

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Am 27. August 2021 wurde eine Typ-II-Änderung für Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) beantragt, um Ergebnisse einer multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib im Vergleich zur Chemotherapie von rezidiertem Ovarialkarzinom (Studie CO-338-043 (ARIEL4)) vorzulegen. Diese Studie ist als letzte besondere Verpflichtung in Anhang II aufgeführt.

Obwohl in der abschließenden Analyse ein Unterschied im progressionsfreien Überleben (PFS) zugunsten von Rucaparib beobachtet wurde, zeigte eine Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens (OS) bei einer Datenreife von 51 % eine Beeinträchtigung des OS.

Am 22. April 2022 ersuchte die Europäische Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 den CHMP um eine Bewertung der Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rubraca bei der zugelassenen Indikation *„Monotherapie von erwachsenen Patienten mit platin sensitivem, rezidiertem oder fortschreitendem BRCA-mutiertem (Keimbahn und/oder somatisch), hochgradigem epithelalem Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die mit zwei oder mehr Vorlinien einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden und die eine weitere platinbasierte Chemotherapie nicht vertragen können (im Folgenden „Drittlinienbehandlung oder mehr“, in Widerspruch zu der anderen zugelassenen Indikation „Erhaltungstherapie“)* sowie um ein Gutachten darüber, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten oder geändert werden sollte.

Darüber hinaus bat die Europäische Kommission die Agentur um eine Stellungnahme zu der Frage, ob vorläufige Maßnahmen notwendig seien, um die öffentliche Gesundheit zu schützen.

Dieses Gutachten bezieht sich nur auf die vorläufigen Maßnahmen, die vom CHMP aufgrund der derzeit verfügbaren vorläufigen Daten empfohlen wurden. Diese vorläufigen Maßnahmen greifen dem Ausgang der laufenden Prüfung gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004 nicht vor.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Obwohl keine Änderungen am Sicherheitsprofil beobachtet wurden und in der abschließenden Analyse für den primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt (invPFS) in der Studie ARIEL4 ein Unterschied zugunsten von Rucaparib beobachtet wurde, geben die Ergebnisse der Zwischenanalyse des OS bei einer Datenreife von 51 % Anlass zu ernststen Bedenken und können sich auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rubraca auswirken.

Diese OS-Befunde werden jedoch für die Indikation „Erhaltungstherapie“ nicht als relevant angesehen, da die negativen Auswirkungen auf das Gesamtüberleben bisher nur bei der Indikation „Drittlinienbehandlung oder mehr“ beobachtet wurden und sich die pathophysiologischen Merkmale dieser Patienten deutlich von denen der Patienten unter „Erhaltungstherapie“ unterscheiden. Während die Indikation „Drittlinienbehandlung oder mehr“ auf gepoolten Daten der Untergruppe der Population aus zwei offenen Phase-II-Studien beruhte, die zu einer Zulassung unter besonderen Bedingungen und vereinbarten besonderen Auflagen führten, beruhte die anschließend genehmigte Indikation „Erhaltung“ auf Daten aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (ARIEL3), die diese Indikation unterstützte. Während der Erstbewertung der Indikation „Erhaltung“ waren nur begrenzte Zwischendaten zum Gesamtüberleben verfügbar, eine nachteilige Auswirkung auf das OS wurde jedoch als unwahrscheinlich erachtet. Kürzlich sind ausgereifere OS-Daten im Erhaltungssetting verfügbar geworden (Ergebnisse der abschließenden OS-Analyse der am 12. April 2022 eingereichten Studie ARIEL3), während die verfügbaren OS-Daten aus ARIEL4 aus einer Zwischenanalyse mit einer Datenreife von 51 % stammen. Die endgültigen Daten zum OS aus der ARIEL4-Studie sind noch nicht verfügbar.

In Anbetracht der Ergebnisse der ARIEL4-Studie (medianes OS 7,5 Monate kürzer für den Rucaparib-Arm, siehe Einzelheiten oben) und bis zum Abschluss einer gründlichen Überprüfung der Daten ist der CHMP daher der Auffassung, dass bei erwachsenen Patienten mit platinsensitivem, rezidiertem oder fortschreitendem, BRCA-mutiertem (Keimbahn und/oder somatischem), hochgradigem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die mit zwei oder mehr vorherigen Linien einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden und keine weitere platinbasierte Chemotherapie vertragen können, als Vorsichtsmaßnahme keine neue Behandlung mit Rubraca eingeleitet werden sollte.

Die oben genannte vorübergehende Maßnahme sollte in die Produktinformationen von Rubraca aufgenommen und den Angehörigen der Gesundheitsberufe in einem speziellen Schreiben mitgeteilt werden. Die Angemessenheit dieser vorübergehenden Maßnahmen wird im Rahmen des laufenden Verfahrens nach Artikel 20 der Richtlinie 2001/83/EC überprüft.

Bei Patienten, die derzeit für die Indikation „Drittlinienbehandlung oder mehr“ mit Rubraca behandelt werden, sollten die Patienten und Ärzte im klinischen Kontext der individuellen Situation über eine etwaige Fortsetzung oder Änderung der Behandlung entscheiden, wobei beispielsweise die Dauer der Behandlung, der wahrgenommene Nutzen und die Verträglichkeit der Behandlung sowie das Nutzen-Risiko-Verhältnis angesichts der verfügbaren Informationen zu berücksichtigen sind.

Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP prüfte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, insbesondere in Bezug auf die Notwendigkeit vorläufiger Maßnahmen gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Rubraca (Rucaparib) und unter Berücksichtigung der in Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EC dargelegten Gründe.
- Der CHMP prüfte die dem Ausschuss zur Verfügung gestellten Daten aus der Studie CO-338-043 (ARIEL4; Vergleich von Rucaparib mit Chemotherapie zur Behandlung von rezidiertem Ovarialkarzinom), einschließlich der Ergebnisse der Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens (OS), die mit einer Datenreife von 51 % durchgeführt wurde.
- Der CHMP ist der Auffassung, dass die in dieser Zwischenanalyse des OS beobachtete Beeinträchtigung des OS in der Rucaparib-Gruppe gegenüber der Gruppe, die eine Chemotherapie erhält, Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Rucaparib bei der Indikation „Drittlinienbehandlung oder mehr“ aufwarf.
- Daher empfiehlt der CHMP, während die Überprüfung läuft und reife OS-Daten verfügbar werden, bei erwachsenen Patienten mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, BRCA-mutiertem (Keimbahn und/oder somatischem), hochgradigem epitheliale Ovarialkarzinom, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die zuvor mit zwei oder mehr Linien einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden und eine weitere platinbasierte Chemotherapie nicht vertragen, als vorübergehende Vorsichtsmaßnahme keine neue Monotherapie mit Rucaparib einzuleiten.

In Anbetracht der vorstehenden Ausführungen ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rubraca (Rucaparib) vorbehaltlich der vereinbarten vorübergehenden Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist. Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Rubraca (Rucaparib) aus.

Diese Empfehlung hat keine Auswirkungen auf die endgültigen Schlussfolgerungen des derzeit laufenden Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004.