

Anexo IV
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Rubraca (rucaparib) está autorizado desde 2018 para las indicaciones siguientes:

- tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario con mutación del gen del cáncer de mama (BRCA) (de línea germinal y/o somático), recidivante o progresivo y con sensibilidad al platino, 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 (indicación de «tratamiento de tercera línea o más» o «tratamiento»);
- tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario recidivante y sensible al platino, que estén respondiendo (completa o parcialmente) a la quimioterapia basada en platino (indicación de «mantenimiento»).

Rubraca recibió por primera vez una autorización condicional de comercialización (ACC) en la indicación de «tratamiento» basada en los datos de la tasa de respuesta global (TRG) de la población agrupada de dos estudios de fase 2 de un solo grupo, a saber, el estudio CO-338-010 y el estudio CO-338-017. Esta ACC estaba subordinada a la confirmación de la eficacia y seguridad de rucaparib en el estudio CO-338-043 (ARIEL4): un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto y aleatorizado (2:1) de rucaparib 600 mg BID respecto a la quimioterapia en pacientes con cáncer epitelial de ovario de alto grado, de las trompas de Falopio o peritoneal primario recidivante con mutaciones de BRCA que habían recibido dos o más líneas previas de quimioterapia. Este estudio figura como obligación específica en el anexo II de la información sobre el producto de Rubraca.

El 27 de agosto de 2021 se presentó a la EMA una solicitud de modificación de tipo II (EMA/H/C/004272/II/0029) para evaluar los resultados del estudio CO-338-043 (ARIEL4). Durante la evaluación de este procedimiento, aunque en el análisis final se apreció una diferencia en la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación del investigador (invSSP) a favor del rucaparib, un análisis intermedio de la supervivencia global (SG) realizado con una madurez de los datos del 51 % mostró, no obstante, una disminución de la SG en los pacientes tratados con rucaparib en comparación con los pacientes que recibieron quimioterapia.

En vista de lo anterior, el 22 de abril de 2022, la Comisión Europea (CE) inició un procedimiento de arbitraje de conformidad en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y solicitó al CHMP que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores sobre la relación beneficio-riesgo en la indicación aprobada de «tratamiento de tercera línea o más» y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener o modificar las autorizaciones de comercialización pertinentes. Además, la CE solicitó a la EMA que emitiera un dictamen sobre si eran necesarias medidas temporales para proteger la salud pública. Cabe destacar que la indicación de «mantenimiento» no está incluida en esta revisión, ya que su aprobación se basó en datos de un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ARIEL3). Durante la evaluación inicial de la indicación de «mantenimiento», se dispuso de escasos datos provisionales sobre la SG, pero se consideró improbable un efecto perjudicial sobre la SG. Recientemente se ha dispuesto de datos más maduros sobre la SG en el contexto de mantenimiento, y no suscitan preocupación sobre un posible efecto perjudicial sobre la SG.

En la sesión plenaria del CHMP celebrada en abril de 2022, sobre la base de los datos disponibles, el Comité acordó como medida temporal que no se debe iniciar un nuevo tratamiento con Rubraca en pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario recidivante o progresivo y con sensibilidad al platino 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. El CHMP también acordó enviar una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC) para informar de esta restricción temporal a los profesionales sanitarios, así como un plan de comunicación.

En el marco del procedimiento de arbitraje, el CHMP tuvo en cuenta todos los datos disponibles presentados por el TAC, incluidos los nuevos datos, y se basó en un análisis final de los datos de la SG con una fecha de corte de 10 de abril de 2022 con una madurez del 70 %, el segundo episodio de supervivencia sin progresión (SSP2) junto con los datos de seguridad.

Resumen general de la evaluación científica

Efectos favorables

En el estudio ARIEL4 se notificó un aumento estadísticamente significativo de la SSP, el criterio de valoración principal, en el grupo de tratamiento con rucaparib en comparación con la quimioterapia, con una mediana de la SSP notificada de 7,4 meses para el grupo de tratamiento con rucaparib en comparación con 5,7 meses para el grupo de quimioterapia (razón de riesgos instantáneos (HR) de 0,665 [IC del 95 %, 0,516-0,858]; $p = 0,0017$). Los resultados de las variables secundarias, como la tasa de respuesta global (TRG) y la duración de la respuesta (DR), también fueron numéricamente mayores con el rucaparib, pero no fueron estadísticamente significativos.

Efectos desfavorables

En la población que se tenía intención de tratar (IT), la mediana de la SG fue de 19,4 meses en el grupo de rucaparib en comparación con 25,4 meses en el grupo de quimioterapia, lo que dio lugar a una HR de 1,31 [IC del 95 %: 1,00-1,73] ($p = 0,0507$).

El efecto perjudicial observado sobre la SG se debe a los resultados obtenidos en el subgrupo resistente al platino, en el que se observaron los peores resultados (HR 1,51; [IC del 95 %: 1,05-2,17]; $p = 0,0251$) y que representa el 51 % de la población de pacientes. La HR para la SG en los otros subgrupos con sensibilidad total y parcial al platino fue de 1,24 [IC del 95 %: 0,62-2,50] ($p = 0,5405$) y 0,97 [IC del 95 %: 0,58-1,62] ($p = 0,9129$), respectivamente; estos datos no se consideran tranquilizadores.

En cuanto a la supervivencia sin progresión con una línea de tratamiento posterior (SSP2) en todas las poblaciones, no se observaron diferencias entre los grupos de rucaparib y de quimioterapia.

En lo que respecta a la seguridad, el tratamiento con rucaparib se asoció a más acontecimientos adversos graves (AAG), como acontecimientos adversos (AA) de grado 3 o superiores, AA graves, AA que causaron la muerte y AA que motivaron la interrupción o la reducción de la dosis del fármaco del estudio, en comparación con el grupo de control que recibió quimioterapia.

Los AA más frecuentes en el grupo de rucaparib fueron la combinación de anemia/disminución de la hemoglobina, náuseas, la combinación de astenia/fatiga/letargo, la combinación de aumento de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) y vómitos. Los acontecimientos adversos derivados del tratamiento (AADT) de grado 3 o superior más frecuentes en el grupo del rucaparib fueron la combinación de anemia/disminución de la hemoglobina y la combinación de neutropenia/disminución del recuento absoluto de neutrófilos. Los AAG observados en el grupo del rucaparib se debieron principalmente a la mielosupresión secundaria a la anemia/disminución de la hemoglobina. La obstrucción intestinal y la muerte se observaron con mayor frecuencia en el grupo del rucaparib que en el grupo de la quimioterapia, y motivaron con mayor frecuencia la suspensión del fármaco objeto del estudio en los pacientes que recibían

rucaparib. También se registraron varias reservas relacionadas con el momento de las muertes debidas a progresión, AA u otras causas, que el TAC no pudo disipar durante el procedimiento.

Evaluación y exposición de los riesgos y los beneficios

Se esperaba que los resultados del estudio ARIEL4 confirmaran la eficacia (y la seguridad) del rucaparib evidenciada en un análisis agrupado de dos ensayos de un solo grupo (estudio CO 338 010 y estudio CO 338 017) que respaldaron la autorización condicional inicial de Rubraca (rucaparib) en la indicación de «tratamiento».

A pesar de un aumento estadísticamente significativo de la invSSP notificada en el estudio, se observó un efecto perjudicial del rucaparib sobre la SG en comparación con el grupo de control que recibió quimioterapia en los análisis de datos provisionales y finales del estudio.

El subgrupo de pacientes sensibles al platino del estudio, en particular los parcialmente sensibles, representó la población más relevante para confirmar la relación beneficio-riesgo del rucaparib en la indicación aprobada de «tratamiento». Sin embargo, y a pesar de las limitaciones para extraer conclusiones definitivas del estudio a partir de los datos de los subgrupos en las poblaciones sensibles al platino, los resultados de SG no se consideraron tranquilizadores, como se ha explicado anteriormente.

El TAC sostuvo que las conclusiones eran el resultado del cruce de los pacientes del grupo de control al de rucaparib tras la progresión de la enfermedad, lo que estaba permitido para todos los pacientes independientemente de si eran o no sensibles al platino. En este contexto, el TAC presentó los resultados de varios análisis de sensibilidad. Sin embargo, a pesar de que en algunos de estos análisis se observaron resultados de SG favorables, siguen subsistiendo dudas en cuanto a los métodos utilizados en dichos análisis, que se basaban en supuestos sólidos y que no permitían descartar un efecto perjudicial sobre la SG.

Además, no se dispone de pruebas convincentes que respalden que el efecto perjudicial sobre la SG pueda considerarse específicamente relacionado con la enfermedad resistente al platino. En consecuencia, no es posible excluir un efecto perjudicial en otros subgrupos, incluidos los pacientes sensibles al platino.

Tampoco se pudo explicar por completo el perjuicio en la SG, ya que las curvas de SSP2 se solapan y se desconoce el momento de las muertes, ya se deban a la enfermedad subyacente, a acontecimientos adversos o a otras causas.

Además, las características del subgrupo de pacientes con enfermedad sensible al platino incluido en el estudio no eran idénticas a las de la indicación de «tratamiento» aprobada (pacientes sensibles al platino que no pueden tolerar un tratamiento posterior basado en el platino), ya que parte de los pacientes del estudio recibieron tratamiento con platino como tratamiento de control o posterior. La interpretación de los resultados de la SG del estudio se vio dificultada por el tratamiento posterior con platino en todos los subgrupos de sensibilidad a platino. Es importante señalar que los datos adicionales proporcionados durante el procedimiento no mitigaron la preocupación de que el perjuicio para la SG también pudiera ser aplicable a la indicación de «tratamiento» aprobada para Rubraca.

En cuanto a los aspectos relacionados con la seguridad, sigue existiendo incertidumbre en relación con el momento de las muertes debidas a progresión de la enfermedad, AA u otras causas. Por tanto, no está claro hasta qué punto los AA o los aspectos relacionados (p. ej., suspensiones o interrupciones del tratamiento) contribuyeron al perjuicio observado en la SG.

Considerando todos los puntos, sigue sin estar claro si el perjuicio en la SG se debe a un problema de seguridad, a falta de eficacia o a una combinación de ambos. Por lo tanto, siguen existiendo importantes reservas en relación con el posible efecto perjudicial del rucaparib sobre la SG en comparación con la quimioterapia en la población de pacientes específica cubierta por la indicación de «tratamiento». Por consiguiente, la relación beneficio-riesgo de Rubraca en esa indicación ya no puede considerarse favorable.

En consecuencia, el CHMP considera que la indicación de Rubraca debe restringirse al tratamiento de mantenimiento en monoterapia para pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario recidivante y sensible al platino que estén respondiendo (completa o parcialmente) a la quimioterapia basada en platino, y que la información sobre el producto debe modificarse en consecuencia.

Dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP examinó el procedimiento para Rubraca (rucaparib) de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.
- El CHMP revisó todos los datos facilitados por el TAC al Comité procedentes del estudio CO-338-043 (ARIEL4, en el que se comparaba el rucaparib con la quimioterapia para el tratamiento del cáncer de ovario recidivante), incluidos los resultados del análisis final de la supervivencia global (SG).
- El CHMP consideró que es posible que el perjuicio en la SG en el grupo de rucaparib con respecto al grupo que recibió quimioterapia observado en el estudio ARIEL4 sea pertinente para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario recidivante o progresivo y con sensibilidad al platino 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 (indicación de «tratamiento»).
- Sigue sin estar claro si el perjuicio en la SG se debe a falta de eficacia, a un problema de seguridad o a una combinación de ambos.
- Dado que la indicación de tratamiento estaba sujeta a la confirmación de la eficacia y la seguridad del rucaparib en el estudio CO-338-043 (ARIEL4) y que ningún otro dato disponible ha logrado disipar estas reservas, el CHMP concluyó que el beneficio de Rubraca (rucaparib) en esta indicación no es superior a sus riesgos.
- En vista de lo anterior, el Comité concluyó que la relación beneficio-riesgo de Rubraca (rucaparib) en la indicación del tratamiento es desfavorable. Por tanto, este producto solo debe utilizarse como tratamiento de mantenimiento en monoterapia de pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario de alto grado, de trompas de Falopio o peritoneal primario recidivante y sensible al platino, que se encuentren respondiendo (completa o parcialmente) a la quimioterapia basada en platino.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Rubraca (rucaparib), sujeta a cambios en la información sobre el producto.