

Anexo IV
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em 27 de agosto de 2021, foi solicitada uma alteração de tipo II para Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) para apresentar os resultados de um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto e aleatorizado, que avaliou a eficácia e segurança do rucaparib *versus* quimioterapia para o tratamento do cancro do ovário recidivante (estudo CO-338-043 (ARIEL4)). Este estudo está enumerado como a última obrigação específica no Anexo II.

Embora tenha sido observada uma diferença na sobrevivência livre de progressão (PFS) a favor do rucaparib na análise final, uma análise intercalar da sobrevivência global (OS) realizada com uma maturidade de dados de 51 % revelou, no entanto, um prejuízo na sobrevivência global.

Em 22 de abril de 2022, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Comissão Europeia solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco de Rubraca na indicação *«tratamento aprovado em monoterapia de doentes adultas com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário sensível à platina, recidivante ou progressivo, com mutação germinal no gene BRCA e/ou somática, tratadas com duas ou mais linhas anteriores de quimioterapia à base de platina, e que não conseguem tolerar mais quimioterapia à base de platina»* (a seguir, indicação «terceira linha ou mais tratamento», em oposição à outra indicação aprovada de «manutenção»), e que emitisse um parecer sobre se a autorização de introdução no mercado deve ser mantida ou alterada.

Além disso, a Comissão Europeia solicitou à Agência um parecer quanto à necessidade de medidas temporárias de proteção da saúde pública.

O presente parecer refere-se apenas a medidas temporárias recomendadas pelo CHMP com base nos dados preliminares atualmente disponíveis. Estas medidas temporárias não afetam o resultado da análise em curso ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Resumo geral da avaliação científica

Embora não tenham sido observadas alterações no perfil de segurança e tenha sido observada uma diferença a favor do rucaparib na análise final para o endpoint primário de sobrevivência livre de progressão pelo investigador (invSLP) no estudo ARIEL4, as conclusões da análise intercalar da sobrevivência global realizada com uma maturidade de dados de 51 % são motivo de séria preocupação e podem ter impacto na relação benefício-risco de Rubraca.

No entanto, essas conclusões da sobrevivência global não são consideradas relevantes para a indicação «manutenção», uma vez que, até à data, o impacto negativo na sobrevivência global só foi observado na indicação «terceira linha ou mais tratamento» e as características fisiopatológicas destas doentes são significativamente diferentes em comparação com as doentes que recebem o tratamento de «manutenção». Além disso, enquanto a indicação de «terceira linha ou mais tratamento» se baseou em dados agrupados de subgrupos populacionais de dois estudos abertos de fase 2, que conduziram a uma aprovação condicional e obrigações específicas acordadas, a indicação de «manutenção» subsequentemente aprovada baseou-se em dados de um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (ARIEL3) que apoia esta indicação. Durante a avaliação inicial da indicação de «manutenção», estavam disponíveis dados provisórios limitados sobre a sobrevivência global, mas considerou-se improvável um efeito prejudicial sobre a sobrevivência global. Recentemente, foram disponibilizados dados de sobrevivência global mais maduros no cenário de manutenção (resultados de primeira linha da análise final de sobrevivência global do estudo ARIEL3 apresentada em 12 de abril de 2022), enquanto os dados de sobrevivência global disponíveis do ARIEL4 resultam de uma análise intercalar com uma maturidade de dados de 51 %. Os dados finais de sobrevivência global do estudo ARIEL4 ainda não estão disponíveis.

Tendo em conta as conclusões apresentadas no estudo ARIEL4 (mediana de sobrevivência global 7,5 meses mais curta para o braço do rucaparib, ver detalhes acima) e até à conclusão de uma revisão completa dos dados, como medida de precaução, o CHMP considera, por conseguinte, que não deve ser iniciado qualquer novo tratamento com Rubraca em doentes adultas com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário sensível à platina, recidivante ou progressivo, com mutação germinal no gene BRCA e/ou somática, tratadas com duas ou mais linhas anteriores de quimioterapia à base de platina, e que não conseguem tolerar mais quimioterapia à base de platina.

A medida temporária acima referida deve ser incorporada na informação do medicamento de Rubraca e comunicada aos profissionais de cuidados de saúde através de uma carta dedicada a essa questão. A adequação destas medidas temporárias será analisada no âmbito do procedimento em curso ao abrigo do artigo 20.º da Diretiva 2001/83/CE.

Para as doentes atualmente a receber tratamento com Rubraca para a indicação de «terceira linha ou mais tratamento», qualquer continuação ou alteração do tratamento deve ser decidida pelas doentes e pelos médicos no contexto clínico da situação individual, tendo em conta, por exemplo, a duração do tratamento recebido, os benefícios esperados e a tolerabilidade do tratamento, bem como a relação benefício-risco, tendo em conta as informações disponíveis.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O CHMP considerou o procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, em particular no que diz respeito à necessidade de medidas temporárias de acordo com o artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, relativamente a Rubraca (rucaparib), tendo em conta os fundamentos referidos no artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O CHMP reviu os dados disponibilizados ao Comité do estudo CO-338-043 (ARIEL4; comparação do rucaparib com a quimioterapia para o tratamento do cancro do ovário recidivante), incluindo os resultados da análise intercalar da sobrevivência global (OS) realizada com uma maturidade de dados de 51 %.
- O CHMP considera que o prejuízo na sobrevivência global no grupo do rucaparib versus o grupo a receber quimioterapia observado nesta análise intercalar da sobrevivência global suscitou preocupações sobre a relação benefício-risco do rucaparib na indicação «terceira linha ou mais tratamento».
- Por conseguinte, o CHMP recomenda temporariamente, como precaução, enquanto a revisão estiver em curso e forem disponibilizados dados de sobrevivência global maduros, não iniciar novo tratamento em monoterapia com rucaparib em doentes adultas com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário sensível à platina, recidivante ou progressivo, com mutação germinal no gene BRCA e/ou somática, tratadas com duas ou mais linhas anteriores de quimioterapia à base de platina, e que não conseguem tolerar mais quimioterapia à base de platina.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco de Rubraca (rucaparib) permanece favorável, sob reserva das alterações temporárias acordadas à informação do medicamento. Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado de Rubraca (rucaparib).

O presente parecer não afeta as conclusões finais do procedimento em curso nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.