

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

8 Agosto 2022

Rubraca▼ (rucaparib): restrizione dell'indicazione

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

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

Riepilogo

- Rubraca non deve essere più utilizzato 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.
- Un effetto negativo in termini di sopravvivenza globale (OS) è stato osservato con rucaparib rispetto al braccio di controllo trattato con chemioterapia nell'analisi finale dei dati dello studio di fase III CO-338-043 (ARIEL4) per il trattamento di pazienti affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato e ricorrente (HR = 1,31 [IC 95%: 1,00, 1,73]).
- Il trattamento attualmente in corso in questo setting di pazienti deve essere riconsiderato e le pazienti devono essere adeguatamente informate in merito agli ultimi dati e raccomandazioni.
- Rubraca continua a essere autorizzato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.

Informazioni di base

Sulla base dei risultati relativi al tasso di risposta complessivo (overall response rate -ORR) ricavati dai dati aggregati della popolazione studiata provenienti da due studi di fase 2 a braccio singolo (Studio CO-338-010 e Studio CO-338-017), rucaparib ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) nel maggio 2018 per la seguente indicazione: *"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 autorizzazione condizionata era soggetta alla conferma dell'efficacia e della sicurezza di rucaparib nello studio CO-338-043 (ARIEL4): uno studio di fase 3, multicentrico, in aperto, randomizzato (2:1) su 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, precedentemente trattate con due o più linee di chemioterapia. Al momento della randomizzazione, le pazienti incluse nello studio sono state stratificate in base alla sensibilità al platino (completamente sensibili al platino vs. parzialmente sensibili al platino vs. resistenti al platino). Inoltre, le pazienti inizialmente randomizzate alla chemioterapia avevano la possibilità di passare al trattamento con rucaparib in seguito alla progressione della malattia; al momento dell'analisi finale della OS, il 69% delle pazienti (n=80/116) nel braccio di controllo aveva ricevuto un successivo trattamento con rucaparib.

Nella popolazione ITT (intention-to-treat) dello studio ARIEL4, era stata osservata una differenza a favore di rucaparib per l'endpoint primario di sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore (invPFS), con una invPFS mediana riportata di 7,4 mesi per il gruppo rucaparib rispetto a 5,7 mesi per il gruppo chemioterapia (HR 0,665 [IC 95%, 0,516-0,858]; p=0,0017). Tuttavia, all'analisi finale dell'endpoint secondario di OS, era stato osservato un effetto negativo per le pazienti randomizzate a rucaparib. La OS mediana era stata di 19,4 mesi nel gruppo rucaparib rispetto a 25,4 mesi nel gruppo chemioterapia, con un HR di 1,31 [IC 95%: 1,00, 1,73] (p=0,0507). Gli HR per la OS nei sottogruppi di pazienti completamente sensibili al platino, parzialmente sensibili al platino e resistenti al platino sono stati rispettivamente di 1,24 [IC 95%: 0,62, 2,50] (p=0,5405), 0,97 [IC 95%: 0,58, 1,62] (p=0,9129) e 1,51 [IC 95%: 1,05, 2,17] (p=0,0251).

Va riconosciuto che nel contesto dell'indicazione per il trattamento approvato, il sottogruppo di pazienti sensibili al platino (in particolare quelle con sensibilità parziale) rappresenta la popolazione più rilevante. Sebbene non siano state osservate differenze statisticamente significative nella OS (HR = 1,07 [IC 95%: 0,71, 1,62]; p=0,5405) in questo sottogruppo di pazienti sensibili al platino (combinato), i risultati non sono stati ritenuti rassicuranti.

Alla luce dei dati di cui sopra, il rapporto beneficio/rischio di rucaparib non può più essere considerato favorevole nell'indicazione per il trattamento di terza linea.

Rucaparib continua a essere autorizzato come monoterapia per il trattamento di mantenimento di pazienti adulte con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico epiteliale di alto grado, delle tube di Falloppio o peritoneale primario, in risposta (completa o parziale) dopo chemioterapia a base di platino.

Invito alla segnalazione

I professionisti sanitari e le 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>

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.