

**Bilag IV**  
**Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Rubraca (rucaparib) har været tilladt siden 2018 og er indiceret:

- som monoterapi til behandling af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende eller progressiv, BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som er blevet behandlet med to eller flere tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi, og som ikke kan tolerere yderligere platinbaseret kemoterapi (indikationen "tredjelinjebehandling eller senere" eller "behandling")
- som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende, high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som udviser respons (hel eller delvis) på platinbaseret kemoterapi (indikationen "vedligeholdelse").

Rubraca fik først en betinget markedsføringstilladelse i indikationen "behandling" baseret på data om den overordnede responsrate hos en sammenlagt population fra to enkeltarmede fase 2-studier, nemlig studie CO-338-010 og studie CO-338-017. Denne betingede markedsføringstilladelse var med forbehold for bekræftelsen af virkningsgraden og sikkerheden ved rucaparib i studie CO-338-043 (ARIEL4): et ikke-blindet, randomiseret (2:1) fase 3-multicenterstudie af rucaparib 600 mg to gange dagligt versus kemoterapi hos patienter med recidiverende BRCA-muteret, high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som fik to eller flere tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi. Dette studie er opført som en specifik forpligtelse i bilag II til produktinformationen for Rubraca.

Den 27. august 2021 blev der indgivet ansøgning om en type II-ændring (EMA/H/C/004272/II/0029) til EMA med henblik på at evaluere resultaterne af studie CO-338-043 (ARIEL4). Selv om der blev observeret en forskel i progressionsfri overlevelse til fordel for rucaparib, som vurderet af investigator (invPFS), viste en interimanalyse af den samlede overlevelse udført ved en datamodenhed på 51 % ved vurderingen af denne procedure dog en negativ indvirkning på den samlede overlevelse hos patienter behandlet med rucaparib sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi.

I lyset af ovenstående indledte Europa-Kommissionen den 22. april 2022 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede CHMP om at vurdere betydningen af ovennævnte betæneligheder for benefit/risk-forholdet for den tilladte indikation "tredjelinjebehandling eller senere" og at afgive en udtalelse om, hvorvidt den/de relevante markedsføringstilladelse(r) bør bibeholdes eller ændres. Desuden anmodede Europa-Kommissionen EMA om en udtalelse om, hvorvidt det er nødvendigt at iværksætte midlertidige foranstaltninger af hensyn til folkesundheden. Det skal bemærkes, at indikationen "vedligeholdelse" ikke er omfattet af denne gennemgang, da godkendelsen var baseret på data fra et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (ARIEL3). Under den indledende vurdering af indikationen "vedligeholdelse" var de foreløbige data om samlet overlevelse begrænsede, men en negativ indvirkning på samlet overlevelse blev anset for usandsynlig. Mere modne data om samlet overlevelse i vedligeholdelsesregi er for nylig blevet tilgængelige og giver ikke anledning til bekymring over en potentiel skadelig virkning på den samlede overlevelse.

På CHMP's plenarmøde i april 2022 vedtog udvalget, på grundlag af de foreløbige data, der er tilgængelige på nuværende tidspunkt, som en midlertidig foranstaltning, at der ikke bør indledes ny behandling med Rubraca hos voksne patienter med platinfølsom, recidiverende eller progressiv, BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som er blevet behandlet med to eller flere tidligere linjer af platinbaseret

kemoterapi, og som ikke kan tolerere yderligere platinbaseret kemoterapi. CHMP vedtog også en direkte meddelelse til sundhedspersoner om denne midlertidige begrænsning samt en kommunikationsplan.

I forbindelse med indbringelsesproceduren gennemgik CHMP alle foreliggende data indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, herunder nye data baseret på en endelig analyse af data om samlet overlevelse med skæringsdato 10. april 2022 ved 70 % modenhed, anden hændelse med progressionsfri overlevelse (PFS2) samt sikkerhedsdata.

### **Samlet resumé af den videnskabelige vurdering**

#### Gunstige virkninger

I ARIEL4-studiet blev der indberettet en statistisk signifikant stigning i invPFS, det primære effektmål, i rucaparib-behandlingsgruppen sammenlignet med kemoterapi med en indberettet invPFS-median på 7,4 måneder for rucaparib-gruppen sammenlignet med 5,7 måneder for kemoterapigruppen (hazard-ratio 0,665 [95 % KI, 0,516-0,858];  $p=0,0017$ ). Resultaterne for sekundære effektmål som f.eks. overordnet responsrate og responsvarighed var også numerisk højere for rucaparib, men var ikke statistisk signifikante.

#### Ugunstige virkninger

I intent-to-treat-populationen (ITT-populationen) var den gennemsnitlige samlede overlevelse 19,4 måneder i rucaparib-gruppen sammenlignet med 25,4 måneder i kemoterapigruppen, hvilket resulterede i en hazard-ratio på 1,31 [95 %-KI: 1,00; 1,73] ( $p=0,0507$ ).

Den observerede skadelige virkning på den samlede overlevelse drives af resultaterne i den platinresistente undergruppe, hvor de værste resultater blev observeret (hazard-ratio 1,51; [95 %-KI: 1,05; 2,17];  $p=0,0251$ ), der udgjorde 51 % af patientpopulationen. Hazard-ratio for samlet overlevelse i de andre fuldstændigt platinfølsomme og delvist platinfølsomme undergrupper var henholdsvis 1,24 [95 % KI: 0,62; 2,50] ( $p=0,5405$ ) og 0,97 [95 % KI: 0,58; 1,62] ( $p=0,9129$ ), hvilket ikke anses for betryggende.

For progressionsfri overlevelse på en efterfølgende linjebehandling (PFS2) i alle populationer blev der ikke observeret nogen forskel mellem rucaparib- og kemoterapiarmene.

Hvad sikkerheden angår, var behandling med rucaparib forbundet med sværere bivirkninger sammenlignet med kemoterapi, f.eks. bivirkninger af grad 3 eller højere, alvorlige bivirkninger, bivirkninger, der medførte dødsfald, og bivirkninger, der medførte afbrydelser eller dosisreduktion af forsøgslægemidlet sammenlignet med kemoterapikontrolarmen.

De mest almindelige bivirkninger i rucaparib-gruppen var kombineret nedsat anæmi/hæmoglobin, kvalme, kombineret asteni/træthed/letargi, kombineret forhøjet alaninaminotransferase/aspartataminotransferase og opkastning. De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger af grad 3 eller højere i rucaparib-gruppen var kombineret anæmi/nedsat hæmoglobin og kombineret neutropeni/nedsat absolut neutrofiltal. Alvorlige bivirkninger i rucaparib-gruppen skyldtes hovedsagelig knoglemarvinsufficiens fra anæmi/nedsat hæmoglobin. Tarmobstruktion og dødsfald blev observeret hyppigere i rucaparib-gruppen end i kemoterapigruppen og medførte oftest seponering af forsøgslægemidlet ved behandling med rucaparib. Flere betænkeligheder vedrørte også tidspunktet for dødsfald som følge af progression, bivirkninger eller andre årsager, som ikke kunne afhjælpes af indehaveren af markedsføringstilladelsen under proceduren.

#### Vurdering af benefit/risk-forholdet og diskussion

Resultaterne fra ARIEL4-studiet forventedes at bekræfte virkningsgraden (og sikkerheden) ved rucaparib påvist i en sammenlagt analyse fra to enkeltarmede studier (studie CO 338 010 og studie CO 338 017), der understøttede den oprindelige betingede tilladelse af Rubraca (rucaparib) i indikationen "behandling".

På trods af en statistisk signifikant stigning med hensyn til invPFS indberettet i studiet blev der observeret en skadelig virkning af rucaparib på den samlede overlevelse sammenlignet med kemoterapikontrollen i analysen af studiets foreløbige og endelige data.

Undergruppen af platinfølsomme patienter i studiet, navnlig delvis følsomme patienter, udgjorde den mest relevante population med hensyn til at bekræfte benefit/risk-forholdet for rucaparib i den godkendte indikation "behandling". Selv om det er begrænset, hvad der kan drages af endelige konklusioner af studiedata fra undergrupperne med platinfølsomme populationer, blev resultaterne med hensyn til samlet overlevelse ikke anset for betryggende som forklaret ovenfor.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede, at resultaterne skyldtes overkrydsningen af patienter fra kontrolarmen til rucaparib efter sygdomsprogression, hvilket var tilladt for alle patienter uanset deres platinfølsomhedsstatus. I denne forbindelse fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen resultater fra flere følsomhedsanalyser. Trods de ikke-negative resultater for samlet overlevelse, der blev observeret i nogle af disse analyser, er der dog fortsat betænkeligheder med hensyn til de metoder, der blev anvendt i de nævnte analyser, som byggede på kraftige antagelser og ikke gjorde det muligt at udelukke en skadelig virkning på samlet overlevelse.

Der foreligger desuden ikke overbevisende dokumentation for, at den skadelige virkning på samlet overlevelse specifikt kan anses for at være relateret til platinresistent sygdom. Det er derfor ikke muligt at udelukke en skadelig virkning hos andre undergrupper, herunder platinfølsomme patienter.

Den skadelige virkning på samlet overlevelse kunne heller ikke forklares fuldt ud, da PFS2-kurver overlapper hinanden, og tidspunktet for dødsfald, enten som følge af underliggende sygdom, bivirkninger eller andre årsager, er ukendt.

Desuden var den undergruppe af patienter med platinfølsom sygdom, der indgik i studiet, ikke identisk med den godkendte indikation "behandling" (platinfølsomme patienter, som ikke kan tåle yderligere platinbaseret behandling), da en del af patienterne i studiet fik platinbehandling som enten kontrolbehandling eller efterfølgende behandling. Dette vanskeliggjorde fortolkningen af studiets resultater med hensyn til samlet overlevelse ved efterfølgende platinbehandling i alle platinfølsomhedsundergrupper. Det er vigtigt at bemærke, at de yderligere data, der blev fremlagt under proceduren, ikke mindskede bekymringen for, at den skadelige virkning på den samlede overlevelse også kan gælde for indikationen "behandling" som godkendt for Rubraca.

Med hensyn til sikkerhedsaspekter er der fortsat usikkerheder i forbindelse med tidspunktet for dødsfald som følge af progression, bivirkninger eller andre årsager. Det er således uklart, i hvilket omfang bivirkninger eller relaterede aspekter (f.eks. behandlingsophør, behandlingsafbrydelser) bidrog til den observerede skadelige virkning på samlet overlevelse.

Alt i alt forbliver det uklart, om den skadelige virkning på samlet overlevelse skyldes et sikkerhedsproblem, manglende effektiv virkning eller en kombination heraf. Der er således fortsat alvorlige betænkeligheder ved rucaparibs potentielle skadelige virkning på samlet overlevelse sammenlignet med kemoterapi i den specifikke patientpopulation, der er omfattet af indikationen "behandling". Benefit/risk-forholdet for Rubraca i denne indikation kan derfor ikke længere anses for at være positivt.

CHMP er derfor af den opfattelse, at indikationen for Rubraca bør begrænses til vedligeholdelsesbehandlingen som monoterapi hos voksne patienter med platinfølsom, recidiverende, high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som udviser respons (hel eller delvis) på platinbaseret kemoterapi, og at produktinformationen bør ændres i overensstemmelse hermed.

### **CHMP's udtalelse**

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Rubraca (rucaparib).
- CHMP gennemgik alle de data, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde stillet til rådighed for udvalget fra studie CO-338-043 (ARIEL4; sammenligning af rucaparib med kemoterapi til behandling af recidiverende ovariecancer), herunder resultaterne af den endelige analyse af samlet overlevelse.
- CHMP fandt, at det er muligt, at den skadelige virkning på samlet overlevelse i rucaparib-gruppen versus den gruppe, der fik kemoterapi, observeret i ARIEL4-studiet, er relevant for monoterapibehandlingen af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende eller progressiv, BRCA-muteret (kimcelle og/eller somatisk), high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som er blevet behandlet med to eller flere tidligere linjer af platinbaseret kemoterapi, og som ikke kan tolerere yderligere platinbaseret kemoterapi (indikationen "behandling").
- Det er fortsat uklart, om den skadelige virkning på samlet overlevelse skyldes manglende effektiv virkning, et sikkerhedsproblem eller en kombination heraf.
- Da behandlingsindikationen var betinget af en bekræftelse af virkningen og sikkerheden ved rucaparib i studie CO-338-043 (ARIEL4), og da ingen andre tilgængelige data kunne afhjælpe disse betænkeligheder, konkluderede CHMP, at fordelene ved Rubraca (rucaparib) i denne indikation ikke opvejer risiciene.
- I lyset af ovenstående konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for Rubraca (rucaparib) i behandlingsindikationen er negativt. Derfor bør dette produkt kun anvendes som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende, high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, som udviser respons (hel eller delvis) på platinbaseret kemoterapi.

Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for Rubraca (rucaparib) ændres, forudsat at produktinformationen ændres.