

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Rubraca (rucaparib) is sinds 2018 goedgekeurd en is geïndiceerd:

- als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige, recidiverende of progressieve, borstkankergen-gemuteerde (BRCA-gemuteerde) (door kiembaanmutatie en/of somatische mutatie), hooggradige epitheliale eierstokkanker, eileiderkanker of primaire buikvlieskanker die reeds twee of meer chemotherapiekuren op basis van platina hebben ondergaan en geen verdere op platina gebaseerde chemotherapie meer kunnen verdragen (indicatie voor 'derdelijnsbehandeling of latere therapie' of indicatie voor 'behandeling');
- als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige recidiverende hooggradige epitheliale eierstokkanker, eileiderkanker of primaire buikvlieskanker die (volledig of gedeeltelijk) reageren op chemotherapie op basis van platina (indicatie voor 'onderhoudsbehandeling').

Aan Rubraca werd eerst een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen (CMA) verleend voor de indicatie voor 'behandeling' op basis van gegevens over het totale responspercentage (ORR) van een samengevoegde populatie van twee eenarmige fase 2-studies, namelijk studie CO-338-010 en studie CO-338-017. Voor deze CMA moesten de werkzaamheid en veiligheid van rucaparib worden bevestigd in studie CO-338-043 (ARIEL4): een multicentrische, gerandomiseerde (2:1) fase 3-studie met openlabelopzet waarbij rucaparib 600 mg tweemaal daags werd vergeleken met chemotherapie bij patiënten met recidiverende, BRCA-mutante, hooggradige epitheliale eierstokkanker, eileiderkanker of primaire buikvlieskanker die twee of meer eerdere chemotherapiekuren kregen. Deze studie wordt als specifieke verplichting vermeld in bijlage II bij de productinformatie van Rubraca.

Op 27 augustus 2021 werd een type II-wijzigingsaanvraag (EMA/H/C/004272/II/0029) ingediend bij het EMA om de resultaten van studie CO-338-043 (ARIEL4) te beoordelen. Hoewel tijdens de beoordeling van deze procedure in de definitieve analyse een verschil in progressievrije overleving (PFS), zoals beoordeeld door de onderzoeker (invPFS), werd waargenomen ten gunste van rucaparib, wees een tussentijdse analyse van de algehele overleving, uitgevoerd bij een gegevensmaturiteit van 51 %, niettemin op een verslechtering van de algehele overleving bij patiënten die met rucaparib werden behandeld ten opzichte van patiënten die chemotherapie kregen.

Gezien het bovenstaande heeft de Europese Commissie (EC) op 22 april 2022 een verwijzing krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang gezet en het CHMP verzocht de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding in de goedgekeurde indicatie voor 'derdelijnsbehandeling of latere therapie' te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunning(en) voor het in de handel brengen moet(en) worden gehandhaafd of gewijzigd. Daarnaast heeft de EC het EMA gevraagd een advies uit te brengen over de noodzaak van tijdelijke maatregelen ter bescherming van de volksgezondheid. Opgemerkt dient te worden dat de indicatie voor 'onderhoudsbehandeling' niet in deze beoordeling is opgenomen, aangezien de goedkeuring daarvan gebaseerd was op gegevens van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (ARIEL3). Bij de initiële beoordeling van de indicatie voor 'onderhoudsbehandeling' waren de beschikbare tussentijdse gegevens over algehele overleving weliswaar beperkt, maar werd een nadelig effect hierop onwaarschijnlijk geacht. Sinds kort zijn er robuustere gegevens over algehele overleving bij onderhoudsbehandelingen beschikbaar en deze geven geen aanleiding tot bezorgdheid over een mogelijk nadelig effect op de algehele overleving.

Tijdens de plenaire vergadering van het CHMP in april 2022 kwam het Comité op basis van de beschikbare gegevens overeen dat er als tijdelijke maatregel geen nieuwe behandeling met Rubraca mag worden gestart bij volwassen patiënten met platinagevoelige, recidiverende of progressieve, BRCA-gemuteerde (door kiembaanmutatie en/of somatische mutatie), hooggradige epitheliale eierstokkanker, eileiderkanker of primaire buikvlieskanker die reeds twee of meer chemotherapie-kuren op basis van platina hebben ondergaan en geen verdere op platina gebaseerde chemotherapie meer kunnen verdragen. Het CHMP stemde ook in met een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners (DHPC) om deze tijdelijke beperking aan professionele zorgverleners mee te delen, samen met een communicatieplan.

In het kader van de verwijzingsprocedure heeft het CHMP alle beschikbare gegevens beoordeeld die door de vergunninghouder waren ingediend, waaronder nieuwe gegevens op basis van een definitieve analyse van gegevens over algehele overleving met een sluitingsdatum van 10 april 2022 bij een maturiteit van 70 %, tweede progressievrije overleving (PFS2) in combinatie met veiligheidsgegevens.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Gunstige effecten

In studie ARIEL4 werd in de rucaparib-behandelgroep een statistisch significante toename van de invPFS, het primaire eindpunt, gerapporteerd ten opzichte van chemotherapie, met een gerapporteerde mediane invPFS van 7,4 maanden voor de rucaparib-groep ten opzichte van 5,7 maanden voor de chemotherapiegroep (hazardratio (HR) 0,665 [95%-BI, 0,516-0,858]; $p=0,0017$). Resultaten voor secundaire eindpunten zoals het totale responspercentage (ORR) en de duur van de respons (DOR) waren ook numeriek hoger voor rucaparib maar waren niet statistisch significant.

Ongunstige effecten

In de 'intent-to-treat'-populatie (ITT-populatie) was de mediane algehele overleving 19,4 maanden in de rucaparib-groep ten opzichte van 25,4 maanden in de chemotherapiegroep, wat resulteerde in een HR van 1,31 [95%-BI: 1,00, 1,73; $p<0,0507$).

Het waargenomen nadelige effect op de algehele overleving wordt veroorzaakt door resultaten in de platinaresistente subgroep waarin de slechtste resultaten werden waargenomen (HR 1,51; [95%-BI: 1,05, 2,17]; $p=0,0251$) en die 51 % van de patiëntenpopulatie vertegenwoordigt. De HR voor de algehele overleving in de andere subgroepen van volledig platinagevoelige en gedeeltelijk platinagevoelige patiënten was respectievelijk 1,24 [95%-BI: 0,62, 2,50] ($p=0,5405$) en 0,97 [95%-BI: 0,58, 1,62] ($p=0,9129$), wat niet als geruststellend wordt beschouwd.

Voor progressievrije overleving bij een volgende behandelingslijn (PFS2) in alle populaties werd geen verschil waargenomen tussen de rucaparib- en de chemotherapie-arm.

In termen van veiligheid werd de behandeling met rucaparib in verband gebracht met ernstigere bijwerkingen ten opzichte van chemotherapie, zoals bijwerkingen van graad 3 of hoger, ernstige bijwerkingen, bijwerkingen die leiden tot overlijden en bijwerkingen die leiden tot onderbreking van het onderzoeksgeneesmiddel of verlaging van de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel ten opzichte van de chemotherapie-controlearm.

De meest voorkomende bijwerkingen in de rucaparib-groep waren gecombineerde anemie/verlaagde hemoglobineconcentratie, misselijkheid, gecombineerde asthenie/vermoeidheid/lethargie, gecombineerde verhoogde concentraties alanineaminotransferase (ALT)/aspartaataminotransferase (AST) en braken. De meest

voorkomende bijwerkingen van graad 3 of hoger die tijdens de behandeling optraden in de rucaparib-groep waren gecombineerde anemie/verlaagde hemoglobineconcentratie en gecombineerde neutropenie/verlaagd absoluut aantal neutrofielen. De ernstige bijwerkingen in de rucaparib-groep werden voornamelijk veroorzaakt door myelosuppressie door anemie/verlaagde hemoglobineconcentratie. In de rucaparib-groep werden ten opzichte van de chemotherapiegroep met een hogere frequentie darmobstructie en overlijden waargenomen, wat bij behandeling met rucaparib meestal leidde tot stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel. Er waren ook verschillende bedenkingen met betrekking tot het tijdstip van overlijden als gevolg van progressie, bijwerkingen of andere oorzaken, die tijdens de procedure niet door de vergunninghouder konden worden weggenomen.

Baten-risicobeoordeling en bespreking

De resultaten van studie ARIEL4 zouden naar verwachting de werkzaamheid (en veiligheid) van rucaparib bevestigen, zoals aangetoond in een gepoolde analyse van twee eenarmige studies (studie CO 338 010 en studie CO 338 017) die de initiële voorwaardelijke goedkeuring van Rubraca (rucaparib) ondersteunden bij de indicatie voor 'behandeling'.

Ondanks de statistisch significante winst in termen van invPFS die in de studie werd gemeld, werd in de tussentijdse en definitieve gegevensanalyse van de studie een nadelig effect van rucaparib op de algehele overleving waargenomen ten opzichte van de chemotherapiecontrole.

De subgroep van platinagevoelige patiënten van de studie, met name degenen die gedeeltelijk gevoelig zijn, vormde de meest relevante populatie om de baten-risicoverhouding van rucaparib bij de goedgekeurde indicatie voor 'behandeling' te bevestigen. Zoals hierboven uitgelegd, werden de resultaten voor de algehele overleving echter niet als geruststellend beschouwd, al zij het dat de mogelijkheden om op basis van de gegevens van subgroepen in de platinagevoelige populaties definitieve conclusies uit de studie te trekken, beperkt waren.

De vergunninghouder claimde dat de bevindingen het resultaat waren van de cross-over van patiënten van de controlearm naar de rucaparib-arm na ziekteprogressie, wat voor alle patiënten toegestaan was ongeacht hun platinagevoeligheidsstatus. In dit verband overlegde de vergunninghouder resultaten van verschillende gevoeligheidsanalyses. Ondanks het feit dat in sommige van deze analyses niet-negatieve resultaten voor de algehele overleving werden waargenomen, zijn er echter nog steeds bedenkingen over de in de genoemde analyses gebruikte methoden, die steunden op sterke aannames en op grond waarvan een nadelig effect op de algehele overleving niet kan worden uitgesloten.

Verder is er geen overtuigend bewijs beschikbaar om te onderbouwen dat het nadelige effect op de algehele overleving specifiek beschouwd kan worden als gerelateerd aan platinaresistente ziekte. Een nadelig effect in andere subgroepen waaronder platinagevoelige patiënten kan daarom niet worden uitgesloten.

De verslechtering van de algehele overleving kon ook niet volledig worden verklaard, aangezien de PFS2-curven elkaar overlappen en het tijdstip van overlijden als gevolg van onderliggende ziekte, bijwerkingen of andere oorzaken onbekend is.

Bovendien was de subgroep van de in de studie opgenomen patiënten met platinagevoelige ziekte niet identiek aan de goedgekeurde indicatie voor 'behandeling' (platinagevoelige patiënten die geen verdere op platina gebaseerde therapie kunnen verdragen), aangezien een deel van de patiënten in de studie platinatherapie kreeg als controletherapie of daaropvolgende therapie. De interpretatie van de resultaten voor de algehele overleving van de studie werd derhalve belemmerd door de daaropvolgende platinatherapie in alle platinagevoelige subgroepen. Een

belangrijk punt is dat de tijdens de procedure verstrekte aanvullende gegevens de bezorgdheid dat het nadelige effect op de algehele overleving mogelijk ook van toepassing is op de indicatie voor 'behandeling' zoals goedgekeurd voor Rubraca, niet hebben weggenomen.

Wat de veiligheidsaspecten betreft, blijft er onzekerheid bestaan over het tijdstip van overlijden als gevolg van progressie, bijwerkingen of andere oorzaken. Het is derhalve onduidelijk in hoeverre bijwerkingen of gerelateerde aspecten (bijv. stopzetting of onderbrekingen van de behandeling) hebben bijgedragen aan het waargenomen nadelige effect op de algehele overleving.

Al met al blijft het onduidelijk of het nadelige effect op de algehele overleving wordt veroorzaakt door een veiligheidsprobleem, een gebrek aan werkzaamheid of een combinatie van beide. Er blijft dus grote bezorgdheid bestaan over een mogelijk nadelig effect van rucaparib op de algehele overleving ten opzichte van chemotherapie in de specifieke patiëntenpopulatie die onder de indicatie voor 'behandeling' valt. Daarom kan de baten-risicoverhouding van Rubraca voor deze indicatie niet langer als gunstig worden beschouwd.

Daarom is het CHMP van mening dat de indicatie van Rubraca moet worden beperkt tot de onderhoudsbehandeling als monotherapie voor volwassen patiënten met platinagevoelige recidiverende hooggradige epitheliale eierstokkanker, eileiderkanker of primaire buikvlieskanker die (volledig of gedeeltelijk) reageren op chemotherapie op basis van platina en dat de productinformatie dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Het advies van het CHMP

Overwegende hetgeen volgt:

- het CHMP heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Rubraca (rucaparib) beoordeeld;
- het CHMP heeft alle door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aan het Comité ter beschikking gestelde gegevens van studie CO-338-043 (ARIEL4, een vergelijking van rucaparib met chemotherapie voor de behandeling van recidiverende eierstokkanker) beoordeeld, met inbegrip van de resultaten van de definitieve analyse van de algehele overleving;
- het CHMP was van oordeel dat het in studie ARIEL4 waargenomen nadelige effect op de algehele overleving in de rucaparib-groep ten opzichte van de groep die chemotherapie kreeg, mogelijk relevant is voor de monotherapie van volwassen patiënten met platinagevoelige, recidiverende of progressieve, BRCA-gemuteerde (door kiembaanmutatie en/of somatische mutatie), hooggradige epitheliale eierstokkanker, eileiderkanker of primaire buikvlieskanker die reeds twee of meer chemotherapiekuren op basis van platina hebben ondergaan en geen verdere op platina gebaseerde chemotherapie meer kunnen verdragen (indicatie voor 'behandeling');
- het blijft onduidelijk of het nadelige effect op de algehele overleving wordt veroorzaakt door een gebrek aan werkzaamheid, een veiligheidsprobleem of een combinatie van beide;
- aangezien de werkzaamheid en veiligheid van rucaparib voor de indicatie voor 'behandeling' moesten worden bevestigd in studie CO-338-043 (ARIEL4) en deze bedenkingen door geen andere beschikbare gegevens konden worden weggenomen, concludeerde het CHMP dat het voordeel van Rubraca (rucaparib) bij deze indicatie niet groter is dan de risico's ervan;
- gezien het bovenstaande concludeerde het Comité dat de baten-risicoverhouding van Rubraca (rucaparib) bij de indicatie voor 'behandeling' negatief is. Daarom mag dit product

alleen worden gebruikt als monotherapie voor de onderhoudsbehandeling van volwassen patiënten met platinagevoelige recidiverende hooggradige epitheliale eierstokkanker, eileiderkanker of primaire buikvlieskanker die (volledig of gedeeltelijk) reageren op chemotherapie op basis van platina;

beveelt het Comité derhalve aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Rubraca (rucaparib) te wijzigen, op voorwaarde dat de productinformatie wordt gewijzigd.