

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Rubraca (rucaparib) è autorizzato dal 2018 ed è indicato:

- come monoterapia per il trattamento di pazienti adulte con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione nel gene del carcinoma mammario (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 ("trattamento di terza linea o successiva" o "trattamento");
- come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino (indicazione di "mantenimento").

Rubraca ha ottenuto per la prima volta un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni (CMA) nell'indicazione "trattamento" sulla base dei dati relativi al tasso di risposta complessiva (ORR) di una popolazione raggruppata di due studi di fase 2 a braccio singolo, ossia lo studio CO-338-010 e lo studio CO-338-017. Tale CMA era subordinata alla conferma dell'efficacia e della sicurezza di rucaparib nello studio CO-338-043 (ARIEL4), uno studio di fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato (2:1) di rucaparib 600 mg BID rispetto alla chemioterapia in pazienti con carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario con mutazione di BRCA, in recidiva, che in precedenza avevano ricevuto due o più linee chemioterapiche. Questo studio è elencato come obbligo specifico nell'allegato II delle informazioni sul prodotto di Rubraca.

Il 27 agosto 2021 è stata richiesta una variazione di tipo II (EMA/H/C/004272/II/0029) per valutare i risultati dello studio CO-338-043 (ARIEL4). Sebbene nell'analisi di questa procedura sia stata osservata una differenza nella sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (invPFS) a favore di rucaparib, un'analisi intermedia della sopravvivenza globale (OS) effettuata con una maturità dei dati del 51 % ha mostrato una riduzione della sopravvivenza globale nelle pazienti trattate con rucaparib rispetto alle pazienti sottoposte a chemioterapia.

Ciò premesso, 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 rischio/beneficio di Rubraca nell'indicazione "trattamento di terza linea o successiva" approvata e di formulare un parere sull'opportunità di mantenere o modificare l'autorizzazione all'immissione in commercio. Inoltre, la CE ha chiesto all'EMA di formulare un parere riguardo alla necessità di porre in essere misure provvisorie per tutelare la salute pubblica. È importante notare che l'indicazione "mantenimento" non è inclusa in questo esame in quanto la sua approvazione si basava su dati di uno studio di fase 3 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (ARIEL3). 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, che non destano preoccupazione in merito a un potenziale effetto negativo sulla sopravvivenza globale.

Alla riunione plenaria del CHMP di aprile 2022, sulla base dei dati disponibili, il comitato ha convenuto, come misura provvisoria, 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. Il CHMP ha inoltre concordato una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) per informare gli operatori sanitari in merito a questa restrizione provvisoria, insieme a un piano di comunicazione.

Nel quadro della procedura di deferimento, il CHMP ha preso in considerazione tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compresi i nuovi dati utilizzando un'analisi finale dei dati di sopravvivenza globale con data limite del 10 aprile 2022 al 70 % di maturità, secondo evento di sopravvivenza libera da progressione (PFS2) insieme ai dati di sicurezza.

Sintesi generale della valutazione scientifica

Effetti positivi

Nello studio ARIEL4 è stato riportato un aumento statisticamente significativo dell'invPFS, l'endpoint primario, nel gruppo di trattamento con rucaparib rispetto alla chemioterapia, con un'invPFS mediana riferita di 7,4 mesi per il gruppo rucaparib rispetto a 5,7 mesi per il gruppo chemioterapico (hazard ratio (HR) 0,665 [95 % IC, 0,516-0,858]; $p=0,0017$). Anche i risultati per gli endpoint secondari, vale a dire il tasso di risposta complessiva (ORR) e la durata della risposta (DOR), erano numericamente più elevati per rucaparib, ma non sono risultati statisticamente significativi.

Effetti negativi

Nella popolazione intent-to-treat (ITT), la OS mediana è stata di 19,4 mesi nel gruppo rucaparib rispetto ai 25,4 mesi nel gruppo chemioterapico, con un HR di 1,31 [IC al 95 %: 1,00-1,73]; $p=0,0507$).

L'effetto negativo osservato sulla sopravvivenza globale è dovuto ai risultati nel sottogruppo resistente al platino in cui sono stati osservati i risultati peggiori (HR 1,51; [IC al 95 %: 1,05-2,17]; $p=0,0251$) e che rappresenta il 51 % della popolazione di pazienti. Gli HR per la OS negli altri sottogruppi di pazienti completamente platino sensibili e parzialmente platino sensibili sono stati rispettivamente pari all'1,24 [IC al 95 %: 0,62-2,50] ($p=0,5405$) e allo 0,97 [IC al 95 %: 0,58-1,62] ($p=0,9129$), dati non considerati rassicuranti.

Per la sopravvivenza libera da progressione su una linea di trattamento successiva (PFS2) in tutte le popolazioni, non è stata osservata alcuna differenza tra i bracci di rucaparib e chemioterapia.

In termini di sicurezza, il trattamento con rucaparib è stato associato a eventi avversi più gravi (SAE) rispetto alla chemioterapia, come eventi avversi (AE) di grado 3 o superiori, eventi avversi gravi, eventi avversi che hanno portato a morte, e AE che hanno portato a interruzioni del farmaco in studio o a riduzione della dose del farmaco in studio rispetto al braccio di controllo con chemioterapia.

Gli eventi avversi più comuni nel gruppo rucaparib sono stati combinazione di anemia/diminuzione dell'emoglobina, nausea, combinazione di astenia/affaticamento/letargia, aumento combinato di alanina aminotransferasi (ALT)/aspartato aminotransferasi (AST), vomito. Gli eventi avversi emergenti con il trattamento (TEAE) più comuni di grado 3 o superiore nel gruppo rucaparib sono stati combinazione di anemia/diminuzione dell'emoglobina e combinazione di neutropenia/diminuzione della conta assoluta dei neutrofili. Gli SAE nel gruppo rucaparib sono stati causati principalmente dalla mielosoppressione dovuta ad anemia/diminuzione dell'emoglobina. L'ostruzione intestinale e la morte sono state osservate con una frequenza più elevata nel gruppo rucaparib rispetto al gruppo chemioterapico e nella maggior parte dei casi hanno portato alla sospensione del farmaco in studio per il trattamento con rucaparib. Diversi problemi erano legati

anche ai tempi di decesso dovuti a progressione, eventi avversi o altre cause, che non potevano essere attenuati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio durante la procedura.

Valutazione rischio/beneficio e discussione

I risultati dello studio ARIEL4 avrebbero dovuto confermare l'efficacia (e la sicurezza) di rucaparib manifestata da analisi aggregate di due sperimentazioni a braccio singolo (studio CO 338 010 e studio CO 338 017) che sono state di supporto per l'autorizzazione subordinata a condizioni iniziale di Rubraca (rucaparib) nell'indicazione "trattamento".

Nonostante un aumento statisticamente significativo in termini di invPFS riportato nello studio, nelle analisi dei dati intermedi e finali dello studio è stato osservato un effetto dannoso di rucaparib sulla OS rispetto al controllo con chemioterapia.

Il sottogruppo di pazienti platino sensibili dello studio, in particolare quelle parzialmente sensibili, ha rappresentato la popolazione più rilevante per confermare il rapporto rischio/beneficio di rucaparib nell'indicazione "trattamento" approvata. Tuttavia, e nonostante i limiti a trarre dallo studio conclusioni definitive dai dati dei sottogruppi delle popolazioni sensibili al platino, i risultati sulla OS non sono stati considerati rassicuranti, come spiegato in precedenza.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha affermato che i risultati sono stati la conseguenza del passaggio delle pazienti dal braccio di controllo a rucaparib dopo la progressione della malattia, il che è stato consentito a tutte le pazienti indipendentemente dallo stato di sensibilità al platino. In questo contesto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i risultati di diverse analisi di sensibilità. Tuttavia, nonostante in alcune di queste analisi siano stati osservati risultati di OS non negativi, permangono preoccupazioni in termini di metodi utilizzati in dette analisi, che si basavano su ipotesi robuste e che non consentivano di escludere un effetto negativo sulla OS.

In aggiunta, non sono disponibili prove convincenti a sostegno del fatto che l'effetto negativo sulla OS possa essere specificamente considerato legato alla malattia resistente al platino. Pertanto, non è possibile escludere un effetto dannoso in altri sottogruppi, incluso per le pazienti sensibili al platino.

Oltre a ciò, il danno nella OS non può essere spiegato completamente, poiché le curve di PFS2 si sovrappongono e la tempistica dei decessi, dovuta alla malattia sottostante, agli eventi avversi o ad altre cause, non è nota.

Inoltre, il sottogruppo di pazienti in studio con malattia platino sensibile incluso nello studio non era identico all'indicazione "trattamento" approvata (pazienti sensibili al platino che non sono in grado di tollerare ulteriore terapia a base di platino), poiché parte delle pazienti nello studio ha ricevuto una terapia a base di platino come controllo o come terapia successiva. Ciò ha ostacolato l'interpretazione dei risultati di OS dello studio con la successiva terapia a base di platino in tutti i sottogruppi con sensibilità al platino. È importante sottolineare che i dati aggiuntivi forniti durante la procedura non hanno attenuato la preoccupazione che il danno nella OS possa riguardare anche l'indicazione "trattamento" approvata per Rubraca.

Per quanto riguarda gli aspetti legati alla sicurezza, permangono incertezze relative alla tempistica dei decessi dovuti a progressione, eventi avversi o altre cause. Non è pertanto chiaro in che misura gli eventi avversi o gli aspetti legati (ad es. sospensioni del trattamento, interruzioni del trattamento) abbiano contribuito al danno osservato nella OS.

Nel complesso, non è chiaro se il danno alla OS sia causato da un problema di sicurezza, da mancata efficacia o da una combinazione di entrambi. Pertanto, permangono importanti

preoccupazioni riguardo a un potenziale effetto negativo di rucaparib sulla OS rispetto alla chemioterapia nella specifica popolazione di pazienti interessata dall'indicazione "trattamento". Pertanto, il rapporto rischio/beneficio di Rubraca in tale indicazione non può più essere considerato favorevole.

Di conseguenza, il CHMP è del parere che l'indicazione di Rubraca debba essere limitata al trattamento di mantenimento in monoterapia per le pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino e che le informazioni sul prodotto debbano essere modificate di conseguenza.

Parere del CHMP

Considerato che

- il CHMP ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Rubraca (rucaparib);
- il CHMP ha esaminato tutti i dati messi a disposizione dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio al Comitato dallo studio CO-338-043 (ARIEL4; confronto di rucaparib con la chemioterapia per il trattamento del carcinoma ovarico recidivante), compresi i risultati dell'analisi finale della sopravvivenza globale;
- il CHMP ha ritenuto che sia possibile che il danno alla OS nel gruppo rucaparib rispetto al gruppo trattato con chemioterapia osservato nello studio ARIEL4 sia rilevante per il trattamento in monoterapia 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 (indicazione "trattamento");
- non è ancora chiaro se il danno alla OS sia causato da mancata efficacia, da un problema di sicurezza o da una combinazione di entrambi;
- poiché l'indicazione per il trattamento era soggetta alla conferma dell'efficacia e della sicurezza di rucaparib nello studio CO-338-043 (ARIEL4) e nessun altro dato a disposizione poteva attenuare tali preoccupazioni, il CHMP ha concluso che il beneficio di Rubraca (rucaparib) in questa indicazione non è superiore ai suoi rischi.
- Alla luce di quanto sopra, il Comitato ha concluso che il rapporto rischio/beneficio di Rubraca (rucaparib) nell'indicazione "trattamento" è negativo. Pertanto, questo prodotto deve essere utilizzato esclusivamente come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico epiteliale ad alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (risposta completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.

Il Comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Rubraca (rucaparib), subordinata alle modifiche alle informazioni sul prodotto.