

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 27 augusti 2021 söktes en typ II-ändring för Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) för att lämna in resultat från en öppen, randomiserad fas 3-multicenterstudie för utvärdering av effekt och säkerhet av rukaparib jämfört med kemoterapi vid behandling av recidiverande ovarialcancer (studie CO-338-043 (ARIEL4)). Denna studie är förtecknad som sista särskilda skyldighet i bilaga II.

Även om det observerades en skillnad i progressionsfri överlevnad till fördel för rukaparib i den slutliga analysen visade dock en interimsanalys av total överlevnad, utförd vid en 51-procentig mognadsgrad av data, på en försämrad total överlevnad.

Den 22 april 2022 begärde Europeiska kommissionen, i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, att CHMP skulle bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för Rubraca vid den godkända *monoterapibehandlingen av vuxna patienter med platinakänslig, recidiverande eller progressiv, BRCA-muterad (germinalcellslinje och/eller somatisk), höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer, som har genomgått minst två behandlingslinjer med platinabaserad kemoterapi, och som inte tolererar ytterligare platinabaserad kemoterapi* (nedan kallad indikationen "tredje linjens behandling eller mer", genom invändning mot den andra godkända indikationen "underhållsindikation"), samt att utfärda ett yttrande om huruvida godkännandet för försäljning bör kvarstå eller ändras.

Dessutom begärde Europeiska kommissionen att myndigheten skulle avge ett yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder var nödvändiga för att skydda folkhälsan.

Detta yttrande avser endast tillfälliga åtgärder som rekommenderas av CHMP baserat på de preliminära data som fanns tillgängliga vid denna tid. Dessa tillfälliga åtgärder inverkar inte på resultatet av den pågående granskningen i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Även om inga förändringar av säkerhetsprofilen observerades och en skillnad till fördel för rukaparib observerades i den slutliga analysen av det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad av prövaren i studie ARIEL4, är fynden från den intermediära analysen av total överlevnad, utförda vid en 51-procentig mognadsgrad av data, ett allvarligt problem som kan påverka nytta-riskförhållandet för Rubraca.

Dessa fynd avseende total överlevnad anses dock inte vara relevanta för "underhållsindikationen" eftersom den negativa inverkan på total överlevnad hittills endast har setts vid indikationen "tredje linjens behandling eller mer" och dessa patienters patofysiologiska egenskaper skiljer sig markant från patienter som får "underhållsbehandling". Medan indikationen "tredje linjens behandling eller mer" byggde på data från en sammanslagen undergrupp av populationen från två öppna fas 2-studier som ledde till ett villkorligt godkännande och avtalade särskilda villkor, baserades dessutom den senare godkända "underhållsindikationen" på data från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (ARIEL3) som stödde denna indikation. Under den inledande bedömningen av "underhållsindikationen" fanns begränsade intermediära data för total överlevnad tillgängliga, men en skadlig effekt på total överlevnad ansågs osannolik. Mer mogna data för total överlevnad i underhållsmiljön har nyligen blivit tillgängliga (topplinjerresultat från den slutliga analysen av total överlevnad i studie ARIEL3 som lämnades in den 12 april 2022), medan tillgängliga data för total överlevnad från ARIEL4 härrör från en interimsanalys med en 51-procentig mognadsgrad av data. Slutliga data för total överlevnad från ARIEL4-studien är ännu inte tillgängliga.

Med tanke på de fynd som rapporterades i ARIEL4-studien (median total överlevnad på 7,5 månader kortare för rukaparib-armen, se detaljer ovan) och tills en grundlig granskning av uppgifterna har avslutats, anser CHMP därför att ingen ny behandling med Rubraca bör inledas för vuxna patienter

med platinakänslig, recidiverande eller progressiv, BRCA-muterad (germinalcellslinje och/eller somatisk), höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer, som har genomgått minst två behandlingslinjer med platinabaserad kemoterapi, och som inte tolererar ytterligare platinabaserad kemoterapi.

Den ovanstående tillfälliga åtgärden ska återges i produktinformationen till Rubraca och meddelas till hälso- och sjukvårdspersonalen via ett särskilt brev. Lämpligheten av dessa tillfälliga åtgärder kommer att granskas som en del av det pågående förfarandet enligt artikel 20 i direktiv 2001/83/EG.

För patienter som för närvarande behandlas med Rubraca för indikationen "tredje linjens behandling eller mer" ska eventuella fortsatta behandlingar eller ändringar beslutas av patienter och läkare i det kliniska sammanhanget för den enskilda situationen, med beaktande av t.ex. den erhållna behandlingstiden, den upplevda nyttan och tolerabiliteten av behandlingen samt nytta-riskförhållandet med tanke på den tillgängliga informationen.

Skäl till yttrandet från CHMP

Skälen är som följer:

- CHMP beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, i synnerhet vad gäller behovet av tillfälliga åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004 för Rubraca (rukaparib) och med beaktande av de skäl som anges i artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.
- CHMP granskade data som gjorts tillgängliga för kommittén från studie CO-338-043 (ARIEL4; jämförelse mellan rukaparib och kemoterapi vid behandling av recidiverande ovarialcancer), inklusive resultat från interimsanalysen av total överlevnad utförd vid en 51-procentig mognadsgrad av data.
- CHMP anser att den negativa effekten för total överlevnad i rukaparib-gruppen jämfört med gruppen som fick kemoterapi som observerades i denna interimsanalys av total överlevnad, gav upphov till farhågor om nytta-riskförhållandet för rukaparib vid indikationen "tredje linjens behandling eller mer".
- Därför rekommenderar CHMP tillfälligt som försiktighetsåtgärd, medan granskningen pågår och mogna data för total överlevnad blir tillgängliga, att ingen ny monoterapi med rukaparib bör startas för vuxna patienter med platinakänslig, recidiverande eller progressiv, BRCA-muterad (germinalcellslinje och/eller somatisk), höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer, som har genomgått minst två behandlingslinjer med platinabaserad kemoterapi, och som inte tolererar ytterligare platinabaserad kemoterapi.

Mot denna bakgrund anser kommittén att nytta-riskförhållandet för Rubraca (rukaparib) är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade tillfälliga ändringarna i produktinformationen. Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Rubraca (rukaparib).

Denna rekommendation påverkar inte de slutgiltiga slutsatserna av det pågående förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.