

Anexo IV
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Rubraca (rucaparib) está autorizado desde 2018 e é indicado:

- como tratamento 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 no gene do cancro da mama (BRCA) (germinal e/ou somática), que foram tratadas com duas ou mais linhas anteriores de quimioterapia à base de platina e que não conseguem tolerar mais quimioterapia à base de platina (indicação de «terceira linha ou mais» ou «tratamento»);
- como monoterapia para o tratamento de manutenção de doentes adultas com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário recidivante, sensível à platina, que apresentam uma resposta (completa ou parcial) à quimioterapia à base de platina (indicação de «manutenção»).

Foi inicialmente concedida a Rubraca uma Autorização de Introdução no Mercado condicional (AIMc) na indicação «tratamento» com base nos dados da taxa de resposta global (ORR) de uma população agrupada de dois estudos de fase 2 de braço único, nomeadamente o estudo CO-338-010 e o estudo CO-338-017. Esta AIMc dependia da confirmação da eficácia e segurança de rucaparib no estudo CO-338-043 (ARIEL4): um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, aleatorizado (2:1) de rucaparib 600 mg BID, comparativamente com quimioterapia em doentes com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário, recidivante, com mutação no gene BRCA, tratadas com duas ou mais linhas anteriores de quimioterapia. Este estudo está referido como uma obrigação específica no Anexo II da informação do medicamento de Rubraca.

Em 27 de agosto de 2021, foi solicitada à EMA uma alteração de tipo II (EMA/H/C/004272/II/0029) para avaliar os resultados do estudo CO-338-043 (ARIEL4). Durante a avaliação deste procedimento, embora tenha sido observada uma diferença na sobrevivência livre de progressão (PFS) conforme avaliada pelo investigador (invPFS) a favor de 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 OS nas doentes tratadas com rucaparib, em comparação com doentes a receber quimioterapia.

Tendo em conta o que precede, em 22 de abril de 2022, a Comissão Europeia (CE) desencadeou uma consulta nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações supra na relação benefício-risco na indicação «terceira linha ou mais de tratamento» aprovada e que emitisse uma recomendação sobre se a(s) autorização(ões) de introdução no mercado relevante(s) deve(m) ser mantida(s) ou alterada(s). Além disso, a CE solicitou à EMA um parecer quanto à necessidade de medidas temporárias de proteção da saúde pública. De notar que a indicação de «manutenção» não está incluída nesta revisão, uma vez que a sua aprovação foi baseada em dados de um estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo (ARIEL3). Durante a avaliação inicial da indicação de «manutenção», estavam disponíveis dados provisórios limitados sobre a OS, mas considerou-se improvável um efeito prejudicial sobre a OS. Recentemente, foram disponibilizados dados de OS mais maduros no cenário de manutenção e não suscitam preocupação quanto a um potencial efeito prejudicial sobre a OS.

Na reunião plenária do CHMP de abril de 2022, com base nos dados disponíveis, o Comité concordou, como medida temporária, 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 no gene BRCA

(germinal 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. O CHMP também concordou com uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde para comunicar esta restrição temporária, juntamente com um plano de comunicação.

No âmbito do procedimento de consulta, o CHMP considerou todos os dados disponíveis submetidos pelo titular da AIM, incluindo novos dados utilizando uma análise final dos dados de OS com uma data-limite de 10 de abril de 2022 com uma maturidade de 70 % , segundo acontecimento de sobrevivência livre de progressão (PFS2), juntamente com dados de segurança.

Resumo geral da avaliação científica

Efeitos favoráveis

No estudo ARIEL4, foi notificado um ganho estatisticamente significativo na invPFS (o objetivo primário) no grupo de tratamento com rucaparib, em comparação com a quimioterapia, com uma mediana notificada de invPFS de 7,4 meses para o grupo de rucaparib, comparativamente com 5,7 meses para o grupo com quimioterapia (*hazard ratio* (HR) 0,665 [IC 95 %, 0,516-0,858]; $p = 0,0017$). Os resultados dos objetivos secundários, tais como a taxa de resposta global (ORR) e a duração da resposta (DOR), também foram numericamente mais elevados com rucaparib, mas não foram estatisticamente significativos.

Efeitos desfavoráveis

Na população com intenção de tratar (ITT), a mediana de OS foi de 19,4 meses no grupo com rucaparib, em comparação com 25,4 meses no grupo com quimioterapia, resultando numa HR de 1,31 [IC 95 %: 1,00, 1,73] ($p=0,0507$).

O efeito prejudicial observado na OS é motivado pelos resultados no subgrupo resistente à platina, no qual foram observados os piores resultados (HR 1,51; [IC 95 %: 1,05, 2,17]; $p=0,0251$), representando 51 % da população de doentes. A HR para OS nos outros subgrupos, totalmente sensível à platina e parcialmente sensível à platina, foi de 1,24 [IC 95 %: 0,62, 2,50] ($p=0,5405$) e 0,97 [IC 95 %: 0,58, 1,62] ($p = 0,9129$), respetivamente, valores que não são considerados tranquilizadores.

Para a sobrevivência livre de progressão numa linha de tratamento subsequente (PFS2) em todas as populações, não se observou qualquer diferença entre os braços de rucaparib e de quimioterapia.

Em termos de segurança, o tratamento com rucaparib foi associado a acontecimentos adversos mais graves (SAE) em comparação com a quimioterapia, tais como acontecimentos adversos (AE) de Grau 3 ou mais elevados, AE graves, AE fatais, e AE que levam a interrupções do medicamento do estudo ou redução da dose do medicamento do estudo, em comparação com o braço de controlo da quimioterapia.

Os AE mais frequentes no grupo de rucaparib foram anemia/hemoglobina diminuída combinadas, náuseas, astenia/fadiga/letargia combinadas, alanina aminotransferase (ALT)/aspartato aminotransferase (AST) aumentadas combinadas e vômitos. Os acontecimentos adversos de Grau 3 ou mais elevado emergentes do tratamento (TEAE) mais frequentes no grupo de rucaparib foram anemia/hemoglobina reduzida combinadas e neutropenia/contagem absoluta de neutrófilos diminuída combinadas. Os SAE no grupo de rucaparib foram causados principalmente pela mielossupressão devido a anemia/hemoglobina diminuída. Foram observados casos de obstrução intestinal e morte com maior frequência no grupo de rucaparib em comparação com o grupo de quimioterapia e levaram, na maioria das vezes, à descontinuação do medicamento do estudo com

o tratamento com rucaparib. Várias preocupações estavam também relacionadas com o momento de ocorrência das mortes devido a progressão, AE ou outras causas, que não podiam ser atenuadas pelo titular da AIM durante o procedimento.

Avaliação risco-benefício e discussão

Esperava-se que os resultados do estudo ARIEL4 confirmassem a eficácia (e a segurança) de rucaparib evidenciada numa análise agrupada de dois ensaios clínicos de braço único (Estudo CO 338 010 e Estudo CO 338 017) que sustentaram a autorização condicional inicial de Rubraca (rucaparib) na indicação de «tratamento».

Apesar de um ganho estatisticamente significativo em termos da invPFS notificada no estudo, foi observado um efeito prejudicial de rucaparib na OS, em comparação com o controlo da quimioterapia, nas análises de dados intercalares e finais do estudo.

O subgrupo do estudo de doentes sensíveis à platina, em particular as parcialmente sensíveis, representou a população mais relevante para confirmar a relação risco-benefício de rucaparib na indicação de «tratamento» aprovada. No entanto, e embora as limitações para extrair do estudo conclusões definitivas a partir dos dados dos subgrupos nas populações sensíveis à platina, os resultados relativos à OS não foram considerados tranquilizadores, conforme explicado anteriormente.

O titular da AIM alegou que os resultados se deviam ao cruzamento de doentes do braço de controlo para rucaparib após a progressão da doença, o que foi permitido para todas as doentes, independentemente do seu estado de sensibilidade à platina. Neste contexto, o titular da AIM apresentou resultados de várias análises de sensibilidade. No entanto, apesar de terem sido observados resultados não negativos na OS em algumas destas análises, subsistem preocupações em termos dos métodos utilizados nas referidas análises, que se baseavam em fortes pressupostos e que não permitiam excluir um efeito prejudicial sobre a OS.

Além disso, não estão disponíveis evidências convincentes que sustentem que o efeito prejudicial sobre a OS pode ser especificamente considerado relacionado com a doença resistente à platina. Por conseguinte, não é possível excluir um efeito prejudicial noutros subgrupos, incluindo doentes sensíveis à platina.

Também não foi possível explicar totalmente o prejuízo sobre a OS, uma vez que as curvas de PFS2 se sobrepõem e o momento de ocorrência das mortes, quer devido a doença subjacente, acontecimentos adversos ou outras causas, é desconhecido.

Além disso, o subgrupo de doentes do estudo com doença sensível à platina incluídas no estudo não era idêntico à indicação de «tratamento» aprovada (doentes sensíveis à platina que não conseguem tolerar mais quimioterapia à base de platina), uma vez que parte das doentes do estudo recebeu terapia à base de platina como tratamento de controlo ou terapêutica subsequente. Tal dificultou a interpretação dos resultados da OS no estudo pela terapêutica subsequente com platina em todos os subgrupos com sensibilidade à platina. É importante salientar que os dados adicionais fornecidos durante o procedimento não mitigaram a preocupação de que o prejuízo causado sobre a OS também possa ser aplicável à indicação de «tratamento» aprovada para Rubraca.

Relativamente aos aspetos de segurança, continuam a existir incertezas relacionadas com o momento em que ocorreram as mortes devido a progressão, AE ou outras causas. Assim, não é claro até que ponto os AE ou aspetos relacionados (por exemplo, descontinuações, interrupções do tratamento) contribuíram para o prejuízo observado sobre a OS.

Em suma, continua a não ser claro se o prejuízo observado na OS é causado por um problema de segurança, falta de eficácia ou uma combinação de ambos. Assim, subsistem preocupações importantes relativamente a um potencial efeito prejudicial de rucaparib na OS em comparação com a quimioterapia na população de doentes específica abrangida pela indicação de «tratamento». Por conseguinte, a relação risco-benefício de Rubraca nessa indicação já não pode ser considerada favorável.

Por conseguinte, o CHMP considera que a indicação de Rubraca deve ser restringida ao tratamento de manutenção em monoterapia de doentes adultas com cancro epitelial do

ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário sensível à platina e recidivante que apresentam uma resposta (completa ou parcial) à quimioterapia à base de platina e que a informação do medicamento deve ser alterada em conformidade.

Parecer do CHMP

Considerando o seguinte:

- O CHMP considerou o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativamente a Rubraca (rucaparib).
- O CHMP reviu todos os dados disponibilizados pelo titular da AIM ao Comité do estudo CO-338-043 (ARIEL4; comparação de rucaparib com a quimioterapia para o tratamento do cancro do ovário recidivante), incluindo os resultados da análise final da sobrevivência global (OS).
- O CHMP considerou que é possível que o prejuízo na OS no grupo rucaparib versus o grupo a receber quimioterapia observado no estudo ARIEL4 seja relevante para o tratamento 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 BRCA (germinal e/ou somática), que foram tratadas com duas ou mais linhas anteriores de quimioterapia à base de platina e que não conseguem tolerar mais quimioterapia à base de platina (indicação de «tratamento»).
- Ainda não é claro se o prejuízo observado na OS é causado por falta de eficácia, um problema de segurança ou uma combinação de ambos.
- Uma vez que a indicação de tratamento estava sujeita à confirmação da eficácia e segurança de rucaparib no estudo CO-338-043 (ARIEL4) e nenhum outro dado disponível conseguiu mitigar estas preocupações, o CHMP concluiu que o benefício de Rubraca (rucaparib) nesta indicação não é superior aos seus riscos.
- Tendo em conta o que precede, o Comité concluiu que a relação risco-benefício de Rubraca (rucaparib) na indicação de tratamento é negativa. Por conseguinte, este medicamento só deve ser utilizado como tratamento de manutenção em monoterapia de doentes adultas com cancro epitelial do ovário de alto grau, na trompa de Falópio ou peritoneal primário sensível à platina e recidivante que apresentam uma resposta (completa ou parcial) à quimioterapia à base de platina.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado de Rubraca (rucaparib), sob reserva das alterações à informação do medicamento.