

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 27. august 2021 blev der indgivet ansøgning om en type II-ændring for Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) med henblik på fremlæggelse af resultaterne af et ikkeblindet, randomiseret fase 3-studie på flere centre, der evaluerede virkningsgraden og sikkerheden af rucaparib sammenlignet med kemoterapi til behandling af recidiveret ovariecancer (studie CO-338-043 (ARIEL4)). Dette studie er opført som den sidste specifikke forpligtelse i bilag II.

Selv om der i den endelige analyse blev observeret en forskel i den progressionsfrie overlevelse i rucaparibs favør, viste en interimanalyse af samlet overlevelse udført ved en datamodenhed på 51 % dog en negativ indvirkning på den samlede overlevelse.

Den 22. april 2022 anmodede Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 CHMP om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder vedrørende benefit-risk-forholdet for Rubraca i den godkendte indikation "*monoterapibehandling af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende eller progressiv BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high grade epithelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som er blevet behandlet med to eller flere tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi, og som ikke kan tolerere yderligere platinbaseret kemoterapi*" (i det følgende indikationen "tredjelinjebehandling eller senere" set i forhold til den anden godkendte indikation "vedligeholdelse") og at afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen bør bibeholdes eller ændres.

Desuden anmodede Europa-Kommissionen agenturet om en udtalelse om, hvorvidt det er nødvendigt at iværksætte midlertidige foranstaltninger af hensyn til folkesundheden.

Denne udtalelse vedrører kun midlertidige foranstaltninger anbefalet af CHMP på grundlag af de foreløbige data, der er tilgængelige på nuværende tidspunkt. Disse midlertidige foranstaltninger gennemføres med forbehold for udfaldet af den igangværende gennemgang i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Der blev ikke observeret ændringer i sikkerhedsprofilen, og i den endelige analyse sås en forskel i rucaparibs favør for det primære endepunkt progressionsfri overlevelse af investigator (invPFS) i ARIEL4-studiet, men resultaterne af interimanalysen af samlet overlevelse udført ved en datamodenhed på 51 % giver anledning til alvorlige betænkeligheder og kan påvirke benefit-risk-forholdet for Rubraca.

Disse resultater vedrørende den samlede overlevelse anses dog ikke for relevante for indikationen "vedligeholdelse", da den negative indvirkning på den samlede overlevelse indtil videre kun er observeret i indikationen "tredjelinjebehandling eller senere", og de patofysiologiske egenskaber hos disse patienter er markant anderledes end hos patienter, der får vedligeholdelsesbehandling. Desuden gælder det, at selv om indikationen "tredjelinjebehandling eller senere" var baseret på data fra en samlet sikkerhedspopulation fra to ikkeblindede fase 2-studier, der førte til en betinget godkendelse og aftalte specifikke forpligtelser, var den efterfølgende godkendte indikation "vedligeholdelse" baseret på data fra et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (ARIEL3), der understøttede denne indikation. Under den indledende vurdering af indikationen "vedligeholdelse" forelå der begrænsede foreløbige data om samlet overlevelse, men en negativ indvirkning på den samlede overlevelse blev anset for usandsynlig. Mere modne data om samlet overlevelse i vedligeholdesscenariet er for nylig blevet tilgængelige (de foreløbige resultater fra den endelige analyse af samlet overlevelse i ARIEL3-studiet fremlagt den 12. april 2022), mens de tilgængelige data om samlet overlevelse fra ARIEL4 stammer fra en interimanalyse udført ved en datamodenhed på 51 %. Endelige data vedrørende samlet overlevelse fra ARIEL4-studiet foreligger endnu ikke.

På baggrund af resultaterne indberettet i forbindelse med ARIEL4-studiet (gennemsnitlig samlet overlevelse 7,5 måneder kortere for rucaparib-armen, jf. ovenstående oplysninger), og indtil en grundig gennemgang af dataene er afsluttet, vurderer CHMP derfor som sikkerhedsforanstaltning, at der ikke bør indledes ny behandling med Rubraca hos voksne patienter med platinfølsom, recidiverende eller progressiv BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som er blevet behandlet med to eller flere tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi, og som ikke kan tolerere yderligere platinbaseret kemoterapi.

Ovennævnte midlertidige foranstaltning bør afspejles i produktinformationen for Rubraca og meddeles sundhedspersoner i et særskilt brev. Hvorvidt disse midlertidige foranstaltninger er tilstrækkelige, vil blive vurderet som led i den igangværende procedure i henhold til artikel 20 i direktiv 2001/83/EF.

For patienter, der på nuværende tidspunkt behandles med Rubraca for indikationen "tredjelinjebehandling eller senere", bør en beslutning om eventuel fortsættelse eller ændring af behandlingen træffes i fællesskab af patienten og lægen på grundlag af den kliniske sammenhæng og den enkelte patients individuelle situation, f.eks. under hensyntagen til varigheden af den modtagne behandling, behandlingens formodede fordele og tolerabilitet, og benefit-risk-forholdet på grundlag af den foreliggende information.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig vedrørende behovet for midlertidige foranstaltninger i overensstemmelse med artikel 20, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 for Rubraca (rucaparib) og under hensyntagen til begrundelserne i artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.
- CHMP gennemgik de data, der var stillet til rådighed for udvalget fra studie CO-338-043 (ARIEL4, sammenligning af rucaparib med kemoterapi til behandling af recidiveret ovariecancer), herunder resultaterne af interimanalysen af samlet overlevelse udført ved en datamodenhed på 51 %.
- CHMP finder, at den observerede negative indvirkning på den samlede overlevelse i den gruppe, der fik rucaparib, set i forhold til den gruppe, der fik kemoterapi, i forbindelse med denne interimanalyse af samlet overlevelse gav anledning til betænkeligheder angående benefit-risk-forholdet for rucaparib i indikationen "tredjelinjebehandling eller senere".
- CHMP anbefaler derfor som en sikkerhedsforanstaltning, mens gennemgangen er undervejs, og indtil modne data om samlet overlevelse bliver tilgængelige, at der ikke indledes ny monoterapibehandling med rucaparib hos voksne patienter med platinfølsom, recidiverende eller progressiv BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som er blevet behandlet med to eller flere tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi, og som ikke kan tolerere yderligere platinbaseret kemoterapi.

På baggrund af ovenstående konkluderer udvalget, at benefit-risk-forholdet for Rubraca (rucaparib) fortsat er positivt, under forudsætning af at de vedtagne midlertidige ændringer af produktinformationen gennemføres. Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for Rubraca (rucaparib) ændres.

Udtalelsen er med forbehold for de endelige konklusioner i den igangværende procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.