

**Bilaga IV**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Rubraca (rukaparib) är godkänt sedan 2018 och är avsett att användas

- som monoterapi för behandling av vuxna patienter med platinakänslig, recidiverande eller progressiv, BRCA-muterad (muterad bröstcancer) (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 kallas indikationen *tredje linjens behandling eller mer eller behandling*),
- som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinakänslig, recidiverande, höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som uppvisar ett (fullständigt eller partiellt) svar på platinabaserad kemoterapi (nedan kallas indikationen *underhållsbehandling*).

Rubraca beviljades först ett villkorligt godkännande för försäljning för behandlingsindikationen, vilket byggde på data för total svarsfrekvens i en sammanslagen population från två enarmade fas 2-studier, nämligen studie CO-338-010 och studie CO-338-017. Detta villkorade godkännande för försäljning gavs under förutsättning att rukaparibs effekt och säkerhet bekräftades i studie CO-338-043 (ARIEL4): en öppen, randomiserad (2:1) fas 3-multicenterstudie av rukaparib 600 mg två gånger dagligen jämfört med kemoterapi hos patienter med recidiverande, BRCA-muterad, höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer, som genomgått minst två behandlingslinjer med kemoterapi. Studien anges som en särskild skyldighet i bilaga II till produktinformationen för Rubraca.

Den 27 augusti 2021 lämnades en ansökan om typ II-ändring (EMA/H/C/004272/II/0029) in till EMA för utvärdering av resultaten av studie CO-338-043 (ARIEL4). Vid bedömningen under detta förfarande observerades i den slutliga analysen en skillnad i progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning (invPFS) som var till fördel för rukaparib, men en interimsanalys av total överlevnad som utfördes vid en 51-procentig mognadsgrad av data visade emellertid på en försämrad total överlevnad hos de patienter som behandlades med rukaparib, jämfört med dem som fick kemoterapi.

Med anledning av ovanstående inledde Europeiska kommissionen den 22 april 2022 ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, och begärde att CHMP skulle bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för den godkända indikationen tredje linjens behandling eller mer och utfärda en rekommendation om huruvida relevant godkännande för försäljning/relevanta godkännanden för försäljning borde kvarstå eller ändras. Dessutom begärde Europeiska kommissionen att EMA skulle avge ett yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder var nödvändiga för att skydda folkhälsan. Observera att indikationen underhållsbehandling inte ingår i denna granskning eftersom dess godkännande byggde på data från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie (ARIEL3). Under den inledande bedömningen av indikationen underhållsbehandling var endast begränsade interimdata om total överlevnad tillgängliga, men en negativ inverkan på total överlevnad ansågs osannolik. Mer mogna data om total överlevnad vid underhållsbehandling har nyligen blivit tillgängliga och ger inte upphov till några farhågor om en potentiellt negativ inverkan på den totala överlevnaden.

Vid CHMP:s plenarmöte i april 2022 enades kommittén, baserat på tillgängliga data, om en tillfällig åtgärd som innebär att ingen ny behandling med Rubraca ska sättas in hos 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. CHMP enades också om ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonal med information om denna tillfälliga restriktion, samt en kommunikationsplan.

Inom ramen för hänskjutningsförfarandet beaktade CHMP alla tillgängliga data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning, inbegripet nya data med en slutgiltig analys av data om total överlevnad med brytdatum den 10 april 2022 vid en 70-procentig mognadsgrad, progressionsfri överlevnad efter ytterligare en behandling (PFS2) samt säkerhetsdata.

## **Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen**

### Gynnsamma effekter

I studien ARIEL4 rapporterades en statistiskt signifikant ökning av invPFS, det primära effektmåttet, i gruppen som behandlades med rukaparib jämfört med i kemoterapigruppen, med ett rapporterat medianvärde för invPFS på 7,4 månader för rukaparibgruppen och 5,7 månader för kemoterapigruppen (riskkvot [HR] 0,665 [95 % KI; 0,516–0,858],  $p = 0,0017$ ). Resultaten för sekundära effektmått såsom total svarsfrekvens och responsvaraktighet var också numeriskt högre för rukaparib men uppnådde inte statistisk signifikans.

### Ogynnsamma effekter

I "intent-to-treat"-populationen var medianvärdet för total överlevnad 19,4 månader i rukaparibgruppen och 25,4 månader i kemoterapigruppen, vilket innebar en riskkvot på 1,31 (95 % KI: 1,00; 1,73;  $p = 0,0507$ ).

Den observerade negativa inverkan på total överlevnad är avhängig resultaten i den platinaresistenta undergruppen, där de sämsta resultaten observerades (HR 1,51; [95 % KI: 1,05; 2,17],  $p = 0,0251$ ), och representerar 51 procent av patientpopulationen. Riskkvoten för total överlevnad i de andra undergrupperna med fullständig och partiell platinakänslighet var 1,24 (95 % KI: 0,62; 2,50;  $p = 0,5405$ ) respektive 0,97 (95 % KI: 0,58; 1,62;  $p = 0,9129$ ), vilket inte anses betryggande.

När det gällde progressionsfri överlevnad i en efterföljande behandlingslinje (PFS2) i samtliga populationer sågs ingen skillnad mellan rukaparib- och kemoterapiarmarna.

Vad gäller säkerheten var behandling med rukaparib förknippad med allvarligare biverkningar än kemoterapi, t.ex. biverkningar av grad 3 eller högre, allvarliga biverkningar, biverkningar som ledde till dödsfall och biverkningar som ledde till avbruten behandling med studieläkemedlet eller minskad studieläkemedelsdos, jämfört med kontrollarmen som fick kemoterapi.

De vanligaste biverkningarna i rukaparibgruppen var en kombination av anemi/sänkt hemoglobinvärde, illamående, en kombination av asteni/trötthet/letargi, en kombination av förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)/aspartataminotransferas (ASAT) samt kräkningar. De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna av grad 3 eller högre i rukaparibgruppen var en kombination av anemi/sänkt hemoglobinvärde samt en kombination av neutropeni/minskat antal neutrofiler. Allvarliga biverkningar i rukaparibgruppen var främst myelosuppression med anemi/sänkt hemoglobinvärde. Tarmobstruktion och dödsfall var vanligare i rukaparibgruppen än i kemoterapigruppen och ledde oftast till utsättning av studieläkemedlet rukaparib. Dessutom avsåg flera farhågor, som innehavaren av godkännandet för försäljning inte lyckades dämpa under förfarandet, tidpunkten för dödsfall på grund av sjukdomsprogression, biverkningar eller andra faktorer.

### Bedömning av och diskussion kring nytta-riskförhållandet

Resultaten från studien ARIEL4 förväntades bekräfta den effekt (och säkerhet) för rukaparib som påvisats i en sammanslagen analys av två enarmade prövningar (studie CO-338-010 och studie CO-338-017) och som gav stöd åt det första villkorade godkännandet av Rubraca (rukaparib) avseende indikationen behandling.

Trots att en statistiskt signifikant förbättring av invPFS rapporterades i studien observerades inom ramen för studiens interim- och slutanalyser av data en negativ inverkan av rukaparib på den totala överlevnaden, jämfört med i kemoterapigruppen.

Undergruppen med platinakänsliga patienter i studien, särskilt de partiellt känsliga patienterna, representerade den mest relevanta populationen för att bekräfta nytta-riskförhållandet för rukaparib vid den godkända indikationen behandling. Det var dock svårt att från studien dra några definitiva slutsatser av undergruppernas data i de platinakänsliga populationerna och resultaten för total överlevnad betraktades inte som betryggande, vilket beskrivits ovan.

Innehavaren av godkännande för försäljning hävdade att resultaten berodde på att patienter gick över från kontrollarmen till rukaparib efter sjukdomsprogression, något som var tillåtet för samtliga patienter oavsett platinakänslighet. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade därför in resultat från flera känslighetsanalyser. Trots att vissa av analyserna inte visade på några negativa effekter på total överlevnad kvarstår dock farhågor om de metoder som använts i dessa analyser, som byggde på omfattande antaganden som gjorde det omöjligt att utesluta en negativ inverkan på den totala överlevnaden.

Det finns inte heller några övertygande belegg för att den negativa inverkan på total överlevnad skulle ha samband med platinaresistent sjukdom. Man kan därför inte utesluta en negativ inverkan i andra undergrupper, inbegripet platinakänsliga patienter.

Den negativa inverkan på total överlevnad kunde inte heller fullt ut förklaras eftersom PFS2-kurvorna överlappar varandra och tidpunkten för dödsfall, antingen på grund av underliggande sjukdom, biverkningar eller andra faktorer, är okänd.

Dessutom var undergruppen av patienter med platinakänslig sjukdom som deltog i studien inte identisk med den godkända indikationen behandling (platinakänsliga patienter som inte tolererar ytterligare platinabaserad behandling), eftersom en del av patienterna i studien fick platinabehandling, antingen som kontrollbehandling eller som efterföljande behandling. Detta försvårade tolkningen av studieresultaten avseende total överlevnad eftersom alla platinakänsliga undergrupper fick efterföljande platinabehandling. Det är viktigt att notera att ytterligare data som tillhandahölls under förfarandet inte dämpade farhågorna för att den negativa inverkan på total överlevnad även kan gälla för den för Rubraca godkända indikationen behandling.

Vad gäller säkerhetsaspekterna kvarstår det oklarheter kring tidpunkten för dödsfall på grund av sjukdomsprogression, biverkningar eller andra faktorer. Det är därför oklart i vilken utsträckning biverkningar eller relaterade aspekter (såsom behandlingsavbrott och behandlingsuppehåll) bidrog till den observerade negativa inverkan på total överlevnad.

På det hela taget är det fortfarande oklart om den negativa inverkan på total överlevnad orsakas av ett säkerhetsproblem eller bristande effekt, eller en kombination av båda. Av denna anledning kvarstår stora farhågor om en potentiellt negativ inverkan av rukaparib på total överlevnad jämfört med kemoterapi i den specifika patientpopulation som omfattas av indikationen behandling. Nyttariskförhållandet för Rubraca kan därför inte längre betraktas som gynnsamt vid denna indikation.

CHMP anser följaktligen att indikationen för Rubraca bör begränsas till underhållsbehandling i form av monoterapi för vuxna patienter med platinakänslig, recidiverande, höggradig epitelial ovarial-,

tubar- eller primär peritonealcancer som uppvisar ett (fullständigt eller partiellt) svar på platinabaserad kemoterapi, och att produktinformationen bör ändras i enlighet med detta.

### **CHMP:s yttrande**

Skälen är som följer:

- CHMP beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Rubraca (rukaparib).
- CHMP granskade alla data från studie CO-338-043 (ARIEL4; jämförelse mellan rukaparib och kemoterapi för behandling av recidiverande ovarialcancer), inklusive resultat från den slutliga analysen av total överlevnad, som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in till kommittén.
- CHMP fann att den negativa inverkan på total överlevnad i rukaparibgruppen jämfört med kemoterapigruppen som observerades i ARIEL4-studien kan vara relevant för monoterapibehandling 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 (indikationen behandling).
- Det är fortfarande oklart om den negativa inverkan på total överlevnad orsakas av bristande effekt eller ett säkerhetsproblem, eller en kombination av båda.
- Eftersom behandlingsindikationen krävde att rukaparibs effekt och säkerhet kunde bekräftas i studie CO-338-043 (ARIEL4) och inga andra tillgängliga data kunde dämpa dessa farhågor, drog CHMP slutsatsen att nyttan med Rubraca (rukaparib) vid denna indikation inte överväger riskerna.
- Med beaktande av det ovanstående drog kommittén slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Rubraca (rukaparib) vid behandlingsindikationen är negativt. Detta läkemedel ska därför endast användas som monoterapi för underhållsbehandling av vuxna patienter med platinakänslig, recidiverande, höggradig epitelial ovarial-, tubar- eller primär peritonealcancer som uppvisar ett (fullständigt eller partiellt) svar på platinabaserad kemoterapi.

Följaktligen rekommenderar kommittén ändring av villkoren för godkännandet för försäljning avseende Rubraca (rukaparib), under förutsättning att de beskrivna ändringarna görs i produktinformationen.