

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

La 27 august 2021 a fost solicitată o variație de tip II pentru Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) pentru a prezenta rezultatele unui studiu de fază 3, multicentric, deschis, randomizat care evaluează eficacitatea și siguranța rucaparibului față de chimioterapia pentru tratamentul cancerului ovarian recidivat [studiul CO-338-043 (ARIEL4)]. Acest studiu este enumerat ca fiind ultima obligație specifică din anexa II.

Deși în analiza finală s-a observat o diferență în supraviețuirea fără progresia bolii în favoarea rucaparibului, o analiză intermediară a supraviețuirii generale, efectuată la o maturitate a datelor de 51 %, a demonstrat totuși o scădere a supraviețuirii generale.

La 22 aprilie 2022, în conformitate cu articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Rubraca în *„tratamentul aprobat în monoterapie al pacientelor adulte cu cancer ovarian epitelial de grad înalt, recidivat sau progresiv, cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), sensibil la medicamente pe bază de platină, cu cancer al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar, care au fost tratate cu două sau mai multe linii anterioare de chimioterapie pe bază de platină și care nu pot tolera o nouă chimioterapie pe bază de platină”* (denumită în continuare indicația „tratament de a treia linie sau mai mult”, spre deosebire de cealaltă indicație aprobată, „de întreținere”) și să emită un aviz privind menținerea sau modificarea autorizației de punere pe piață.

În plus, Comisia Europeană a solicitat agenției să emită un aviz cu privire la necesitatea unor măsuri temporare pentru a proteja sănătatea publică.

Acest aviz se referă doar la măsurile temporare recomandate de CHMP pe baza datelor preliminare disponibile în prezent. Aceste măsuri temporare nu aduc atingere rezultatului reexaminării în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Rezumat general al evaluării științifice

Deși nu s-au observat modificări ale profilului de siguranță și s-a observat o diferență în favoarea rucaparibului în analiza finală pentru criteriul principal de supraviețuire fără progresia bolii în funcție de investigator (invPFS) în studiul ARIEL4, constatările privind analiza intermediară a supraviețuirii generale realizată la o maturitate a datelor de 51 % reprezintă motive serioase de îngrijorare și pot avea impact asupra raportului beneficiu-risc pentru Rubraca.

Aceste constatări privind supraviețuirea generală nu sunt considerate însă relevante pentru indicația „de întreținere”, deoarece impactul negativ asupra supraviețuirii generale a fost observat până în prezent doar în cazul indicației „tratament de a treia linie sau mai mult”, iar caracteristicile fiziopatologice ale acestor paciente sunt considerabil diferite față de cele ale pacientelor care primesc tratament „de întreținere”. În plus, deși indicația „tratament de a treia linie sau mai mult” s-a bazat pe datele cumulate ale unui subgrup de populație din două studii deschise de fază 2 care au dus la o aprobare condiționată și la obligații specifice convenite, indicația „de întreținere” aprobată ulterior s-a bazat pe datele unui studiu de fază 3 randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (ARIEL3) care susține această indicație. În timpul evaluării inițiale a indicației de „întreținere” au fost disponibile date intermediare limitate privind supraviețuirea generală, dar s-a considerat că un efect negativ asupra supraviețuirii generale este puțin probabil. Recent au devenit disponibile date mai mature privind supraviețuirea generală în cadrul tratamentului de întreținere (rezultate preliminare din analiza finală a supraviețuirii generale din studiul ARIEL3 prezentate la 12 aprilie 2022), iar datele disponibile privind supraviețuirea generală din studiul ARIEL4 provin dintr-o analiză intermediară cu o maturitate a datelor de 51 %. Datele finale privind supraviețuirea generală din studiul ARIEL4 nu sunt încă disponibile.

Având în vedere constatările raportate în studiul ARIEL4 (supraviețuirea generală medie cu 7,5 luni mai scurtă pentru brațul de tratament cu rucaparib, vezi detaliile de mai sus) și până la finalizarea unei revizuirii amânunțite a datelor, ca măsură de precauție, CHMP consideră, prin urmare, că nu trebuie inițiat niciun tratament nou cu Rubraca la pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial de grad înalt, recidivat sau progresiv, cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), sensibil la medicamente pe bază de platină, cu cancer al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar, care au fost tratate cu două sau mai multe linii anterioare de chimioterapie pe bază de platină și care nu pot tolera o nouă chimioterapie pe bază de platină.

Măsura temporară de mai sus ar trebui să se reflecte în informațiile despre Rubraca și să fie comunicată profesioniștilor din domeniul sănătății printr-o scrisoare specifică. Caracterul adecvat al acestor măsuri temporare va fi revizuit ca parte a procedurii în curs în temeiul articolului 20 din Directiva 2001/83/CE.

În cazul pacientelor cărora li se administrează în prezent tratament cu Rubraca pentru indicația „tratament de a treia linie sau mai mult”, continuarea sau modificarea tratamentului trebuie decisă de pacienți și medici în contextul clinic al situației individuale, luând în considerare, de exemplu, durata tratamentului primit, beneficiile percepute și tolerabilitatea tratamentului, precum și raportul beneficiu-risc, având în vedere informațiile disponibile.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât,

- CHMP a analizat procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în special în ceea ce privește necesitatea unor măsuri temporare în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Rubraca (rucaparib), și luând în considerare motivele prevăzute la articolul 116 din Directiva 2001/83/CE.
- CHMP a analizat datele puse la dispoziția comitetului din studiul CO-338-043 (ARIEL4; compararea rucaparibului cu chimioterapia pentru tratamentul cancerului ovarian recidivat), inclusiv rezultatele analizei intermediare a supraviețuirii generale efectuate la o maturitate a datelor de 51 %.
- CHMP consideră că scăderea supraviețuirii generale în grupul tratat cu rucaparib față de grupul cărui i s-a administrat chimioterapie, observată în această analiză intermediară a supraviețuirii generale, a ridicat motive de îngrijorare cu privire la raportul beneficiu-risc pentru rucaparib în indicația „tratament de a treia linie sau mai mult”.
- Prin urmare, CHMP recomandă temporar, ca măsură de precauție, pe parcursul reevaluării și până când devin disponibile date mature privind supraviețuirea generală, să nu se inițieze un nou tratament în monoterapie cu rucaparib pentru pacientele adulte cu cancer ovarian epitelial de grad înalt, recidivat sau progresiv, cu mutație BRCA (germinală și/sau somatică), sensibil la medicamente pe bază de platină, cu cancer al trompelor uterine sau cu cancer peritoneal primar, care au fost tratate cu două sau mai multe linii anterioare de chimioterapie pe bază de platină și care nu pot tolera o nouă chimioterapie pe bază de platină.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Rubraca (rucaparib) rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor temporare convenite la informațiile referitoare la medicament. În consecință, comitetul recomandă modificarea termenilor autorizației de punere pe piață pentru Rubraca (rucaparib).

Prezentul aviz nu aduce atingere concluziilor finale ale procedurii în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.