

10.05.2022

**Rucaparib (Rubraca®▼): interim-data fra studie CO-338-043 (ARIEL4) viser et fald i den samlede overlevelse i forhold til standardbehandling**

Kære sundhedspersonale,

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen ønsker Clovis Oncology Ireland Ltd. at informere dig om følgende:

**Resumé**

- Der er observeret en negativ effekt i forhold til samlet overlevelse (OS) for rucaparib sammenlignet med den kemoterapibehandlede kontrolgruppe (hvv. 19,6 måneder og 27,1 måneder med en hazard-ratio (HR) på 1,550 (95 % CI: 1,085, 2,214),  $p=0,0161$ ) efter en planlagt interim-analyse (IA) i det randomiserede kontrollerede studie CO-338-043 (ARIEL4) udført efter godkendelse.
- Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) udfører en evaluering af alle tilgængelige oplysninger for at vurdere konsekvenserne af disse oplysninger i forhold til anvendelse af rucaparib som monoterapibehandling 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.
- Mens denne evaluering pågår, frarådes det, at læger påbegynder monoterapibehandling med rucaparib på ovenstående behandlingsindikation.
- Ovenstående anbefaling gælder ikke for indikationen monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinsensitiv, recidiverende high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser respons (komplet eller delvis) på platinbaseret kemoterapi.
- De hidtil indberettede sikkerhedsdata for rucaparib i ARIEL4-studiet synes konsistente med de data, der er indberettet i andre kliniske forsøg med rucaparib.

**Baggrundsoplysninger**

Rubraca fik en betinget markedsføringstilladelse (CMA) i maj 2018 "*som monoterapibehandling 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*". Denne indikation var baseret på de overordnede responsrateresultater fra en sammenlagt population fra to enkeltarmede fase 2-studier (studie CO-338-010 og studie CO-338-017).

Godkendelsen var betinget af rucaparibs virkning og sikkerhed i studiet CO-338-043 (ARIEL4), et igangværende randomiseret (2:1) fase 3-multicenterstudie af rucaparib 600 mg to gange daglig

(N=233) versus kemoterapi (N=116) hos patienter med recidiverende, BRCA-muteret, high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer.

I effektpopulationen i ARIEL4-studiet observerede investigatoren en forskel til fordel for rucaparib for det primære effektmål progressionsfri overlevelse (invPFS) med en indberettet median-invPFS på 7,4 måneder for rucaparib-gruppen sammenlignet med 5,7 måneder for kemoterapigruppen (HR=0,639; p=0,0010).

Der blev dog observeret en mindsket virkning på samlet overlevelse (OS) ved den planlagte interim analyse med 51 % datamodenhed (endelig OS-analyse planlagt ved 70 %) med en median-OS på 19,6 måneder i rucaparibgruppen sammenlignet med 27,1 måneder i kemoterapigruppen, hvilket resulterede i en OS HR på 1,550 (95 % CI: 1,085, 2,214), p=0,0161. De patienter, som blev optaget i studiet, blev ved randomiseringen stratificeret efter platinfølsomhed (platinfølsom vs. delvist platinfølsom vs. platinresistent). HR'erne for OS i disse undergrupper var hhv. 1,12 (95 % CI: 0,44-2,88), 1,15 (95 % CI: 0,62-2,11) og 1,72 (95 % CI: 1,13-2,64). Endelige OS-data fra ARIEL4-studiet er endnu ikke tilgængelige.

De indberettede sikkerhedsdata for rucaparib i ARIEL4-studiet synes at være på linje med den kendte sikkerhedsprofil for produktet.

Indikationen for Rubraca blev i januar 2019 udvidet til at omfatte brug "*som monoterapi til vedligeholdelsesbehandling af voksne patienter med platinfølsom, recidiverende high-grade epitelial ovariecancer, tubacancer eller primær peritonealcancer, der udviser respons (komplet eller delvis) på platinbaseret kemoterapi*". Denne godkendelse var baseret på en PFS fordel, som blev indberettet i det igangværende randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3-studie CO-338-014 (ARIEL3). Endelige OS-data fra dette studie vil blive medtaget i en løbende evaluering af den godkendte brug af Rubraca.

EMA vurderer alle tilgængelige oplysninger, herunder yderligere OS-data fra ARIEL3-studiet. En opdatering af OS-data fra ARIEL4-studiet, som snart vil være tilgængelig, vil også indgå i evalueringen. Resultatet af denne evaluering bliver kommunikeret ud, så snart det foreligger.

Mens evalueringen er i gang, frarådes det, at læger initierer behandling med rucaparib i det godkendte behandlingsforløb som tredjelinje eller senere (se ovenstående).

## **Rapportering af bivirkninger**

Sundhedspersonale og patienter opfordres til at indberette eventuelle bivirkninger i forbindelse med anvendelse af rucaparib i overensstemmelse med det nationale rapporteringssystem. Indberetning af formodede bivirkninger efter godkendelse af lægemidlet er vigtig. Det muliggør fortsat overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Ved indberetning bedes du give så mange oplysninger som muligt, herunder oplysninger om batchdetaljer, sygehistorie, eventuel samtidig medicinering, datoen hvor den formodede bivirkning startede og behandlingsdatoer.

Venligst rapporter formodede bivirkninger med enhver medicin eller vaccine til:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

Telefon: +45 44 88 95 95

### ***Kontakt til virksomheden***

Med venlig hilsen

Giorgos Bakalos, MD, MSc, PhD

Senior Vice President, Medical Affairs

Clovis Oncology UK Ltd

2nd floor, 77 Farringdon Road, London, EC1M 3JU

United Kingdom

[www.clovisoncology.com](http://www.clovisoncology.com)

email: [giorgos.bakalos@clovisoncology.com](mailto:giorgos.bakalos@clovisoncology.com)

phone: +353 16950030 (Clovis Medical Information)



Giorgos Bakalos, MD, MSc, PhD

Senior Vice President, Medical Affairs