

**« Le médicament Rubraca n'est actuellement pas commercialisé en Belgique, mais il est utilisé dans des essais cliniques en Belgique. De ce fait, la présente DHPC est envoyée uniquement aux investigateurs impliqués dans ces essais cliniques »**

**Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS**

**Communication directe destinée aux professionnels de santé**

19 May 2022

## **Rucaparib (Rubraca®▼) : les données intermédiaires 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 la santé,**

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), Clovis Oncology Ireland Ltd voudrait vous informer de ce qui suit :

### **Résumé**

- Une incidence négative en termes de survie globale (SG) a été observée 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 du médicament.
- L'Agence européenne des médicaments (EMA) examine actuellement toutes les données disponibles afin de réévaluer les conditions d'utilisation du rucaparib en monothérapie pour le traitement de patientes adultes présentant un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, sensibles au platine, récidivants ou progressifs, 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 sont devenues intolérantes à toute nouvelle chimiothérapie à base de platine.
- En attendant les conclusions de la réévaluation actuellement en cours, il est recommandé aux médecins de ne pas initier de nouveau traitement par rucaparib en monothérapie dans les indications thérapeutiques précitées.

- La recommandation susmentionnée ne s'applique pas aux indications du Rubraca 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, sensibles au platine, récidivants, qui répondent (complètement ou partiellement) à une chimiothérapie à base de platine.
- Les données de sécurité rapportées jusqu'ici pour le rucaparib dans l'étude ARIEL4 semblent être en accord avec celles rapportées dans d'autres essais cliniques portant sur le rucaparib.

## **Informations générales**

Rubraca a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) en mai 2018, « pour le traitement en monothérapie des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, sensibles au platine, récidivants ou progressifs, 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 ». Ces indications étaient fondées 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.

Dans la population évaluable pour l'efficacité de l'étude ARIEL4, une différence en faveur du rucaparib a été observée pour le critère d'évaluation principal de survie sans progression évaluée par l'investigateur (SSP<sub>inv</sub>), avec une SSP<sub>inv</sub> 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, un effet négatif a été observé 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 par groupes 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.

Le libellé des indications du Rubraca a été étendu 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 la réévaluation actuellement en cours de l'utilisation autorisée de Rubraca.

L'EMA évalue actuellement toutes les informations disponibles, dont les données supplémentaires de SG 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. Les conclusions de cette évaluation seront communiquées dès qu'elles seront disponibles.

En attendant les conclusions de la réévaluation actuellement en cours, il est recommandé aux médecins de ne pas initier de nouveau traitement par rucaparib dans le cadre des indications approuvées de traitement de troisième intention ou plus, voir ci-dessus.

### ***Notification 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 Rubraca à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire de préférence en ligne via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La « fiche de notification en version papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation du Rubraca peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Clovis Oncology par email à : [medinfo.be@clovisoncology.com](mailto:medinfo.be@clovisoncology.com)

### **Demande d'informations complémentaires**

Pour toute information complémentaire ou question, veuillez contacter

Ms Jo Maywhort  
Senior Director, Regulatory Affairs  
Clovis Oncology UK Limited  
2nd floor, 77 Farringdon Road, London, EC1M 3JU  
United Kingdom

[www.clovisoncology.com](http://www.clovisoncology.com)  
email: [regulatoryUK@clovisoncology.com](mailto:regulatoryUK@clovisoncology.com)  
phone: +353 16950030 (Clovis Medical Information)

Bien cordialement,

Ms Jo Maywhort  
Senior Director, Regulatory Affairs