

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il 27 agosto 2021 è stata richiesta una variazione di tipo II per Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) per presentare i risultati di uno studio di fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di rucaparib rispetto alla chemioterapia per il trattamento del carcinoma ovarico in recidiva [studio CO-338-043 (ARIEL4)]. Questo studio è elencato come l'ultimo obbligo specifico nell'allegato II.

Sebbene nell'analisi finale sia stata osservata una differenza nella sopravvivenza libera da progressione a favore di rucaparib, un'analisi intermedia della sopravvivenza globale effettuata con una maturità dei dati del 51 % ha mostrato una riduzione della sopravvivenza globale.

Il 22 aprile 2022, ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, la CE ha chiesto al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di Rubraca nell'indicazione *"trattamento monoterapico di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino"* (di seguito l'indicazione "trattamento di terza linea o successiva", in opposizione all'altra indicazione approvata "mantenimento"), e di formulare un parere sull'opportunità di mantenere o modificare l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Inoltre, la Commissione europea ha chiesto all'Agenzia di formulare un parere riguardo alla necessità di porre in essere misure provvisorie per tutelare la salute pubblica.

Il presente parere riguarda unicamente le misure temporanee raccomandate dal CHMP sulla base dei dati preliminari attualmente disponibili. Tali misure provvisorie non pregiudicano l'esito della procedura di esame in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Sintesi generale della valutazione scientifica

Sebbene non siano stati osservati cambiamenti nel profilo di sicurezza e sia stata osservata una differenza a favore di rucaparib nell'analisi finale dello studio ARIEL4 per quanto riguarda l'endpoint primario di sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (invPFS), i risultati dell'analisi intermedia della sopravvivenza globale effettuata con una maturità dei dati del 51 % destano grave preoccupazione e possono incidere sul rapporto rischi/benefici di Rubraca.

Tali risultati della sopravvivenza globale non sono tuttavia considerati rilevanti per l'indicazione "mantenimento", in quanto finora l'impatto negativo sulla sopravvivenza globale è stato osservato solo nell'indicazione "trattamento di terza linea o successiva" e le caratteristiche fisiopatologiche di queste pazienti sono marcatamente diverse rispetto a quelle delle pazienti che ricevono un trattamento di "mantenimento". Inoltre, mentre l'indicazione "trattamento di terza linea o successiva" si basava su dati aggregati di sottogruppi di popolazione provenienti da due studi in aperto di fase 2 che hanno portato a un'approvazione condizionata e a obblighi specifici concordati, l'indicazione "mantenimento" successivamente approvata si basava su dati di uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (ARIEL3) a sostegno di tale indicazione. Durante la valutazione iniziale dell'indicazione "mantenimento" erano disponibili dati provvisori limitati sulla sopravvivenza globale, ma si è considerato improbabile un effetto negativo sulla sopravvivenza globale. Di recente sono stati resi disponibili dati sulla sopravvivenza globale più maturi nel contesto del mantenimento (risultati preliminari dell'analisi finale della sopravvivenza globale dello studio ARIEL3 presentati il 12 aprile 2022), mentre i dati sulla sopravvivenza globale disponibili provenienti da ARIEL4 derivano da un'analisi intermedia con una maturità dei dati del 51 %. I dati definitivi sulla sopravvivenza globale derivati dallo studio ARIEL4 non sono ancora disponibili.

Alla luce dei risultati riportati nello studio ARIEL4 (sopravvivenza globale mediana di 7,5 mesi più breve per il braccio rucaparib, vedere i dettagli sopra) e fino alla conclusione di un esame approfondito dei dati, a titolo precauzionale, il CHMP ritiene che non debba essere avviato alcun nuovo trattamento con Rubraca in pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino.

La misura temporanea di cui sopra deve essere riportata nelle informazioni sul prodotto di Rubraca e comunicata agli operatori sanitari tramite una lettera apposita. L'adeguatezza di queste misure temporanee sarà riesaminata nell'ambito della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20 della direttiva 2001/83/CE.

Per le pazienti attualmente sottoposte a trattamento con Rubraca per l'indicazione "trattamento di terza linea o successiva", qualsiasi continuazione o modifica del trattamento deve essere decisa da pazienti e medici nel contesto clinico della situazione individuale, considerando ad esempio la durata del trattamento ricevuto, i benefici percepiti e la tollerabilità del trattamento e il rapporto rischi/benefici alla luce delle informazioni disponibili.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il CHMP ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, in particolare per quanto riguarda la necessità di misure temporanee ai sensi dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 per Rubraca (rucaparib) e tenendo conto dei motivi di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE;
- il CHMP ha esaminato i dati messi a disposizione del comitato provenienti dallo studio CO-338-043 (ARIEL4; confronto di rucaparib con la chemioterapia per il trattamento del carcinoma ovarico recidivante), compresi i risultati dell'analisi intermedia della sopravvivenza globale eseguita con una maturità dei dati del 51 %;
- il CHMP ritiene che la riduzione della sopravvivenza globale nel gruppo rucaparib rispetto al gruppo trattato con chemioterapia, osservata in questa analisi intermedia della sopravvivenza globale, abbia sollevato preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di rucaparib nell'indicazione "trattamento di terza linea o successiva".
- Pertanto, il CHMP raccomanda temporaneamente, a titolo precauzionale, mentre è in corso il riesame e finché non si renderanno disponibili dati sulla sopravvivenza globale maturi, di non iniziare un nuovo trattamento in monoterapia con rucaparib per pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA (germinale e/o somatica), platino sensibile, in recidiva o progressione, precedentemente trattate con due o più linee chemioterapiche a base di platino e che non sono idonee a tollerare ulteriore chemioterapia a base di platino.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Rubraca (rucaparib) rimanga favorevole, fatte salve le modifiche temporanee concordate alle informazioni sul prodotto. Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Rubraca (rucaparib).

Il presente parere non pregiudica le conclusioni finali della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.