

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

5 Maggio 2022

Rucaparib (Rubraca®▼): i dati ad interim dello Studio CO-338-043 (ARIEL4) mostrano una riduzione della sopravvivenza globale rispetto allo standard di cura

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Clovis Oncology Ireland Ltd, in accordo con l'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) desidera informarLa di quanto segue.

Riepilogo

- Un effetto negativo in termini di sopravvivenza globale (OS) è stato osservato con rucaparib rispetto al braccio di controllo trattato con chemioterapia (rispettivamente 19,6 mesi e 27,1 mesi con un Hazard Ratio (, HR) di 1,550 (IC 95%: 1,085, 2,214), $p=0,0161$) in seguito a un'analisi ad interim (IA) programmata nell'ambito dello studio controllato randomizzato CO-338-043 (ARIEL4) condotto dopo l'approvazione del farmaco.
- L'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) sta effettuando un esame di tutti i dati disponibili per valutare l'impatto di queste informazioni sull'uso di rucaparib come trattamento monoterapico su 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.
- Mentre l'analisi è in corso, si raccomanda ai medici di non iniziare il trattamento monoterapico con rucaparib nell'indicazione terapeutica sopra riportata.
- La raccomandazione di cui sopra non si applica all'indicazione di 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 (completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.
- I dati relativi alla sicurezza riportati finora per rucaparib nello studio ARIEL4 sembrano coerenti con quelli riportati in altri studi clinici con rucaparib.

Informazioni di base

Rubraca ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) nel maggio 2018 "come trattamento monoterapico 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". Questa indicazione si basa sui risultati relativi al tasso di risposta complessivo della popolazione studiata ricavati da due studi di fase 2 a braccio singolo (Studio CO-338-010 e Studio CO-338-017).

L'approvazione era soggetta alla conferma dell'efficacia e della sicurezza di rucaparib nello studio CO-338-043 (ARIEL4), uno studio, attualmente in corso, di fase 3, multicentrico, randomizzato (2:1) di rucaparib 600 mg BID (N=233) rispetto alla chemioterapia (N=116) in pazienti con mutazione di BRCA in recidiva di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario.

Nella popolazione di riferimento per la valutazione dell'efficacia dello studio ARIEL4, è stata osservata una differenza a favore di rucaparib per l'endpoint primario di sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (Progression Free Survival by investigator, invPFS), con una invPFS mediana riportata di 7,4 mesi per il gruppo di rucaparib rispetto a 5,7 mesi per il gruppo di chemioterapia (HR=0,639; p=0,0010).

Tuttavia è stata osservata una riduzione della sopravvivenza globale (OS) in seguito all'analisi ad interim programmata con maturità dei dati al 51% (analisi finale della OS programmata al 70%) con una OS mediana di 19,6 mesi nel gruppo di rucaparib rispetto a 27,1 mesi nel gruppo di chemioterapia, con un rapporto di rischio per la OS di 1,550 (IC 95%: 1,085, 2,214), p=0,0161. Al momento della randomizzazione le pazienti incluse nello studio sono state stratificate in base alla sensibilità al platino (sensibili al platino vs parzialmente sensibili al platino vs resistenti al platino). Gli HRs per la OS in questi sottogruppi sono stati rispettivamente 1,12 (IC 95%: 0,44-2,88), 1,15 (IC 95%: 0,62-2,11) e 1,72 (IC 95%: 1,13-2,64). I dati finali della OS dello studio ARIEL4 non sono ancora disponibili.

I dati relativi alla sicurezza riportati per rucaparib nello studio ARIEL4 sembrano compatibili con il profilo di sicurezza noto del prodotto.

Le indicazioni terapeutiche di Rubraca sono state estese nel gennaio 2019 con l'inclusione "*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 (completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino*". Quest'approvazione si è basata sul beneficio relativo alla PFS riportato nello studio di fase 3, attualmente in corso, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo CO-338-014 (ARIEL3). I dati finali della OS ricavati da questo studio saranno inclusi nella corrente revisione sull'impiego autorizzato di Rubraca.

L'EMA sta valutando tutte le informazioni disponibili, inclusi i dati supplementari per la OS provenienti dallo studio ARIEL3. Un aggiornamento dei dati di OS ricavati dallo studio ARIEL4, che saranno disponibili a breve, costituirà parte della valutazione. L'esito di questa valutazione sarà comunicato non appena sarà disponibile.

Mentre l'analisi è in corso, si raccomanda ai medici di non iniziare il trattamento con rucaparib nella terza linea di trattamento approvata o in ulteriori setting di trattamento, vedere sopra.

Invito alla segnalazione

I professionisti sanitari e i pazienti sono invitati a segnalare qualsiasi evento avverso associato all'uso di rucaparib conformemente al sistema nazionale di segnalazione spontanea a

Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

[https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse,](https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego. Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso. La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<http://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.