

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Op 27 augustus 2021 werd een type II-wijziging voor Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) aangevraagd met het oog op de indiening van de resultaten van een multicentrische, gerandomiseerde fase 3-studie met openlabelopzet ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van rucaparib ten opzichte van chemotherapie voor de behandeling van recidiverende eierstokkanker (studie CO-338-043 (ARIEL4)). Deze studie wordt als laatste specifieke verplichting vermeld in bijlage II.

Hoewel uit de definitieve analyse bleek dat rucaparib een betere progressievrije overleving opleverde dan chemotherapie, liet het middel in een tussentijdse analyse van de algehele overleving, uitgevoerd bij een gegevensmaturiteit van 51 %, juist slechtere resultaten zien.

Op 22 april 2022 heeft de Europese Commissie het CHMP overeenkomstig artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 verzocht om de gevolgen van de bovenstaande bedenkingen voor de baten-risicoverhouding van Rubraca te beoordelen voor de goedgekeurde indicatie *'monotherapie voor de behandeling 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'* (hierna: indicatie voor 'derdelijksbehandeling of latere therapie', in tegenstelling tot de andere goedgekeurde indicatie als 'onderhoudsbehandeling'), en om een advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van het middel moet worden gehandhaafd of gewijzigd.

Daarnaast heeft de Europese Commissie het Geneesmiddelenbureau gevraagd een advies uit te brengen over de noodzaak van tijdelijke maatregelen ter bescherming van de volksgezondheid.

Onderhavig advies heeft alleen betrekking op de tijdelijke maatregelen die door het CHMP worden aanbevolen op basis van de op dit moment beschikbare voorlopige gegevens. Deze voorlopige maatregelen laten de uitkomst van de lopende beoordeling krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Hoewel het veiligheidsprofiel onveranderd bleef en rucaparib volgens de definitieve analyse beter presteerde voor het primaire eindpunt van door de onderzoeker vastgestelde progressievrije overleving in studie ARIEL4, geven de bevindingen van de tussentijdse analyse van de algehele overleving, uitgevoerd bij een gegevensmaturiteit van 51 %, aanleiding tot grote bezorgdheid en kunnen zij van invloed zijn op de baten-risicoverhouding van Rubraca.

Deze bevindingen worden echter niet relevant geacht voor de indicatie als 'onderhoudsbehandeling', omdat het negatieve effect op de algehele overleving tot nu toe alleen is waargenomen bij de indicatie voor 'derdelijksbehandeling of latere therapie' en de pathofysiologische kenmerken van patiënten die een dergelijke behandeling ondergaan in grote mate verschillen van de kenmerken van patiënten die een 'onderhoudsbehandeling' krijgen. Bovendien was de indicatie voor 'derdelijksbehandeling of latere therapie' gebaseerd op de gegevens van twee fase 2-studies met openlabelopzet bij subgroepen van samengevoegde populaties, op basis waarvan een voorwaardelijke goedkeuring werd verleend en specifieke verplichtingen werden overeengekomen. De vervolgens goedgekeurde indicatie als 'onderhoudsbehandeling' was daarentegen gebaseerd op de gegevens van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie (ARIEL3), die deze indicatie ondersteunden. Bij de initiële beoordeling van de indicatie als '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 (op 12 april 2022 werden de topline resultaten van de definitieve analyse van de algehele overleving in het kader van studie ARIEL3 ingediend), maar de beschikbare gegevens over algehele overleving met betrekking tot studie ARIEL4 zijn afkomstig uit een tussentijdse analyse bij een gegevensmaturiteit van 51 %. De definitieve gegevens van de ARIEL4-studie zijn nog niet voorhanden.

Gezien de gemelde bevindingen van de ARIEL4-studie (waaruit een mediane algehele overleving blijkt die 7,5 maanden korter is in de rucaparib-arm; zie de details hierboven), is het CHMP van mening dat er uit voorzorg, totdat de gegevens grondig en definitief zijn beoordeeld, geen nieuwe behandelingen met Rubraca mogen 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 chemotherapiekuren op basis van platina hebben ondergaan en geen verdere op platina gebaseerde chemotherapie meer kunnen verdragen.

Deze tijdelijke maatregel moet in de productinformatie van Rubraca worden opgenomen en per speciale brief aan professionele zorgverleners worden meegedeeld. De toereikendheid van deze tijdelijke maatregel zal worden beoordeeld in het kader van de lopende procedure krachtens artikel 20 van Richtlijn 2001/83/EG.

Patiënten die momenteel met Rubraca worden behandeld volgens de indicatie voor 'derdelijksbehandeling of latere therapie' dienen in samenspraak met hun arts in de klinische context van hun individuele situatie te beslissen of zij de behandeling voortzetten of wijzigen, bijvoorbeeld rekening houdend met de duur van de reeds ondergane behandeling, de waargenomen voordelen en verdraagbaarheid van de behandeling en de baten-risicoverhouding op basis van de beschikbare informatie.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat:

- het CHMP de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 heeft bestudeerd, in het bijzonder met betrekking tot de noodzaak van tijdelijke maatregelen op grond van artikel 20, lid 3, van die verordening voor Rubraca (rucaparib) en rekening houdend met de in artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG genoemde gronden;
- het CHMP de ter beschikking gestelde gegevens van studie CO-338-043 (ARIEL4, een vergelijking van rucaparib met chemotherapie voor de behandeling van recidiverende eierstokkanker) heeft beoordeeld, met inbegrip van de resultaten van de tussentijdse analyse van de algehele overleving, uitgevoerd bij een gegevensmaturiteit van 51 %;
- het CHMP van oordeel is dat de slechtere resultaten die bij deze tussentijdse analyse uit het oogpunt van algehele overleving werden waargenomen in de rucaparib-groep ten opzichte van de groep die chemotherapie kreeg, aanleiding geven tot bezorgdheid over de baten-risicoverhouding van rucaparib bij de indicatie voor 'derdelijksbehandeling of latere therapie';
- het CHMP derhalve uit voorzorg adviseert om tijdelijk – terwijl de beoordeling gaande is en totdat er robuuste gegevens over algehele overleving voorhanden zijn – geen nieuwe behandelingen met rucaparib als monotherapie te starten 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 chemotherapiekuren op basis van platina hebben ondergaan en geen verdere op platina gebaseerde chemotherapie meer kunnen verdragen,

is het Comité gezien het bovenstaande van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Rubraca (rucaparib) gunstig blijft, mits de overeengekomen voorlopige wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht. Het Comité beveelt derhalve aan de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Rubraca (rucaparib) te wijzigen.

Dit advies laat de definitieve conclusies van de lopende procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.