

**Anexa IV**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Rubraca (rucaparib) este autorizat din 2018 și este indicat:

- în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulte cu cancer de sân, neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibil la platină, recidivat sau progresiv, cu mutații BRCA (germinale și/sau somatice), de grad mare, care au fost tratate cu două sau mai multe cicluri anterioare de chimioterapie pe bază de platină și care nu pot tolera continuarea administrării de chimioterapie pe bază de platină (indicație de „cel puțin trei cicluri de tratament” sau „tratament”);
- în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la paciente adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar recidivat, sensibil la platină, de grad mare, care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină (indicație de „întreținere”).

Rubraca a primit pentru prima dată o autorizație de punere pe piață condiționată în indicația „tratament” pe baza datelor privind rata de răspuns general (RRG) de la o populație cumulată din două studii de fază 2 cu un singur braț, și anume studiul CO-338-010 și studiul CO-338-017. Această autorizație de punere pe piață condiționată a fost condiționată de confirmarea eficacității și siguranței rucaparibului în studiul CO-338-043 (ARIEL4): un studiu de fază 3, multicentric, deschis, randomizat (2:1) cu rucaparib 600 mg de două ori pe zi față de chimioterapie la paciente cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar recidivat, cu mutații BRCA, de grad mare, care au fost tratate cu două sau mai multe cicluri anterioare de chimioterapie. Acest studiu este menționat ca obligație specifică în Anexa II la informațiile referitoare la produs pentru Rubraca.

La 27 august 2021, a fost înaintată la EMA o cerere de modificare de tip II (EMA/H/C/004272/II/0029) pentru a evalua rezultatele studiului CO-338-043 (ARIEL4). În timpul evaluării acestei proceduri, deși s-a observat o diferență în supraviețuirea fără progresia bolii (SPB), evaluată de investigator (invSPB), în favoarea rucaparibului în cadrul analizei finale, o analiză intermediară a supraviețuirii generale (SG) efectuată cu o maturitate a datelor de 51 % a indicat totuși un efect negativ asupra SG la pacientele tratate cu rucaparib față de pacientele tratate prin chimioterapie.

Având în vedere cele de mai sus, la 22 aprilie 2022 Comisia Europeană (CE) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc în indicația „cel puțin trei cicluri de tratament” aprobată și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația (autorizațiile) de punere pe piață relevantă (relevante) trebuie menținută (menținute) sau modificată (modificate). În plus, CE a solicitat EMA să emită un aviz cu privire la necesitatea unor măsuri temporare pentru protejarea sănătății publice. Trebuie remarcat că indicația „întreținere” nu este inclusă în această evaluare, deoarece aprobarea sa s-a bazat pe date dintr-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat prin placebo, de fază 3 (ARIEL3). În timpul evaluării inițiale a indicației de „întreținere” au fost disponibile date intermediare limitate privind supraviețuirea generală (SG), dar s-a considerat că un efect negativ asupra supraviețuirii generale este puțin probabil. Recent au devenit disponibile date mai mature privind SG în contextul tratamentului de întreținere și nu ridică motive de îngrijorare privind un potențial efect negativ asupra SG.

În cadrul reuniunii plenary a Comitetului pentru medicamente de uz uman din aprilie 2022, pe baza datelor disponibile, Comitetul a fost de acord ca măsură temporară că nu trebuie inițiat niciun nou tratament cu Rubraca la pacientele adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al

trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibil la platină, recidivat sau progresiv, cu mutații BRCA (germinale și/sau somatice), de grad mare, care au fost tratate cu două sau mai multe cicluri anterioare de chimioterapie pe bază de platină și care nu pot tolera continuarea administrării de chimioterapie pe bază de platină. De asemenea, Comitetul pentru medicamente de uz uman a aprobat o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) pentru a le comunica această restricție temporară împreună cu un plan de comunicare.

În cadrul procedurii de sesizare, Comitetul pentru medicamente de uz uman a analizat toate datele disponibile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață, inclusiv noile date care au utilizat o analiză finală a datelor privind SG, cu data-limită 10 aprilie 2022 la o maturitate de 70 %, al doilea eveniment de supraviețuire fără progresia bolii (SPB2) împreună cu date privind siguranța.

## **Rezumat general al evaluării științifice**

### Efecte favorabile

În studiul ARIEL4 s-a raportat o creștere semnificativă statistic a invSPB, criteriul primar, față de chimioterapia cu o valoare mediană a SPB raportată de 7,4 luni pentru grupul tratat cu rucaparib față de 5,7 luni pentru grupul tratat cu chimioterapie [indice de risc (HR) 0,665 [IÎ 95 %, 0,516-0,858];  $p = 0,0017$ ]. De asemenea, rezultatele obținute pentru criteriile de evaluare secundare, cum ar fi rata de răspuns general (RRG) și durata răspunsului (DR), au fost mai ridicate din punct de vedere numeric pentru rucaparib, dar nu au fost semnificative statistic.

### Efecte nefavorabile

În populația cu intenție de tratament (ITT), valoarea mediană a SG a fost de 19,4 luni în grupul tratat cu rucaparib, față de 25,4 luni în grupul tratat cu chimioterapie, ceea ce a generat un HR de 1,31 [IÎ 95 %: 1,00 – 1,73];  $p = 0,0507$ ).

Efectul negativ observat asupra SG este determinat de rezultatele la subgrupa rezistentă la platină în care au fost observate cele mai slabe rezultate (HR 1,51; [IÎ 95 %: 1,05, 2,17];  $p=0,0251$ ), reprezentând 51 % din populația de pacienți. HR pentru SG în celelalte subgrupe de pacienți cu sensibilitate completă la platină și cu sensibilitate parțială la platină a fost de 1,24 [IÎ 95 %: 0,62, 2,50] ( $p=0,5405$ ) și 0,97 [IÎ 95 %: 0,58, 1,62] ( $p=0,9129$ ), valori care nu sunt considerate încurajatoare.

În ceea ce privește supraviețuirea fără progresia bolii la o linie ulterioară de tratament (SPB2) la toate populațiile, nu s-a observat nicio diferență între brațul tratat cu rucaparib și cel tratat cu chimioterapie.

Din punct de vedere al siguranței, tratamentul cu rucaparib a fost asociat cu evenimente adverse (EAG) mai severe decât chimioterapia, cum ar fi evenimente adverse (EA) de gradul 3 sau mai mare, EA grave, EA care au dus la deces și EA care au dus la întreruperi ale medicamentului de studiu sau la reducerea dozei de medicament de studiu față de grupul de control tratat cu chimioterapie.

Cele mai frecvente EA din grupul tratat cu rucaparib au fost anemie/hemoglobină combinate, greață, astenie/fatigabilitate/letargie, creșterea valorii alanin aminotransferazei (ALT)/aspartat aminotransferazei (AST) și vărsături. Cele mai frecvente evenimente adverse de gradul 3 sau mai mare legate de tratament (EALT) în grupul cu rucaparib au fost anemie/hemoglobină combinate scăzute și neutropenie/scăderea numărului absolut de neutrofile. Reacțiile adverse grave din grupul tratat cu rucaparib au fost în general cauzate de mielosupresie cauzată de anemie/scăderea hemoglobinei. În grupul tratat cu rucaparib s-a observat o frecvență mai mare a obstrucției

intestinale și a decesului, față de grupul tratat cu chimioterapie, ceea ce a dus cel mai frecvent la oprirea administrării medicamentului studiat în asociere cu tratamentul cu rucaparib. De asemenea, au fost exprimate mai multe motive de îngrijorare legate de momentul decesului din cauza progresiei bolii, a evenimentelor adverse sau a altor cauze, care nu au putut fi diminuate de către deținătorul autorizației de punere pe piață în timpul procedurii.

#### Evaluarea beneficiu-risc și discuții

Rezultatele din studiul ARIEL4 ar fi trebuit să confirme eficacitatea (și siguranța) rucaparibului evidențiate într-o analiză cumulată din două studii cu un singur grup (studiul CO 338 010 și studiul CO 338 017), care au susținut autorizarea condiționată inițială a Rubraca (rucaparib) în indicația „tratament”.

În pofida unei creșteri semnificative statistic în ceea ce privește invSPB raportată în studiu, în cadrul analizelor de date intermediare și finale ale studiului s-a observat un efect negativ al rucaparibului asupra SG în comparație cu controlul chimioterapiei.

Subgrupa de paciente sensibile la săruri de platină din studiu, în special cele parțial sensibile, a reprezentat populația cea mai relevantă pentru confirmarea raportului beneficiu-risc pentru rucaparib în indicația „tratament” aprobată. Cu toate acestea, deși limitările de a extrage din studiu concluzii definitive din datele subgrupelor privind populațiile sensibile la platină, rezultatele privind SG nu au fost considerate încurajatoare, după cum s-a explicat mai sus.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a susținut că respectivele concluzii au fost rezultatul trecerii pacienților de la brațul de control la rucaparib după progresia bolii, care a fost permisă la toate pacienții, indiferent de statusul sensibilității la platină. În acest context, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat rezultate din mai multe analize de sensibilitate. Cu toate acestea, în pofida rezultatelor non-negative privind SG observate în unele dintre aceste analize, rămân motive de îngrijorare în ceea ce privește metodele utilizate în analizele menționate, care s-au bazat pe ipoteze puternice și care nu au permis excluderea unui efect negativ asupra SG.

În plus, nu sunt disponibile dovezi convingătoare care să susțină că efectul negativ asupra SG poate fi considerat ca fiind asociat în mod specific cu boala rezistentă la platină. Prin urmare, nu se poate exclude un efect negativ în alte subgrupe care includ pacienți sensibili la săruri de platină.

De asemenea, impactul negativ asupra SG nu a putut fi explicat în totalitate, întrucât curbele SPB2 se suprapun și nu se cunoaște momentul apariției deceselor din cauza bolii subiacente, a evenimentelor adverse sau a altor cauze.

În plus, subgrupa de pacienți cu boală sensibilă la săruri de platină inclus în studiu nu a fost identică cu indicația „tratament” aprobată (pacienți sensibili la săruri de platină care nu pot tolera terapia suplimentară pe bază de platină), întrucât o parte a pacienților din studiu au primit terapie cu platină fie ca terapie de control, fie ca terapie ulterioară. Acest lucru a împiedicat interpretarea rezultatelor privind SG obținute în studiu în urma terapiei cu platină în toate subgrupele cu sensibilitate la platină. Este important de precizat că datele suplimentare prezentate în timpul procedurii nu au eliminat motivul de îngrijorare privind posibilitatea ca afectarea SG să fie aplicabilă și în indicația „tratament” aprobată pentru Rubraca.

În ceea ce privește aspectele de siguranță, se mențin incertitudini în legătură cu momentul deceselor cauzate de progresie, evenimente adverse sau alte cauze. Prin urmare, nu este clar în ce măsură evenimentele adverse sau aspectele conexe (de exemplu, oprirea tratamentului, întreruperi ale tratamentului) au contribuit la apariția efectului negativ observat în ceea ce privește SG.

Per ansamblu, rămâne neclar dacă efectul negativ asupra SG este cauzat de o problemă de siguranță, de lipsa eficacității sau de o combinație a celor două. Astfel, rămân motive de îngrijorare majore legate de un potențial efect negativ al rucaparibului asupra SG, în comparație cu chimioterapia la populația de pacienți specifică la care se referă indicația „tratament”. Prin urmare, raportul beneficiu-risc pentru Rubraca în indicația respectivă nu mai poate fi considerat favorabil.

În consecință, Comitetul pentru medicamente de uz uman consideră că indicația pentru Rubraca trebuie limitată la tratamentul de întreținere ca monoterapie pentru pacientele adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar recidivat, sensibil la platină, de grad mare, care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină și că informațiile referitoare la produs trebuie modificate corespunzător.

### **Avizul CHMP**

Întrucât:

- Comitetul pentru medicamente de uz uman a analizat procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Rubraca (rucaparib).
- Comitetul pentru medicamente de uz uman a analizat toate datele puse la dispoziție de către deținătorul autorizației de punere pe piață Comitetului din studiul CO-338-043 (ARIEL4; compararea rucaparibului cu chimioterapia pentru tratamentul neoplasmului ovarian recidivat), inclusiv rezultatele analizei finale a supraviețuirii generale (SG).
- Comitetul pentru medicamente de uz uman a considerat că este posibil ca efectul negativ asupra SG în grupul rucaparib comparativ cu grupul tratat cu chimioterapie observat în studiul ARIEL4 este relevant în monoterapie pentru tratamentul pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, sensibil la platină, recidivat sau progresiv, cu mutații BRCA (germinale și/sau somatice), de grad mare, care au fost tratate cu două sau mai multe cicluri anterioare de chimioterapie pe bază de platină și care nu pot tolera continuarea administrării de chimioterapie pe bază de platină (indicație de „tratament”).
- Rămâne neclar dacă efectul negativ asupra SG este cauzat de lipsa eficacității, de o problemă de siguranță sau de o combinație a celor două.
- Deoarece indicația de tratament a făcut obiectul confirmării eficacității și siguranței rucaparibului în studiul CO-338-043 (ARIEL4) și întrucât niciun alt tip de date disponibile nu a putut elimina aceste motive de îngrijorare, Comitetul pentru medicamente de uz uman a concluzionat că beneficiile Rubraca (rucaparib) în această indicație nu depășesc riscurile asociate.
- Având în vedere cele de mai sus, Comitetul a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Rubraca (rucaparib) în indicația de tratament este negativ. Prin urmare, acest produs trebuie utilizat numai în monoterapie pentru tratamentul de întreținere la pacientele adulte cu neoplasm ovarian epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar recidivat, sensibil la platină, de grad mare, care prezintă răspuns (complet sau parțial) la chimioterapia pe bază de platină.

În consecință, Comitetul recomandă modificarea condițiilor din autorizația de punere pe piață pentru Rubraca (rucaparib), sub rezerva modificărilor informațiilor referitoare la produs.