

Anexo IV
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El 27 de agosto de 2021 se solicitó una modificación de tipo II para Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) con el fin de presentar los resultados de un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de rucaparib frente a la quimioterapia en el tratamiento del cáncer de ovario recidivante (estudio CO-338-043 (ARIEL4)). Dicho estudio figura enumerado como la última obligación específica en el anexo II.

Aunque en el análisis final se observó una diferencia en la supervivencia libre de progresión (SSP) favorable a rucaparib, un análisis intermedio de la supervivencia global (SG) realizado con una madurez de datos del 51 % mostró, sin embargo, un perjuicio en la SG.

El 22 de abril de 2022, de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Comisión Europea solicitó al CHMP que evaluara el impacto de las cuestiones anteriormente mencionadas en la relación riesgo/beneficio de Rubraca en el aprobado «*tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer BRCA mutado (de línea germinal o somático), con sensibilidad al platino, recidivante o progresivo, de ovario epitelial de alto grado, de trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, que hayan sido tratados con dos o más líneas previas de quimioterapia basada en platino y que no puedan tolerar una nueva quimioterapia basada en platino* (en lo sucesivo, la indicación «tercera línea o más tratamiento», por oposición a la otra indicación aprobada de «mantenimiento»), y que emitiera un dictamen sobre si debía mantenerse o modificarse la autorización de comercialización.

Además, la Comisión Europea solicitó a la Agencia que emitiese dictamen sobre si hacían falta medidas provisionales para proteger la salud pública.

Este dictamen se refiere únicamente a las medidas temporales recomendadas por el CHMP sobre la base de los datos preliminares disponibles en este momento. Estas medidas provisionales se entienden sin perjuicio del resultado del proceso de revisión en curso, en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.

Resumen general de la evaluación científica

Aunque no se apreciaron cambios en el perfil de seguridad y se observó una diferencia favorable a rucaparib en el análisis final para el criterio principal de valoración de la supervivencia libre de progresión realizado por el investigador (invSSP) en el estudio ARIEL4, los resultados del análisis intermedio de la SG realizado con una madurez de los datos del 51 % son muy preocupantes y pueden afectar a la relación riesgo/beneficio de Rubraca.

Sin embargo, estas conclusiones relativas a la SG no se consideran relevantes para la indicación de «mantenimiento» porque hasta ahora solo se ha observado el impacto negativo en la supervivencia global en la indicación de «tercera línea o más tratamiento» y las características fisiopatológicas de estos pacientes son marcadamente diferentes en comparación con los pacientes que reciben tratamiento de «mantenimiento». Además, mientras que la indicación de «tratamiento de tercera línea o más» se basó en datos agrupados de subgrupos de población procedentes de dos estudios abiertos de fase 2 que dieron lugar a una aprobación condicional y a obligaciones específicas acordadas, la indicación de «mantenimiento» aprobada posteriormente se basó en datos de un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ARIEL3) que apoyaban esta indicación. Durante la evaluación inicial de la indicación de «mantenimiento», se dispuso de escasos datos provisionales sobre la supervivencia global, pero se consideró improbable un efecto perjudicial sobre la SG. Desde fechas recientes se dispone de datos sobre SG más maduros en el entorno de mantenimiento (resultados de primera línea del análisis final de SG del estudio ARIEL3 presentado el 12 de abril de 2022), mientras que los datos de SG disponibles de ARIEL4 proceden de un análisis intermedio con

una madurez de los datos del 51 %. Todavía no se dispone de los datos finales sobre SG del estudio ARIEL4.

A la vista de los resultados notificados en el estudio ARIEL4 (la mediana de la SG, 7,5 meses más corta para el grupo de rucaparib, ver detalles más arriba) y hasta que finalice una revisión exhaustiva de los datos, como precaución, el CHMP considera que no debe iniciarse un nuevo tratamiento con Rubraca en pacientes adultos con BRCA mutado sensible al platino, recidivante o progresivo (línea germinal y/o somática), cáncer epitelial de ovario de alto grado, trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, que hayan sido tratados con dos o más líneas previas de quimioterapia basada en platino y que no puedan tolerar una quimioterapia posterior basada en platino.

La medida temporal citada anteriormente debe reflejarse en la información sobre el producto de Rubraca y comunicarse a los profesionales sanitarios mediante una carta específica. La adecuación de estas medidas temporales se revisará como parte del procedimiento en curso en virtud del artículo 20 de la Directiva 2001/83/EC.

En el caso de los pacientes que reciben actualmente tratamiento con Rubraca para la indicación de «tercera línea o más tratamiento», tanto los pacientes como los médicos deben decidir la continuación o los cambios del tratamiento en el contexto clínico de la situación individual, teniendo en cuenta, por ejemplo, la duración del tratamiento recibido, los beneficios percibidos y la tolerabilidad del tratamiento, y la relación riesgo/beneficio dada la información disponible.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP consideró el procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, en particular en lo que respecta a la necesidad de medidas temporales de conformidad con el artículo 20, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Rubraca (rucaparib) y teniendo en cuenta los motivos establecidos en el artículo 116 de la Directiva 2001/83/EC.
- El CHMP revisó los datos facilitados al Comité a partir del estudio CO-338-043 (ARIEL4; comparación del rucaparib con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer de ovario recidivante), incluidos los resultados del análisis intermedio de la supervivencia global (SG) realizado con una madurez de los datos del 51 %.
- El CHMP considera que el perjuicio para la SG en el grupo de rucaparib frente al grupo que recibió quimioterapia observado en este análisis intermedio de la SG, planteó dudas sobre la relación riesgo/beneficio de rucaparib en la indicación de «3ª línea o más tratamiento».
- Por consiguiente, el CHMP recomienda temporalmente, como precaución, mientras la revisión esté en curso y se disponga de datos maduros sobre la SG, no iniciar un nuevo tratamiento en monoterapia con rucaparib en pacientes adultos con BRCA mutado sensible al platino, recidivante o progresivo (línea germinal y/o somática), cáncer epitelial de ovario de alto grado, trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario, que hayan sido tratados con dos o más líneas previas de quimioterapia basada en platino y que no puedan tolerar una quimioterapia posterior basada en platino.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Rubraca (rucaparib) sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones temporales acordadas en la información sobre el producto. En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Rubraca (rucaparib).

Este dictamen se entiende sin perjuicio de las conclusiones finales del procedimiento en curso conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.