

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 27 août 2021, une demande de modification de type II a été déposée pour Rubraca (EMA/H/C/004272/II/0029) afin de présenter les résultats d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée et ouverte évaluant l'efficacité et la sécurité du rucaparib par rapport à la chimiothérapie pour le traitement du cancer de l'ovaire récidivant [étude CO-338-043 (ARIEL4)]. Cette étude est énumérée en tant que dernière obligation spécifique à l'annexe II.

Bien qu'une différence en termes de survie sans progression (SSP) en faveur du rucaparib ait été observée dans l'analyse finale, une analyse intermédiaire de la survie globale (SG) réalisée avec une maturité de données de 51 % a toutefois montré un préjudice en termes de SG.

Le 22 avril 2022, conformément à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé au CHMP d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de Rubraca dans l'indication approuvée *«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 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»* (ci-après l'indication «traitement de 3^e ligne ou plus», par opposition à l'autre indication approuvée «traitement d'entretien»), et de rendre un avis sur le maintien ou la modification de l'autorisation de mise sur le marché.

De plus, la Commission européenne a demandé à l'Agence de donner son avis sur la question de la nécessité de mesures temporaires destinées à protéger la santé publique.

Le présent avis porte uniquement sur les mesures temporaires recommandées par le CHMP sur la base des données préliminaires actuellement disponibles. Ces mesures temporaires ne préjugent en rien du résultat de la procédure d'examen en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Bien qu'aucune modification du profil de sécurité n'ait été observée et qu'une différence en faveur du rucaparib ait été observée dans l'analyse finale pour le critère principal de survie sans progression par investigateur (SSP_{inv}) dans l'étude ARIEL4, les conclusions de l'analyse intermédiaire de la SG réalisée avec une maturité de données de 51 % sont très préoccupantes et peuvent avoir une incidence sur le rapport bénéfice/risque de Rubraca.

Ces résultats concernant la SG ne sont toutefois pas considérés comme pertinents pour l'indication «entretien» car l'impact négatif sur la survie globale n'a jusqu'à présent été observé que pour l'indication «traitement de 3^e ligne ou plus» et les caractéristiques physiopathologiques de ces patientes sont nettement différentes de celles des patientes recevant un traitement d'«entretien». En outre, alors que l'indication «traitement de 3^e ligne ou plus» était basée sur des données regroupées de sous-groupes de population provenant d'études ouvertes de phase 2 donnant lieu à une autorisation conditionnelle et à des obligations spécifiques convenues, l'indication «entretien» approuvée par la suite était fondée sur des données provenant d'une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (ARIEL3) étayant cette indication. Lors de l'évaluation initiale de l'indication «entretien», des données provisoires limitées relatives à la survie globale étaient disponibles, mais un effet préjudiciable sur la SG a été considéré comme peu probable. Des données plus matures sur la survie globale dans le contexte du traitement d'entretien ont récemment été mises à disposition (résultats préliminaires de l'analyse finale de la SG de l'étude ARIEL3 présentée le 12 avril 2022), tandis que les données disponibles sur la SG issues de l'étude ARIEL4 proviennent d'une analyse

intermédiaire avec une maturité des données de 51 %. Les données définitives sur la SG de l'étude ARIEL4 ne sont pas encore disponibles.

Au vu des résultats rapportés dans l'étude ARIEL4 (SG médiane inférieure de 7,5 mois pour le groupe traité par le rucaparib, voir détails ci-dessus) et jusqu'à ce qu'un examen approfondi des données soit finalisé, par mesure de précaution, le CHMP considère donc qu'aucun nouveau traitement par Rubraca ne devrait être entamé 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 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.

La mesure temporaire susmentionnée doit figurer dans les informations sur le produit de Rubraca et être communiquée aux professionnels de la santé au moyen d'une lettre dédiée à cet effet. L'adéquation de ces mesures temporaires sera examinée dans le cadre de la procédure en cours au titre de l'article 20 de la directive 2001/83/CE.

Pour les patientes recevant actuellement un traitement par Rubraca pour l'indication «traitement de 3^e ligne ou plus», toute poursuite ou modification du traitement doit être décidée par les patientes et les médecins dans le contexte clinique de la situation individuelle, en tenant compte par exemple de la durée du traitement reçu, des bénéfices perçus et de la tolérance au traitement, et du rapport bénéfice/risque compte tenu des informations disponibles.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a examiné la procédure prévue à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, en particulier en ce qui concerne la nécessité de mesures temporaires conformément à l'article 20, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004 pour Rubraca (rucaparib), et en tenant compte des motifs énoncés à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.
- Le CHMP a examiné les données mises à sa disposition par 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 intermédiaire de la survie globale (SG) réalisée avec une maturité des données de 51 %.
- Le CHMP considère que le préjudice en termes de SG dans le groupe traité par le rucaparib par rapport au groupe sous chimiothérapie observé dans cette analyse intermédiaire de la SG a soulevé des inquiétudes quant au rapport bénéfice/risque du rucaparib dans l'indication «traitement de 3^e ligne ou plus».
- Par conséquent, le CHMP recommande temporairement, à titre de précaution, tant que l'examen est en cours et jusqu'à ce que des données matures concernant la SG deviennent disponibles, de ne pas commencer un nouveau traitement en monothérapie par rucaparib 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 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.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Rubraca (rucaparib) reste favorable, sous réserve des modifications temporaires convenues à apporter aux informations sur le produit. Par conséquent, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Rubraca (rucaparib).

Cet avis est sans préjudice des conclusions finales de la procédure en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.