota tikai "sākot no trešās izvēles" ārstēšanas gadījumā un šo pacienšu patofizioloģiskie raksturlielumi ievērojami atšķiras no to pacienšu raksturlielumiem, kuras saņem "uzturošo" terapiju. Turklāt, lai gan indikācija "ārstēšana sākot no trešās izvēles" bija pamatota ar apkopotiem populācijas apakšgrupas datiem no diviem 2. fāzes atklātiem pētījumiem, pēc kuriem sekoja reģistrācija ar nosacījumiem un vienošanās par īpašiem pienākumiem, vēlāk apstiprinātā indikācija "uzturošā" tika pamatota ar datiem no randomizēta, dubultakla, placebo kontrolēta 3. fāzes pētījuma (*ARIEL3*), kas atbalstīja šo indikāciju. Sākotnējā "uzturošās" indikācijas novērtējumā bija pieejami ierobežoti starpposma kopējās dzīvildzes dati, bet tika uzskatīts, ka nelabvēlīga ietekme uz OS ir maz ticama. Nesen ir kļuvuši pieejami pilnīgāki uzturēšanas režīma OS dati (pirmo izvēļu rezultāti no pētījuma *ARIEL3* galīgās OS analīzes, kas iesniegti 2022. gada 12. aprīlī), savukārt pieejamie OS dati no *ARIEL4* ir iegūti no starpposma analīzes ar datu 51 % gatavību. Galīgie OS dati no *ARIEL4* pētījuma vēl nav pieejami.

Nemot vērā *ARIEL4* pētījumā ziņotos konstatējumus (par OS 7,5 mēnešiem īsāku mediānu rukaparība grupā skatiet informāciju iepriekš) un līdz ir pabeigta rūpīga datu pārskatīšana, CHMP uzskata, ka piesardzības nolūkos nav jāuzsāk jauna ārstēšana ar *Rubraca* pieaugušām pacientēm ar pret platīnu jutīgu, recidivējošu vai progresējošu, krūts vēzi mutējušu (dzimumšūnās un/vai somatiskajās šūnās),

augstas diferenciācijas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuras ir ārstētas ar divām vai vairākām iepriekšējām platīnu saturošas ķīmijterapijas izvēlēm un kuras vairs nespēj panest turpmāku platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Iepriekšminētais pagaidu pasākums ir jāatspoguļo *Rubraca* zāļu informācijā un jāpaziņo veselības aprūpes speciālistiem īpašā vēstulē. Šo pagaidu pasākumu atbilstība tiks pārskatīta notiekošās procedūras ietvaros saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EC 20. panta procedūru.

Pacientēm, kuras pašlaik saņem *Rubraca* terapiju "sākot no trešās izvēles" indikācijai, lēmums par ārstēšanas turpināšanu vai izmaiņām jāpieņem pacientēm un ārstiem individuālā stāvokļa klīniskajā kontekstā, ņemot vērā, piemēram, saņemtās ārstēšanas ilgumu, konstatētos ieguvumus un ārstēšanas panesamību, kā arī ieguvuma un riska attiecību, ņemot vērā pieejamo informāciju.

CHMP atzinuma pamatojums

tā kā:

- CHMP apsvēra procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu, jo īpaši attiecībā uz pagaidu pasākumu nepieciešamību saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu attiecībā uz *Rubraca* (rukaparību) un ņemot vērā Direktīvas 2001/83/EC 116. pantā noteikto pamatojumu;
- CHMP pārskatīja datus, kas bija pieejami komitejai pētījumā CO-338-043 (*ARIEL4*; salīdzinot rukaparību ar ķīmijterapiju recidivējoša olnīcu vēža ārstēšanai), tostarp kopējās dzīvildzes (OS) starpposma analīzes rezultātus, kas iegūti pēc datu 51 % gatavības;
- CHMP uzskata, ka šajā OS starpposma analīzē novērotais kaitējums rukaparība grupā salīdzinājumā ar grupu, kas saņem ķīmijterapiju, radīja bažas par rukaparība ieguvuma un riska attiecību "sākot no trešā izvēles ārstēšanas" indikācijā;
- tāpēc, kamēr tiek veikta pārskatīšana un top pieejami gatavi OS dati, CHMP īslaicīgi iesaka profilaktiski nesākt jaunu monoterapiju ar rukaparību pieaugušām pacientēm ar pret platīnu jutīgu, recidivējošu vai progresējošu, krūts vēzi mutējušu (dzimumšūnās un/vai somatiskajās šūnās), augstas diferenciācijas pakāpes epiteliālu olnīcu, olvadu vai primāru peritoneālu vēzi, kuras ir ārstētas ar divām vai vairākām iepriekšējām platīnu saturošas ķīmijterapijas līnijām un kuras nespēj panest turpmāku platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Ņemot vērā iepriekšminēto, komiteja uzskata, ka *Rubraca* (rukaparība) ieguvuma un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veikti iepriekšminētie pagaidu grozījumi zāļu informācijā. Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Rubraca* (rukaparība) reģistrācijas apliecības nosacījumos.

Šis atzinums neietekmē saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās procedūras galīgos secinājumus.