

Communication directe destinée aux professionnels de santé

10 May 2022

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

Cher/chère professionnel(le) de santé,

Clovis Oncology Ireland Ltd, en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments au Luxembourg, souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

- Une incidence négative en matière de survie globale (SG) a été constatée pour le traitement par rucaparib comparé au bras contrôle traité par chimiothérapie (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 dans l'étude contrôlée randomisée CO-338-043 (ARIEL4) menée après l'approbation.
- L'Agence européenne des médicaments (EMA) est en train de réaliser un examen de 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 aux médecins de ne pas instaurer un traitement par rucaparib en monothérapie dans l'indication thérapeutique ci-dessus.
- La recommandation ci-dessus ne s'applique pas à l'indication de 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'à présent pour le rucaparib dans l'étude ARIEL4 semblent être en accord avec celles rapportées dans d'autres essais cliniques portant sur le rucaparib.

Informations supplémentaires sur la problématique

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 fondée sur les résultats de taux de réponse globale obtenus dans une population regroupée provenant de deux études de phase II à bras unique (l'Étude CO-338-010 et l'Étude CO-338-017).

L'approbation était soumise à la confirmation de l'efficacité et de la sécurité du rucaparib dans l'étude CO-338-043 (ARIEL4), une étude de phase III, multicentrique, randomisée (2:1) toujours en cours, 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.

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

Cependant, une incidence négative a été constatée en matière de SG lors de l'AI planifiée avec 51 % de maturité des données (analyse finale de la SG planifiée à 70 %) avec une SG médiane de 19,6 mois dans le groupe sous rucaparib comparé à 27,1 mois dans le groupe sous chimiothérapie, donnant lieu à 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.

L'indication de Rubraca a été étendue en janvier 2019 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 approbation était fondée sur un bénéfice en matière de SSP rapporté lors de l'étude CO-338-014 (ARIEL3) de phase III, randomisée, contrôlée par placebo, en double-aveugle, qui est toujours en cours. Les données finales de SG issues de cette étude seront incluses dans un examen continu de l'utilisation autorisée de Rubraca.

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 que l'examen est en cours, il est recommandé aux médecins de ne pas instaurer de traitement par rucaparib dans le cadre approuvé d'un traitement de troisième intention ou plus, voir ci-dessus.

Notifications des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation du rucaparib à :

- Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
E-Mail : crpv@chru-nancy.fr
Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87

ou
- Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm
E-Mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu
Tél. : (+352) 2478 5592
Lien pour le formulaire :
<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Les événements indésirables associés à l'utilisation du rucaparib peuvent également être notifiés à Clovis Oncology en consultant le site internet suivant où les coordonnées pour la déclaration spécifiques à votre pays sont renseignées :

<https://www.clovisoncology.com/european-inquires-contact-info/>.

Point de contact du titulaire

Bien cordialement,

Giorgos Bakalos, Senior Vice President

Clovis Oncology UK Ltd

2nd floor, 77 Farringdon Road, London, EC1M 3JU

United Kingdom

www.clovisoncology.com

email: giorgos.bakalos@clovisoncology.com

phone: +353 16950030 (Clovis Medical Information)

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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Giorgos Bakalos', with a stylized, flowing script.

Giorgos Bakalos, MD, MSc, PhD

Senior Vice President, Medical Affairs