



München, 06.05.2022

Rucaparib (Rubraca®▼): Zwischendaten zur klinischen Studie CO-338-043 (ARIEL4) zeigen kürzeres Gesamtüberleben als unter der Standardtherapie

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sowie dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte möchte Sie Clovis Oncology Ireland Ltd über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Nach einer planmäßig erfolgten Zwischenanalyse von Daten der randomisierten kontrollierten klinischen Post-Approval-Studie CO-338-043 (ARIEL4) wurde unter Rucaparib gegenüber dem chemotherapeutisch behandelten Kontrollarm ein nachteiliger Effekt auf das Gesamtüberleben (OS) beobachtet (19,6 Monate bzw. 27,1 Monate, mit einer Hazard Ratio (HR) von 1,550 (95 %-KI: 1,085; 2,214), $p = 0,0161$).
- Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) prüft nun alle verfügbaren Daten, um zu ermitteln, welche Konsequenzen diese Information auf den Einsatz von Rucaparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder fortgeschrittenem *high-grade* epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch) haben, die zuvor mindestens zwei platinhaltige Chemotherapielinien erhalten haben und keine weitere platinhaltige Chemotherapie tolerieren.
- Während diese Prüfung läuft, wird Ärzten und Ärztinnen empfohlen, bei der obigen Behandlungsindikation keine Monotherapie mit Rucaparib einzuleiten.

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an Clovis Oncology

- Die obige Empfehlung gilt nicht für die Indikation ***Monotherapie als Erhaltungsbehandlung bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinhaltige Chemotherapie (komplett oder teilweise) ansprechen.***
- Die bislang für Rucaparib aus der ARIEL4-Studie berichteten Sicherheitsdaten stimmen allem Anschein nach mit den Daten aus anderen klinischen Rucaparib-Studien überein.

Hintergrundinformationen

Rubraca erhielt im Mai 2018 die bedingte Zulassung als *Monotherapie zur **Behandlung** erwachsener Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem oder fortgeschrittenem high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), die zuvor mindestens zwei platinhaltige Chemotherapielinien erhalten haben und keine weitere platinhaltige Chemotherapie vertragen.* Die Zulassung gründete auf den Ergebnissen zur Gesamtansprechrate einer gepoolten Population aus zwei einarmigen klinischen Prüfungen der Phase II (Studie CO-338-010 und Studie CO-338-017).

Die Zulassung erfolgte vorbehaltlich einer Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rucaparib in Studie CO-338-043 (ARIEL4), einer laufenden multizentrischen, randomisierten (2:1) klinischen Prüfung der Phase III zum Vergleich von Rucaparib 600 mg BID (N = 233) mit einer Chemotherapie (N = 116) bei Patientinnen mit rezidiertem *high-grade* epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen.

In der ARIEL4-Studie wurde in Bezug auf den primären Endpunkt „vom Prüfer bewertetes progressionsfreies Überleben“ (invPFS) ein Unterschied zugunsten von Rucaparib beobachtet, mit einem berichteten medianen invPFS von 7,4 Monaten für die Rucaparib-Gruppe und 5,7 Monaten für die Chemotherapie-Gruppe (HR = 0,639; p = 0,0010).

Allerdings zeigte sich im Rahmen der planmäßigen Zwischenanalyse bei einer Datenreife von 51 % (die endgültige OS-Analyse erfolgt bei einer Datenreife 70 %) in Bezug auf das OS ein nachteiliger Effekt, mit einem medianen OS von 19,6 Monaten im Rucaparib-Arm und 27,1 Monaten im Chemotherapie-Arm, woraus sich eine OS HR von 1,550 (95 %-KI: 1,085; 2,214), p = 0,0161 ergab. Die an der Studie teilnehmenden Patientinnen wurden zum Randomisierungszeitpunkt gemäß ihrer Platinsensitivität (platinsensitiv vs. partiell platinsensitiv vs. platinresistent) stratifiziert. Die HR für das OS in diesen Subgruppen betrugen 1,12 (95 %-KI: 0,44–2,88), 1,15 (95 %-KI: 0,62–2,11) bzw. 1,72 (95 %-KI: 1,13–2,64). Finale OS-Daten aus der ARIEL4-Studie liegen noch nicht vor.

Die für Rucaparib in der ARIEL4-Studie berichteten Sicherheitsdaten scheinen sich mit dem bekannten Sicherheitsprofil des Präparats zu decken.

Im Januar 2019 erhielt Rubraca die Indikationserweiterung *als Monotherapie zur **Erhaltungsbehandlung** bei erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiertem high-grade epithelialem Ovarial-, Eileiter- oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine platinhaltige Chemotherapie (komplett oder teilweise) ansprechen.* Die Zulassung beruhte auf einem für die laufende randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Prüfung der Phase III, CO-338-

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an Clovis Oncology

014 (ARIEL3), berichteten PFS-Vorteil. Die OS-Daten aus dieser Studie werden in die fortlaufende Bewertung des Einsatzes von Rubraca in den zugelassenen Indikationen einfließen.

Die EMA bewertet nun alle verfügbaren Informationen aus der ARIEL3- und der ARIEL4-Studie. Die endgültigen OS-Daten aus der ARIEL4-Studie werden in Kürze erhältlich sein. Das Ergebnis dieser Evaluierung wird Ihnen mitgeteilt, sobald es bekannt ist.

Solange diese Prüfung läuft, wird Ärzten und Ärztinnen empfohlen, keine Behandlung mit Rucaparib im zugelassenen dritten oder späteren Therapiesetting einzuleiten (siehe oben).

Aufruf zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden und Clovis Oncology auf folgender Website zu benachrichtigen. Auf dieser Website findet sich ein Link mit Kontaktdetails zur Berichterstattung in Ihrem Land:

<https://www.clovisoncology.com/european-inquires-contact-info/>

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,

53175 Bonn

Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken melden),

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft alle **rucaparibhaltigen Arzneimittel** und ist von der unten aufgeführten Firma erstellt worden.

Kontaktinformationen des Unternehmens

Clovis Oncology Germany GmbH

Theatinerstrasse 11

80333

München

www.clovisoncology.com

+49 89 71042-2335

Quellenangaben [falls zutreffend; nachstehend einfügen]

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an Clovis Oncology