

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Rubraca (Rucaparib) ist seit 2018 zugelassen und wird angewendet:

- als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr platinbasierten Chemotherapielinien vorbehandelt wurden und keine weitere platinbasierte Chemotherapie tolerieren (Indikation „3. oder weitere Behandlungslinie“ oder „Behandlung“);
- als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platin sensitivem rezidiertem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die nach platinbasierter Chemotherapie in (vollständiger oder partieller) Remission sind (Indikation „Erhaltungstherapie“).

Rubraca erhielt zunächst eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ (*Conditional Marketing Authorisation*, CMA) in der Indikation „Behandlung“ basierend auf den Daten der Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) aus einer gepoolten Population zweier einarmiger Phase-II-Studien, nämlich der Studie CO-338-010 und der Studie CO-338-017. Dieses CMA wurde vorbehaltlich der Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib in Studie CO-338-043 (ARIEL4), einer multizentrischen, offenen, randomisierten (2:1) Phase-III-Studie mit Rucaparib 600 mg b.i.d. im Vergleich zu Chemotherapie bei Patientinnen mit rezidiertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen, die mit zwei oder mehr Chemotherapielinien vorbehandelt waren, erteilt. Diese Studie ist in Anhang II der Produktinformation zu Rubraca als spezifische Verpflichtung aufgeführt.

Am 27. August 2021 wurde bei der EMA ein Antrag auf Typ-II-Änderung (EMA/H/C/004272/II/0029) eingereicht, um die Ergebnisse der Studie CO-338-043 (ARIEL4) zu bewerten. Während der Beurteilung dieses Verfahrens wurde zwar in der abschließenden Analyse ein Unterschied beim progressionsfreien Überleben (PFS) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (invPFS) zugunsten von Rucaparib beobachtet, eine Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens (OS), die mit einer Datenreife von 51 % durchgeführt wurde, zeigte jedoch bei mit Rucaparib behandelten Patientinnen im Vergleich zu Patientinnen unter Chemotherapie eine nachteilige Auswirkung auf das OS.

Angesichts des Vorstehenden leitete die Europäische Kommission am 22. April 2022 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und ersuchte den CHMP, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis in der zugelassenen Indikation „3. oder weitere Behandlungslinie“ zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweilige(n) Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen aufrecht erhalten oder geändert werden sollte(n). Darüber hinaus ersuchte die Europäische Kommission die EMA um eine Stellungnahme bezüglich der Frage, ob zum Schutz der öffentlichen Gesundheit vorübergehende Maßnahmen erforderlich seien. Zu beachten ist, dass die Indikation „Erhaltungstherapie“ bei dieser Überprüfung nicht berücksichtigt wurde, da ihre Genehmigung auf Daten aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (ARIEL3) beruhte. Bei der ursprünglichen Bewertung der Indikation „Erhaltungstherapie“ lagen nur begrenzte Interimsdaten zum Gesamtüberleben vor, eine nachteilige Auswirkung auf das OS wurde jedoch als unwahrscheinlich erachtet. Seit kurzem liegen ausgereifere Daten zur Indikation „Erhaltungstherapie“ vor, die keinen Anlass für Bedenken hinsichtlich einer potenziellen Beeinträchtigung des OS geben.

Auf der Plenarsitzung des CHMP im April 2022 vereinbarte der Ausschuss auf der Grundlage der verfügbaren Daten als vorübergehende Maßnahme, dass keine neue Behandlung mit Rubraca bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch) eingeleitet werden sollte, die mit zwei oder mehr platinbasierten Chemotherapielinien vorbehandelt wurden und eine weitere platinbasierte Chemotherapie nicht tolerieren. Der CHMP einigte sich außerdem auf eine direkte Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC), um diese vorübergehende Beschränkung an das medizinische Fachpersonal zu kommunizieren, sowie auf einen Kommunikationsplan.

Im Rahmen des Befassungsverfahrens berücksichtigte der CHMP alle verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht worden waren, einschließlich neuer Daten aus einer abschließenden Analyse von OS-Daten mit Stichtag 10. April 2022 bei einer Datenreife von 70 %, des zweiten Ereignisses des progressionsfreien Überlebens (PFS2) sowie Daten zur Sicherheit.

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Positive Wirkungen

In der Studie ARIEL4 wurde in der Rucaparib-Behandlungsgruppe ein statistisch signifikanter Anstieg des invPFS, des primären Endpunkts, im Vergleich zur Chemotherapie mit einem berichteten medianen invPFS von 7,4 Monaten für die Rucaparib-Gruppe gegenüber 5,7 Monaten für die Chemotherapie-Gruppe berichtet (Hazard Ratio [HR] 0,665 [95 %-KI: 0,516 - 0,858]; $p = 0,0017$). Die Ergebnisse für sekundäre Endpunkte wie die Gesamtansprechrate (*Overall Response Rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*Duration of Response*, DOR) waren für Rucaparib ebenfalls numerisch höher, jedoch nicht statistisch signifikant.

Negative Wirkungen

In der *Intent-to-treat* (ITT)-Population betrug das mediane OS 19,4 Monate in der Rucaparib-Gruppe im Vergleich zu 25,4 Monaten in der Chemotherapie-Gruppe, was einer HR von 1,31 [95 %-KI: 1,00 - 1,73; $p = 0,0507$] entsprach.

Die beobachtete nachteilige Auswirkung auf das OS wird durch die Ergebnisse in der platinresistenten Untergruppe bestimmt, in der die schlechtesten Ergebnisse beobachtet wurden (HR 1,51; [95 %-KI: 1,05 - 2,17]; $p = 0,0251$), was 51 % der Patientinnenpopulation entspricht. Die HR für das OS in den anderen Untergruppen der vollständig und partiell platinsensitiven Gruppen betrug 1,24 [95 %-KI: 0,62 - 2,50] ($p = 0,5405$) bzw. 0,97 [95 %-KI: 0,58 - 1,62] ($p = 0,9129$), die nicht als beruhigend angesehen werden.

Für das progressionsfreie Überleben in einer nachfolgenden Behandlungslinie (PFS 2) wurden in keiner Population Unterschiede zwischen Rucaparib- und Chemotherapie-Arm beobachtet.

In Bezug auf die Sicherheit war die Behandlung mit Rucaparib mit schwereren unerwünschten Ereignissen (SUE) verbunden als die Chemotherapie. Hierunter fielen z. B. unerwünschte Ereignisse (UE) 3. Grades oder höher, schwerwiegende UE, UE mit Todesfolge und UE, die im Vergleich zum Chemotherapie-Kontrollarm zu Dosisunterbrechungen oder einer Dosisreduktion führten.

Die häufigsten UE in der Rucaparib-Gruppe waren Anämie und/oder vermindertes Hämoglobin, Übelkeit, Asthenie und/oder Ermüdung und/oder Lethargie, erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST) sowie Erbrechen. Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAE) 3. Grades oder höher in der Rucaparib-

Gruppe waren Anämie und/oder vermindertes Hämoglobin sowie Neutropenie und/oder eine verminderte absolute Neutrophilenzahl. Schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (SUE) in der Rucaparib-Gruppe waren hauptsächlich auf eine Myelosuppression infolge von Anämie und/oder vermindertem Hämoglobin zurückzuführen. Darmverschluss und Tod wurden in der Rucaparib-Gruppe häufiger als in der Chemotherapie-Gruppe beobachtet und führten meist zu einem Absetzen der Studienmedikation unter Rucaparib-Behandlung. Mehrere Bedenken bezogen sich auch auf den Zeitpunkt der Todesfälle aufgrund von Progression, UE oder anderen Ursachen, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Verlauf des Verfahrens nicht ausgeräumt werden konnten.

Nutzen-Risiko-Bewertung und Diskussion

Die Ergebnisse der Studie ARIEL4 sollten die Wirksamkeit (und Sicherheit) von Rucaparib durch den Nachweis in einer gepoolten Analyse zweier einarmiger Studien (Studie CO 338 010 und Studie CO 338 017) bestätigen, die die ursprüngliche Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ von Rubraca (Rucaparib) in der Indikation „Behandlung“ stützten.

Trotz eines in der Studie berichteten statistisch signifikanten Anstiegs des invPFS wurde bei der Zwischen- und der abschließenden Datenanalyse der Studie eine nachteilige Auswirkung von Rucaparib auf das OS im Vergleich zur Chemotherapie-Kontrolle beobachtet.

Die Untergruppe der platinsensitiven Patientinnen in der Studie, insbesondere derjenigen mit partieller Sensitivität, stellte die relevanteste Population für eine Bestätigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Rucaparib in der zugelassenen Indikation „Behandlung“ dar. Allerdings, und obwohl es nur begrenzt möglich war, aus den Studiendaten der Untergruppen in den platinsensitiven Populationen Schlussfolgerungen zu ziehen, wurden die Ergebnisse zum OS, wie oben erläutert, nicht als beruhigend eingestuft.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen behauptete, die Ergebnisse seien auf den Wechsel der Patientinnen vom Kontrollarm in den Rucaparib-Arm nach Krankheitsprogression zurückzuführen, der allen Patientinnen unabhängig von ihrem Platinsensitivitätsstatus offen stand. In diesem Zusammenhang legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Ergebnisse mehrerer Sensitivitätsanalysen vor. Trotz der in einigen dieser Analysen beobachteten nicht-negativen OS-Ergebnisse bestehen jedoch nach wie vor Bedenken in Bezug auf die verwendeten Analysemethoden, die auf starken Annahmen beruhten und keinen Ausschluss nachteiliger Auswirkungen auf das OS zuließen.

Darüber hinaus liegen keine überzeugenden Belege dafür vor, dass die nachteilige Wirkung auf das OS speziell durch eine platinresistente Krankheit bedingt sein könnte. Daher lässt sich eine nachteilige Wirkung in anderen Untergruppen, einschließlich platinsensitiven Patientinnen, nicht ausschließen.

Der negative Effekt auf das OS konnte ebenfalls nicht vollständig erklärt werden, da sich die PFS2-Kurven überschneiden und der Zeitpunkt der Todesfälle entweder bedingt durch die Grunderkrankung, unerwünschte Ereignisse oder andere Ursachen unbekannt ist.

Ferner entspricht die Untergruppe der in die Studie aufgenommenen Patientinnen mit platinsensitiver Krankheit nicht exakt der Zielgruppe der zugelassenen Indikation „Behandlung“ (platinsensitive Patientinnen, die eine weitere platinbasierte Therapie nicht tolerieren), da ein Teil der Patientinnen in der Studie eine Platintherapie entweder als Kontroll- oder als Folgetherapie erhielt. Die Interpretation der OS-Daten der Studie wurde somit durch die anschließende Platintherapie in allen platinsensitiven Untergruppen erschwert. Von Bedeutung ist, dass durch die im Verlauf des Verfahrens vorgelegten zusätzlichen Daten die Bedenken, der negative Effekt auf

das OS könne auch auf die für Rubraca zugelassene Indikation „Behandlung“ gelten, nicht ausgeräumt werden konnten.

In Bezug auf Sicherheitsaspekte bestehen weiterhin Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Todesfälle aufgrund von Progression, UE oder anderen Ursachen. Es ist daher unklar, inwieweit UE oder damit verbundene Aspekte (z. B. Behandlungsabbrüche, Behandlungsunterbrechungen) zu der beobachteten negativen Auswirkung auf das OS beigetragen haben.

Insgesamt bleibt unklar, ob der nachteilige Effekt auf das OS durch Sicherheitsprobleme, mangelnde Wirksamkeit oder eine Kombination aus beiden bedingt ist. Daher bestehen weiterhin erhebliche Bedenken in Bezug auf eine potenziell nachteilige Wirkung von Rucaparib auf das OS im Vergleich zu Chemotherapie bei der spezifischen Patientinnenpopulation, die unter die Indikation „Behandlung“ fällt. Daher kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rubraca in dieser Indikation nicht mehr als positiv angesehen werden.

Infolgedessen ist der CHMP der Ansicht, dass die Indikation für Rubraca auf die Erhaltungstherapie als Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit (vollständiger oder partieller) Remission nach platinbasierter Chemotherapie beschränkt werden sollte und die Produktinformation entsprechend geändert werden sollte.

Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP prüfte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Rubraca (Rucaparib).
- Der CHMP prüfte sämtliche Daten, die dem Ausschuss vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen aus der Studie CO-338-043 (ARIEL4; Vergleich von Rucaparib mit Chemotherapie zur Behandlung des rezidierten Ovarialkarzinoms) zur Verfügung gestellt wurden, u. a. die Ergebnisse der abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens (OS).
- Der CHMP war der Auffassung, dass die in der Studie ARIEL4 beobachtete nachteilige Wirkung auf das OS in der Rucaparib-Gruppe im Vergleich zur Chemotherapie-Gruppe, die in der Studie ARIEL4 beobachtet wurde, möglicherweise für die Monotherapie von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder progressivem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr platinbasierten Chemotherapielinien vorbehandelt wurden und eine weitere platinbasierte Chemotherapie nicht tolerieren, relevant ist (Indikation „Behandlung“).
- Es bleibt unklar, ob die negative Auswirkung auf das OS durch mangelnde Wirksamkeit, Sicherheitsprobleme oder eine Kombination aus beiden verursacht wird.
- Da die Behandlungsindikation von einer Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib in Studie CO-338-043 (ARIEL4) abhängig war und die Bedenken durch keine anderen verfügbaren Daten ausgeräumt werden konnten, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Rubraca (Rucaparib) bei dieser Indikation gegenüber den Risiken nicht überwiegt.
- In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Rubraca (Rucaparib) bei der Indikation "Behandlung" negativ ist. Daher sollte das Arzneimittel nur als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen

Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem, *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinbasierte Chemotherapie (vollständig oder teilweise) ansprechen, angewendet werden.

Aus diesem Grund spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Rubraca (Rucaparib), vorbehaltlich der Änderung der Produktinformation, aus.