

## SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **RUBRACA** (rucaparib), inhibiteur de PARP (poly-ADP ribose polymérase)



**Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur dans le traitement d'entretien des patientes 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 sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.**



**Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement en traitement de 3<sup>e</sup> ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA chez des patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine, récidivant ou progressif, et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.**

### L'essentiel

- RUBRACA a l'AMM en monothérapie dans le cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade : en traitement d'entretien chez des patientes ayant un cancer récidivant sensible au platine et qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine, et également en traitement de 3<sup>e</sup> ligne ou plus chez des patientes avec une mutation du gène BRCA après deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.
- Sa supériorité vis-à-vis du placebo a été établie sur la survie sans progression en traitement d'entretien à partir de la 2<sup>e</sup> ligne, indépendamment du statut mutationnel de BRCA.
- RUBRACA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en traitement de 3<sup>e</sup> ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA.

### Stratégie thérapeutique

- Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique pour les stades avancés est une combinaison de platine et de taxane associé ou pas à un antiVEGF (bevacizumab). Un traitement d'entretien par antiVEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été introduit en 1<sup>ère</sup> ligne et pour les autres une simple surveillance.
- La prise en charge médicale des rechutes tardives (c'est-à-dire sensible au platine) dépendra essentiellement du statut mutationnel de BRCA.
  - Pour les patientes avec mutation de BRCA somatique ou constitutionnelle, il est recommandé une poly-chimiothérapie à base de platine suivie d'olaparib ou de niraparib, en l'absence de traitement par olaparib ou niraparib au préalable. Il n'y a pas d'indication validée à ce jour pour débiter un traitement d'entretien par olaparib ou niraparib après une chimiothérapie sans sel de platine.
  - En l'absence de mutation de BRCA, une combinaison à base de platine reste recommandée suivie de niraparib. En cas de contre-indication au platine, on peut utiliser l'association trabectedine-doxorubicine liposomale pégylée.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**

RUBRACA est un traitement d'entretien à partir de la 2<sup>e</sup> ligne, indépendamment du statut BRCA, chez les 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 à une chimiothérapie à base de platine et qui n'ont pas reçu un traitement antérieur par inhibiteur des PARP. Les patientes les plus susceptibles de tirer profit du traitement par RUBRACA seraient celles porteuses d'une mutation des gènes BRCA.

En l'absence de donnée comparative sa place vis-à-vis du niraparib n'est pas connue. En cas de mutation du gène BRCA, sa place vis-à-vis du olaparib n'est pas connue. Dans ce contexte, le choix entre les 3 inhibiteurs de PARP tiendra notamment compte du profil de tolérance de chacun de ces médicaments

RUBRACA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA chez des patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade récidivant ou progressif, sensible au platine et qui ne peuvent pas tolérer une 3<sup>ème</sup> chimiothérapie ou plus à base de platine.

## Données cliniques

- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle a évalué un traitement d'entretien par rucaparib en monothérapie versus placebo chez 564 patientes ayant une récurrence d'un cancer majoritairement épithélial de l'ovaire séreux de haut grade et qui étaient sensibles au schéma thérapeutique à base de platine et en réponse complète ou réponse partielle à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine. Le traitement par rucaparib a apporté une amélioration de la survie sans progression (critère de jugement principal) :
  - Dans la population BRCAm, avec mutation du gène BRCA (N=196), la médiane de la survie sans progression a été de 16,6 mois dans le groupe rucaparib versus 5,4 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 11,2 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,231 ; IC<sub>95%</sub> [0,156-0,342]) ;
  - Dans la population HRD (N=354) qui inclut la population BRCAm et 158 patientes sans mutation BRCA avec un taux de perte d'hétérozygotie dans le génome de la tumeur (LOH) <16%, la médiane de la survie sans progression a été de 13,6 mois dans le groupe rucaparib versus 5,4 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 8,2 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,317 ; IC<sub>95%</sub> [0,239-0,420]) ;
  - Dans la population ITT (N=564), la médiane de la survie sans progression a été de 10,8 mois dans le groupe rucaparib versus 5,4 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,365 ; IC<sub>95%</sub> [0,295-0,451]).
- Dans la population BRCAm (N=196), aucune différence n'a été observée entre le groupe rucaparib (1,9 mois) et le groupe placebo (4,2 mois) sur le délai médian jusqu'à la dégradation des symptômes selon le score de la sous-échelle DRS-P (critère de jugement secondaire hiérarchisé), défini comme le temps depuis la randomisation jusqu'à une diminution de 4 points dans l'échelle DRS-P, NS.
- Aucune conclusion n'a pu être apportée sur la survie globale (analyse hiérarchisée interrompue).
- Les événements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 14,2% des patientes du groupe rucaparib et chez 2,6% du groupe placebo. L'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 56,2% dans le groupe rucaparib et de 14,8% dans le groupe placebo. Les principales toxicités relevées avec une fréquence > 10% ont été une anémie (18,8%) et une augmentation des ALAT/ASAT (10,5%).

## Conditions particulières de prescription

- Médicament soumis à prescription hospitalière.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par RUBRACA en monothérapie est :
  - important en traitement d'entretien à partir de la 2<sup>e</sup> ligne, indépendamment du statut mutationnel de BRCA;
  - insuffisant en traitement de 3<sup>e</sup> ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA.
- RUBRACA apporte une amélioration du service médical rendu mineure\*\* (ASMR IV) par rapport au placebo dans l'indication de l'AMM en traitement d'entretien à partir de la 2<sup>e</sup> ligne, indépendamment du statut mutationnel de BRCA.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital en traitement d'entretien à partir de la 2<sup>e</sup> ligne indépendamment du statut mutationnel de BRCA.  
Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital en traitement de 3<sup>e</sup> ligne ou plus, avec une mutation du gène BRCA.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 9 octobre 2019 (CT-17654)  
disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »