

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Rubraca (rucaparib) est un médicament homologué depuis 2018 et est indiqué :

- 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 mutation (germinale et/ou somatique) du gène du cancer du sein (BRCA), 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 (ci-après l'indication «traitement de 3^e ligne ou plus» ou «traitement»);
- 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, et qui répondent (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie à base de platine (indication «entretien»).

Rubraca a d'abord obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle pour l'indication «traitement» sur la base de données relatives au taux de réponse objectif (TRO) d'une population regroupée issue de deux études de phase 2 à un seul bras, à savoir l'étude CO-338-010 et l'étude CO-338-017. Cette autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle a été soumise à la confirmation de l'efficacité et de l'innocuité du rucaparib dans l'étude CO-338-043 (ARIEL4): une étude de phase 3, multicentrique, ouverte, randomisée (2: 1) du rucaparib 600 mg BID (deux fois par jour) par rapport à la chimiothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, avec une mutation du gène BRCA, en rechute, et ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie antérieures. Cette étude est mentionnée en tant qu'obligation spécifique à l'annexe II des informations sur le produit de Rubraca.

Une demande de modification de type II (EMA/H/C/004272/II/0029) a été soumise à l'EMA, le 27 août 2021, afin d'évaluer les résultats de l'étude CO-338-043 (ARIEL4). Au cours de l'évaluation de cette procédure, bien qu'une différence dans la survie sans progression (SSP) telle qu'évaluée par l'investigateur (SSP_{inv}) ait été observée en faveur du rucaparib dans l'analyse finale, une analyse intermédiaire de la survie globale (SG) réalisée à une maturité de données de 51 % a néanmoins montré une dégradation de la survie globale (SG) chez les patientes traitées par le rucaparib par rapport à ceux recevant une chimiothérapie.

Compte tenu de ce qui précède, le 22 avril 2022, la Commission européenne (CE) a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé au comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice-risque dans l'indication approuvée «traitement de 3^e ligne ou plus» et d'émettre une recommandation quant au maintien ou à la modification de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché concernée(s). En outre, la Commission européenne (CE) a demandé à l'Agence européenne des médicaments (EMA) de donner son avis sur la question de savoir si des mesures temporaires étaient nécessaires pour protéger la santé publique. Il convient de noter que l'indication «entretien» n'est pas incluse dans cet examen, étant donné que son approbation était basée sur les données provenant d'une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo (ARIEL3). Lors de l'évaluation initiale de l'indication «entretien», des données provisoires limitées relatives à la survie globale (SG) étaient disponibles, mais un effet néfaste sur celle-ci a été jugé peu probable. Des données plus matures sur la survie globale (SG) dans le cadre d'un traitement d'entretien ont été récemment disponibles et ne soulèvent aucune inquiétude quant à un effet négatif potentiel sur la survie globale (SG).

Lors de la réunion plénière du comité des médicaments à usage humain (CHMP) d'avril 2022, sur la base des données disponibles, le comité a convenu, à titre de mesure temporaire, qu'aucun nouveau traitement par Rubraca ne devrait être initié chez les 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 mutation (germinale et/ou somatique) du gène BRCA, qui ont été traitées par au moins deux lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent tolérer une autre chimiothérapie à base de platine. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a également convenu de transmettre une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) pour leur communiquer cette restriction temporaire, accompagnée d'un plan de communication.

Dans le cadre de la procédure de saisine, le CHMP a examiné toutes les données disponibles soumises par le titulaire de l'AMM, y compris les nouvelles données, utilisant une analyse finale des données relatives à la survie globale (SG) avec une date limite fixée au 10 avril 2022 à 70 % de maturité, le deuxième événement de survie sans progression (SSP2), ainsi que les données de sécurité.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Effets favorables

Dans l'étude ARIEL4, un gain statistiquement significatif de la SSPinv, le critère principal d'évaluation, a été rapporté dans le groupe de traitement par le rucaparib par rapport à la chimiothérapie, avec une SSPinv de 7,4 mois pour le groupe rucaparib contre 5,7 mois pour le groupe chimiothérapie [rapport de risque (RR) 0,665 [IC à 95 %, 0,516-0,858]; p = 0,0017]. Les résultats pour les critères d'évaluation secondaires tels que le taux de réponse objectif (TRO) et la durée de réponse (DDR) étaient également numériquement plus élevés pour le rucaparib mais n'étaient pas statistiquement significatifs.

Effets défavorables

Dans la population en intention de traiter (ITT), la SG médiane était de 19,4 mois dans le groupe rucaparib, contre 25,4 mois dans le groupe chimiothérapie, ce qui a donné lieu à un HR de 1,31 [IC à 95 %: 1,00, 1,73; p = 0,0507).

L'effet néfaste observé sur la SG est déterminé par les résultats du sous-groupe des patients résistants au platine dans lequel les plus mauvais résultats ont été observés (HR 1,51; [IC à 95 %: 1,05, 2,17]; p = 0,0251) représentant 51 % de la population de patients. Les HR pour la survie globale (SG) dans les autres sous-groupes de patients entièrement sensibles au platine et partiellement sensibles au platine étaient respectivement de 1,24 [IC à 95 %: 0,62, 2,50] (p=0,5405) et 0,97 [IC à 95 %: 0,58, 1,62] (p=0,9129), qui ne sont pas jugés rassurants.

Pour la survie sans progression sur une ligne de traitement ultérieure (SSP2) dans toutes les populations, aucune différence n'a été observée entre les bras rucaparib et chimiothérapie.

En termes de sécurité, le traitement par rucaparib a été associé à un plus grand nombre d'événements indésirables graves (EIG) par rapport à la chimiothérapie, tels que des événements indésirables (EI) de grade 3 ou plus, des EI graves, des EI ayant entraîné le décès, et des EI ayant entraîné l'interruption du médicament à l'étude ou la réduction de la dose du médicament à l'étude, par rapport au groupe témoin chimiothérapie.

Les EI les plus courants dans le groupe rucaparib étaient l'anémie combinée ou la diminution de l'hémoglobine, les nausées, l'asthénie combinée ou la fatigue ou la léthargie, l'augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) combinée ou l'aspartate aminotransférase (ASAT), et les

vomissements. Les événements indésirables apparus sous traitement (EIAT) de grade 3 ou plus les plus fréquents dans le groupe rucaparib ont été l'anémie combinée ou la diminution de l'hémoglobine et la neutropénie combinée ou la diminution du nombre absolu de neutrophiles. Les EIG dans le groupe traité par le rucaparib ont été principalement causés par la myélosuppression de l'anémie ou la diminution de l'hémoglobine. L'obstruction intestinale et les cas de décès ont été observés à une fréquence plus élevée dans le groupe traité par le rucaparib que dans le groupe traité par chimiothérapie et ont conduit le plus souvent à l'arrêt du traitement par le rucaparib. Plusieurs préoccupations concernaient également le moment des décès dus à la progression, aux EI ou à d'autres causes, qui n'ont pas pu être atténuées par le titulaire de l'AMM pendant la procédure.

Évaluation du rapport bénéfice-risque et discussion

Les résultats de l'étude ARIEL4 devaient confirmer l'efficacité (et l'innocuité) du rucaparib mis en évidence dans les analyses regroupées issues de deux essais sur un seul bras (étude CO 338 010 et étude CO 338 017) qui ont soutenu l'autorisation conditionnelle initiale de Rubraca (rucaparib) dans l'indication «traitement».

Malgré un gain statistiquement significatif en termes de survie sans progression par investigateur (SSPinv) rapporté dans l'étude, un effet néfaste du rucaparib sur la survie globale (SG) par rapport au contrôle par chimiothérapie a été observé dans les analyses des données intermédiaires et finales de l'étude.

Le sous-groupe de patients sensibles au platine de l'étude, en particulier ceux qui étaient partiellement sensibles, représentait la population la plus pertinente pour confirmer le rapport bénéfice/risque du rucaparib dans l'indication «traitement» approuvée. Cependant, et malgré les limites pour extraire de l'étude des conclusions définitives à partir des données des sous-groupes dans les populations sensibles au platine, les résultats sur la survie globale (SG) n'ont pas été jugés rassurants, comme expliqué ci-dessus.

Le titulaire de l'AMM a affirmé que les résultats étaient le résultat du passage des patientes du groupe témoin au rucaparib après progression de la maladie, ce qui était autorisé pour tous les patients, quel que soit leur statut de sensibilité au platine. Dans ce contexte, le titulaire de l'AMM a fourni les résultats de plusieurs analyses de sensibilité. Toutefois, malgré l'observation de résultats non négatifs en matière de SG dans certaines de ces analyses, des inquiétudes subsistent quant aux méthodes utilisées dans ces analyses, qui s'appuient sur des hypothèses solides et ne permettent pas d'exclure un effet néfaste sur la survie globale (SG).

En outre, il n'existe pas de preuves convaincantes permettant d'affirmer que l'effet néfaste sur la SG pourrait être spécifiquement considéré comme lié à une maladie résistante au platine. Il n'est donc pas possible d'exclure un effet néfaste dans d'autres sous-groupes, notamment chez les patients sensibles au platine.

La dégradation de la SG n'a pas non plus pu être entièrement expliquée, étant donné que les courbes de SSP2 se chevauchent et que le calendrier des décès, qu'ils soient dus à une maladie sous-jacente, à des événements indésirables ou à d'autres causes, est inconnu.

En outre, le sous-groupe de patients de l'étude atteints d'une maladie sensible au platine inclus dans l'étude n'était pas identique à l'indication «traitement» approuvée (patients sensibles au platine qui ne peuvent pas tolérer un autre traitement à base de platine), puisqu'une partie des patients de l'étude a reçu un traitement au platine soit comme traitement de contrôle, soit comme traitement ultérieur. Cette situation a compliqué l'interprétation des résultats de l'étude sur la SG par un traitement ultérieur à base de platine dans tous les sous-groupes sensibles au platine. Il est

important de noter que les données supplémentaires fournies au cours de la procédure n'ont pas permis de dissiper la crainte que la dégradation de SG puisse également s'appliquer à l'indication «traitement» telle qu'approuvée pour Rubraca.

En ce qui concerne les aspects liés à la sécurité, des incertitudes subsistent quant au moment des décès dus à la progression, aux EI ou à d'autres causes. Il est donc difficile de déterminer dans quelle mesure les EI ou les aspects connexes (par exemple, les arrêts de traitement, les interruptions de traitement) ont contribué à la dégradation observée de la SG.

Dans l'ensemble, il n'apparaît pas clairement si la dégradation de la SG est due à un problème de sécurité, à un manque d'efficacité ou à une combinaison des deux. Par conséquent, des inquiétudes majeures subsistent quant à un effet potentiellement néfaste du rucaparib sur la SG par rapport à la chimiothérapie dans la population spécifique de patients couverte par l'indication «traitement». Ainsi, le rapport bénéfice-risque de Rubraca dans cette indication ne peut plus être jugée favorable.

De ce fait, le CHMP est d'avis que l'indication de Rubraca doit être limitée au traitement d'entretien en monothérapie chez les 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, et qui répondent (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie à base de platine, et que les informations sur le produit doivent être modifiées en conséquence.

Avis du CHMP

Considérant que,

- le CHMP a examiné la procédure prévue à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Rubraca (rucaparib).
- Le CHMP a examiné toutes les données mises à sa disposition par le titulaire de l'AMM et issues de l'étude CO-338-043 (ARIEL4; comparaison du rucaparib avec la chimiothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire récidivant), y compris les résultats de l'analyse finale de la survie globale (SG).
- Le CHMP a estimé qu'il est possible que la dégradation de la SG dans le groupe traité par le rucaparib par rapport au groupe sous chimiothérapie observé dans l'étude ARIEL4 soit pertinent pour le traitement en monothérapie 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 (germinale et/ou somatique) du gène BRCA, qui ont été traitées par deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine (l'indication «traitement»).
- Il n'a pas été possible de déterminer clairement si la dégradation de la SG est due à un manque d'efficacité, à un problème de sécurité ou à une combinaison des deux.
- Étant donné que l'indication «traitement» a fait l'objet d'une confirmation de l'efficacité et de la sécurité du rucaparib dans l'étude CO-338-043 (ARIEL4) et qu'aucune autre donnée disponible ne pouvait atténuer ces préoccupations, le CHMP a conclu que le bénéfice de Rubraca (rucaparib) dans cette indication n'est pas supérieur à ses risques.
- Au vu de ce qui précède, le comité a conclu que le rapport bénéfice-risque de Rubraca (rucaparib) dans l'indication «traitement» est négatif. Par conséquent, ce produit ne doit être utilisé en monothérapie que pour le traitement d'entretien des 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, et qui répondent (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie à base de platine.

Le comité, en conséquence, recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché de Rubraca (rucaparib), sous réserve de modifications des informations sur le produit.