



Lettre aux professionnels de santé

03 May 2022

Rucaparib (Rubraca® ▼) : Les données de l'analyse intermédiaire de l'Étude CO-338-043 (ARIEL4) montrent une diminution de la survie globale par rapport au traitement de référence

Information destinée aux oncologues, aux gynécologues compétents en oncologie et aux pharmaciens de PUI

Madame, Monsieur,

Clovis Oncology Ireland Ltd, en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) vous communique les informations suivantes :

Résumé

- Un effet délétère en termes de survie globale (SG) a été constaté pour le traitement par rucaparib par rapport au traitement par chimiothérapie (bras contrôle) : 19,6 mois et 27,1 mois respectivement avec un Hazard Ratio (HR) de 1,550 (IC à 95 % : 1,085-2,214), $p = 0,0161$, suite à une analyse intermédiaire (AI) planifiée de l'étude contrôlée et randomisée CO-338-043 (ARIEL4), menée après l'autorisation de mise sur le marché.
- L'Agence européenne des médicaments (EMA) examine toutes les informations disponibles afin d'évaluer l'impact de cette observation sur l'utilisation du rucaparib en monothérapie pour le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique), qui ont été traitées avec deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.
- Pendant que cet examen est en cours, **il est recommandé de ne pas initier de traitement par rucaparib en monothérapie dans l'indication thérapeutique ci-dessus.**
- Cette recommandation ne s'applique pas à l'indication du rucaparib en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, sensible au platine, récidivant, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.
- Les données de sécurité rapportées jusqu'ici pour le rucaparib dans l'étude ARIEL4 semblent cohérentes avec celles rapportées dans les autres essais cliniques menés avec le rucaparib.

Informations complémentaires

Rubraca a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) en mai 2018, « *en tant que traitement en monothérapie destiné aux patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, sensible au platine, récidivant ou progressif, avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique), qui ont été traitées avec deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine, et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine* ». Cette indication était basée sur le taux de réponse globale observé dans une population issue de deux études de phase II non comparatives (l'Étude CO-338-010 et l'Étude CO-338-017).

Cette AMMc était soumise à la confirmation de l'efficacité et de la sécurité du rucaparib dans l'étude en cours CO-338-043 (ARIEL4), une étude de phase III, multicentrique, randomisée (2:1), comparant l'administration de rucaparib 600 mg deux fois par jour (N = 233) à une chimiothérapie (N = 116) chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, avec mutation du gène BRCA.

Dans la population évaluable pour l'efficacité de l'étude ARIEL4, une différence en faveur du rucaparib a été constatée pour le critère d'évaluation principal de survie sans progression évaluée par l'investigateur (SSP_{inv}), avec une SSP_{inv} médiane rapportée de 7,4 mois dans le groupe rucaparib comparé à 5,7 mois dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,639 ; p = 0,0010).

Cependant, un effet délétère a été constaté en termes de SG lors de l'analyse intermédiaire planifiée avec 51 % de maturité des données (l'analyse finale de la SG est prévue avec 70 %) avec une SG médiane de 19,6 mois dans le groupe rucaparib comparé à 27,1 mois dans le groupe chimiothérapie, avec un HR pour la SG de 1,550 (IC à 95 % : 1,085-2,214), p = 0,0161. Les patientes incluses dans l'étude ont été stratifiées au moment de la randomisation en fonction de leur sensibilité au platine (sensibles au platine, partiellement sensibles au platine ou résistantes au platine). Les HR pour la SG dans ces sous-groupes étaient de 1,12 (IC à 95 % : 0,44-2,88), 1,15 (IC à 95 % : 0,62-2,11) et 1,72 (IC à 95 % : 1,13-2,64), respectivement. Les données finales de SG issues de l'étude ARIEL4 ne sont pas encore disponibles.

Les données de sécurité rapportées pour le rucaparib dans l'étude ARIEL4 semblent être conformes au profil de sécurité connu du produit.

Rubraca a obtenu en janvier 2019 une extension d'indication pour inclure son utilisation « *en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine* ». Cette autorisation était basée sur un bénéfice en matière de survie sans progression rapporté lors de l'étude de phase III randomisée, contrôlée versus placebo, en double-aveugle, toujours en cours CO-338-014 (ARIEL3). Les données finales de SG de cette étude seront prises en compte dans le cadre de la revue en cours de l'utilisation de Rubraca dans cette indication.

L'EMA évalue actuellement toutes les informations disponibles, dont les données de SG supplémentaires issues de l'étude ARIEL3. Une mise à jour des données de SG issues de l'étude ARIEL4, qui seront bientôt disponibles, fera également partie de cette évaluation. Le résultat de cette évaluation sera communiqué dès qu'il sera disponible.

Pendant cette phase d'évaluation, il est recommandé de ne pas initier de traitement par rucaparib dans le cadre autorisé d'un traitement de troisième ligne thérapeutique ou plus, voir ci-dessus.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

Exploitant du médicament : Clovis Oncology France

19 BD MALESHERBES 75008 PARIS

Tel : +33 (0)805 63 16 33 (information médicale)

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos salutations distinguées,

Marion Riquier

Pharmacien Responsable – Clovis Oncology France

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>