HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
9 octobre 2019

Date d'examen par la Commission : 4 septembre 2019

L'avis de la commission de la Transparence adopté le 18 septembre 2019 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 9 octobre 2019.

rucaparib

RUBRACA 200 mg, comprimé pelliculé
B/60 (CIP : 34009 301 689 1 2)
RUBRACA 250 mg, comprimé pelliculé
B/60 (CIP : 34009 301 689 2 9)
RUBRACA 300 mg, comprimé pelliculé
B/60 (CIP : 34009 301 689 3 6)

Laboratoire CLOVIS ONCOLOGY

Code ATC	**L01XX55 (autre antinéoplasique)**
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« Rubraca est indiqué 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.** **Rubraca 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 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. »**

Avis favorable à la prise en charge dans une des indications concernées

SMR	◗ En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne : **SMR important dans l'indication de l'AMM.** ◗ En traitement de 3ème ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA : **SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.**
ASMR	◗ En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne : **En prenant en compte à la fois :** - **la démonstration de la supériorité de RUBRACA (rucaparib) par rapport au placebo sur la survie sans progression avec une quantité d'effet variable selon le statut mutationnel BRCA (+ 5,4 mois dans la population ITT et + 11,2 mois dans la population avec mutation du gène BRCA),** - **l'absence de gain démontré sur la survie globale,** - **le profil de tolérance marqué par un nombre élevé d'EI de grades ≥ 3, survenus chez 56,2% des patientes au cours du traitement,** **la Commission considère que, comme ZEJULA (niraparib), RUBRACA (rucaparib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo, dans 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, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.** ◗ En traitement de 3ème ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA : **Sans objet**
ISP	**Il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour la spécialité RUBRACA dans ses indications AMM.**
Place dans la stratégie thérapeutique	◗ En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne : **RUBRACA (rucaparib) est un traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne, indépendamment du statut BRCA, 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, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et qui n'ont pas reçu un traitement antérieur par inhibiteur des PARP.** **Au regard des données disponibles, les patientes les plus susceptibles de tirer profit du traitement par RUBRACA (rucaparib) seraient celles porteuses d'une mutation des gènes BRCA. En l'absence de mutation BRCA (ou de tout autre biomarqueur), les données ne permettent pas d'estimer de façon fiable la quantité d'effet spécifiquement chez ces patientes alors que la toxicité n'est pas négligeable.** **Indépendamment du statut BRCA, la place de RUBRACA (rucaparib) vis-à-vis de ZEJULA (niraparib) comme traitement d'entretien n'est pas connue en l'absence de donnée comparative. De même, en cas de mutation du gène BRCA, sa place vis-à-vis de LYNPARZA (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.** **Enfin, de par l'intégration à venir de LYNPARZA (olaparib) dès la première ligne dans le traitement d'entretien chez les patientes nouvellement diagnostiquées avec mutation des gènes BRCA1/2 et dans la mesure où le retraitement par inhibiteur de PARP n'est pas recommandé (faute de donnée démontrant l'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur de PARP), la place de RUBRACA (rucaparib), chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA, est susceptible d'être modifiée.** ◗ En traitement de 3ème ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA : **Compte tenu :** - **du caractère non comparatif et post-hoc des données issues d'une**

	analyse combinée, en 3ème ligne ou plus, **- de l'absence de donnée étayant l'efficacité d'un retraitement par inhibiteur de PARP alors que les patientes ayant une tumeur avec une mutation du gène BRCA auront vraisemblablement été traitées antérieurement par inhibiteur de PARP (AMM initiale de LYNPARZA datant de 2014 et AMM de ZEJULA de 2017),** **la Commission considère que RUBRACA (rucaparib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en traitement de 3ème 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 3ème chimiothérapie ou plus à base de platine.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) de l'AMM conditionnelle : 24/05/2018 dans le traitement du cancer de l'ovaire avec mutation BRCA à partir de la 3ème ligne Extension d'indication le 23/01/2019 dans le traitement d'entretien indépendamment du statut BRCA à partir de la 2ème ligne Engagements dans le cadre de l'AMM conditionnelle dans le traitement à partir de la 3ème ligne avec mutation BRCA : - étude ARIEL 4 en cours : Etude de phase 3 multicentrique, randomisée, comparative, visant à établir l'efficacité et la tolérance de rucaparib chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade avec une mutation du gène BRCA (cf. Paragraphe 08.5 Programme d'études) Contrairement à l'indication de l'AMM, cette étude n'est pas restreinte aux patientes sensibles au platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine. Engagements dans le cadre de l'AMM dans le traitement d'entretien : Le titulaire de l'AMM devra fournir à l'EMA l'analyse finale de la survie globale et des analyses actualisées sur des critères exploratoires (survie sans progression 2, intervalle libre sans chimiothérapie et délai médian jusqu'au premier traitement post-progression) de l'étude de phase III ARIEL-3 (CO-338-014). Résultats attendus au 31/12/2022.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX55 rucaparib

02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité RUBRACA (rucaparib), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et celle des médicaments agréés à l'usage des collectivités, dans une indication restreinte de l'AMM.

RUBRACA (rucaparib) dispose depuis le 24/05/2018 d'une AMM conditionnelle[1] dans le traitement du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, avec mutation BRCA à partir de la 3ème ligne. Le laboratoire ne sollicite pas l'inscription dans cette indication. Cependant, dans le cadre d'une primo-inscription, la Commission doit évaluer chacune des

[1] Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.
L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

indications de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur le cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade :
- à partir de la 3ème ligne avec mutation BRCA (AMM conditionnelle du 24/05/2018) ;
- en traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne, indépendamment du statut BRCA (extension d'indication AMM le 23/01/2019).

Le rucaparib est un inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), dont PARP-1, PARP-2 et PARP-3, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN.

Dans le traitement d'entretien d'un cancer ovarien, à partir de la 2ème ligne de traitement, la Commission de la transparence a déjà évalué deux médicaments de la classe des inhibiteurs du PARP :
- LYNPARZA (olaparib) le 29 avril 2015, spécialité à laquelle elle avait attribué un SMR important et une ASMR IV en termes d'efficacité versus placebo en cas de mutation (somatique ou germinale) des gènes BRCA ;
- ZEJULA (niraparib) le 13 juin 2018, spécialité à laquelle elle avait attribué un SMR important et une ASMR IV par rapport au placebo.

Seule l'AMM de LYNPARZA (olaparib) [contrairement à celles de ZEJULA (niraparib) et RUBRACA (rucaparib)] est limitée aux patientes ayant une tumeur avec mutation du gène BRCA dans le traitement d'entretien d'un cancer ovarien.
LYNPARZA (olaparib) et ZEJULA (niraparib) ne disposent pas d'AMM dans le traitement à partir de la 3ème ligne avec mutation BRCA.

A noter que LYNPARZA (olaparib) a obtenu le 12/06/2019 une extension d'indication en première ligne dans le traitement d'entretien du cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes *BRCA1/2* et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Préalablement à l'octroi de cette AMM, LYNPARZA a été mis à disposition le 11 mars 2019 dans le cadre d'une ATU de cohorte. Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Rubraca est indiqué 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.

Rubraca 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 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.»

04 POSOLOGIE

« Le traitement par rucaparib doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Détection d'une mutation du gène BRCA
Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test de dépistage des mutations du gène BRCA avant d'utiliser Rubraca pour le traitement d'entretien des patientes adultes présentant un cancer épithélial de l'ovaire (CEO), un cancer de la trompe de Fallope (CTF) ou un cancer péritonéal primitif (CPP) de haut grade récidivant, qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine.
Avant de prendre Rubraca pour le traitement d'un CEO, CTF ou CPP récidivant ou progressif, les patientes doivent avoir reçu la confirmation de mutations délétères germinales ou somatiques dans le gène du cancer du sein 1 (BRCA1) ou du cancer du sein 2 (BRCA2) en utilisant un test validé.

Posologie
La dose recommandée pour Rubraca est de 600 mg deux fois par jour, équivalant à une dose quotidienne totale de 1200 mg, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
Pour le traitement d'entretien, les patientes doivent commencer le traitement d'entretien par Rubraca au plus tard 8 semaines après avoir reçu leur dernière dose du schéma à base de platine.
Si une patiente vomit après avoir pris Rubraca, elle ne doit pas reprendre cette dose mais prendre la dose suivante au moment prévu. »

05 BESOIN MEDICAL

En France, on estime en 2018 le nombre de nouveaux cas de cancers de l'ovaire à 5 193 et le nombre de décès à 3 479[2].
Les adénocarcinomes épithéliaux sont les tumeurs malignes les plus fréquemment rencontrées puisqu'ils représentent d'après la littérature 90% des cancers primitifs de l'ovaire[3].

Le diagnostic définitif et l'identification du stade du cancer de l'ovaire reposent sur la chirurgie et l'examen cytologique ou histologique des échantillons de tissus. Conformément à la classification FIGO[4], on distingue les cancers diagnostiqués à un stade précoce (stade I) et les autres considérés comme des stades avancés (stades II, III, IV).

Les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA et atteintes d'un cancer de l'ovaire (19-31%)[5] sensible au platine et en rechute représentent une sous-population bien définie. La recherche d'une prédisposition génétique liée aux gènes BRCA 1 et 2 permet à la fois d'évaluer le niveau de risque des femmes de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, et de proposer une stratégie de prise en charge spécifique préventive chez les personnes atteintes et les apparentés, fondée sur la surveillance plus active et/ou la chirurgie prophylactique.
Les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2 ont un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire au cours de leur vie. La mutation du gène BRCA2 expose essentiellement à la survenue de cancers du sein. L'âge au diagnostic est plus élevé en cas de mutations du gène BRCA1.

[2] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France, 2019
[3] Ledermann, J. A. *et al.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2013 ; 24 **:** 24-32
[4] classification de la Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens
[5] *Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique,* collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique de première ligne pour les stades avancés est une association de platine et de taxane (habituellement carboplatine-paclitaxel) associée ou pas à un antiVEGF (bevacizumab - AVASTIN). Un traitement d'entretien par antiVEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été prescrit initialement. Ce traitement est administré pour une durée maximale de 15 mois ou jusqu'à progression de la maladie.
Malgré une chirurgie initiale optimale et l'administration de chimiothérapie par paclitaxel-carboplatine, environ 70% des patientes rechuteront dans les 3 premières années.

Le traitement de seconde ligne dépend de la sensibilité aux sels de platine utilisés en première ligne. Le délai de rechute, défini par la période entre la fin du premier traitement et la progression de la maladie, permet de classer les patientes selon leur probabilité de réponse à une ligne de chimiothérapie de seconde ligne. Les recommandations de l'ESMO de 2013[3] distinguent les rechutes partiellement sensibles (correspondant à une progression entre 6 et 12 mois après la dernière dose de platine) des rechutes sensibles aux sels de platine (au-delà de 12 mois). En cas de rechute survenant moins de 6 mois après la dernière dose de platine, le cancer est considéré comme résistant aux sels de platine.

En cas de rechute sensible au platine (rechute survenue dans délai d'au moins 6 mois après la fin de la dernière cure par sels de platine), le protocole est modifié en associant au sel de platine un autre médicament, notamment la gemcitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée.
A l'issue de cette 2ème ligne de traitement et avant l'arrivée des inhibiteurs de PARP, les patientes étaient activement surveillées sans traitement médicamenteux spécifique à l'exception de celles traitées par bevacizumab en association au carboplatine-gemcitabine.
Récemment, deux inhibiteurs de PARP ont intégré la stratégie thérapeutique du cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant. Tout d'abord, LYNPARZA (olaparib) qui a été considéré par la Commission de la transparence, dans son avis du 3 juin 2015, comme un traitement d'entretien, à partir de deux lignes ou plus de chimiothérapies à base de platine chez les patientes en rechute sensible au platine en cas de mutation des gènes BRCA. Puis, ZEJULA (niraparib) un traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne mais indépendamment du statut BRCA. Dans son avis du 13 juin 2018, la Commission a indiqué qu'en cas de mutation du gène BRCA, la place de ZEJULA (niraparib) vis-à-vis de LYNPARZA (olaparib) comme traitement d'entretien n'est pas connue du fait de l'absence de donnée comparative.

Le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert dans le traitement d'entretien dès la première rechute sensible au platine, tenant compte de l'existence de LYNPARZA (olaparib) qui dispose d'une AMM depuis décembre 2014 et de ZEJULA (niraparib) depuis novembre 2017 dans une indication similaire mais indépendamment du statut BRCA.

Chez les patientes ayant un cancer ovarien sensible au platine mais non éligibles à un retraitement par sels de platine (du fait de l'existence d'une contre-indication au platine ou d'un refus de la patiente), YONDELIS (trabéctidine) associée à la doxorubicine liposomale pégylée constitue un traitement de seconde ligne[6] sur la base des résultats issus d'une analyse de sous-groupe d'une étude de phase III chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire au stade avancé en récidive après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine. En 3ème ligne et plus, la prise en charge rejoint celles des patientes résistantes au platine.

Pour les patientes résistantes au platine ou réfractaires, dont le pronostic est sombre (survie globale généralement inférieure à 12 mois), l'objectif est la qualité de vie et le contrôle de symptômes. Pour les patientes qui n'auraient pas reçu de traitement par bevacizumab en première ligne, il est possible de l'introduire (en association au paclitaxel, au topotécan, ou à la doxorubicine

[6] Avis de la commission de la Transparence relatif à YONDELIS en date du 16/06/2010

liposomale pégylée[7]) si elles sont considérées comme étant résistantes au platine (rechute avant 6 mois). En dépit d'un taux de réponse élevé, la récidive reste fréquente. Plusieurs monothérapies qui ne sont pas validées par l'AMM spécifiquement en 3ème ligne (paclitaxel, topotécan, doxorubicine liposomale pégylée et gemcitabine) ont montré une certaine activité dans les essais de phase III, avec des pourcentages de réponse globale qui ne dépassent pas 15% et une médiane de survie sans progression de l'ordre de 3 à 4 mois.

Le cancer des trompes de Fallope et le cancer péritonéal primitif sont morphologiquement similaires à l'adénocarcinome épithélial de l'ovaire ; ils sont donc pris en charge selon la même approche thérapeutique[8].

Dans le traitement de 3ème ligne et plus, chez les patientes ne pouvant tolérer une autre chimiothérapie à base de platine et avec mutation BRCA, les traitements sont plus limités et aucun médicament ne dispose d'une AMM spécifiquement en cas de mutation BRCA. Il existe un besoin médical important à disposer de traitements efficaces et bien tolérés. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme non couvert.

[7] Avis de la commission de la Transparence relatif à AVASTIN en date du 01/04/2015
[8] Jelovac et al. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin. 2011 ; 61 : 183-203

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs de RUBRACA (rucaparib) sont présentés ci-dessous. Ils varient selon l'indication et l'existence ou non d'une mutation BRCA.

6.1.1 En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

- **Pour l'ensemble de la population avec ou sans mutation BRCA**

Avant l'arrivée de ZEJULA (AMM du 16/11/2017) dont le développement a été concomitant, il n'existait pas de comparateur en traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne sans mutation du gène BRCA. En effet, AVASTIN dispose d'une AMM depuis le 24/10/2012 dans une indication plus large en association à la chimiothérapie (en association au carboplatine et à la gemcitabine, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, en première récidive, sensible aux sels de platine et qui n'ont pas été préalablement traitées par du bevacizumab ou d'autres inhibiteurs du VEGF ou d'autres agents ciblant le récepteur du VEGF). Il n'est pas retenu comme comparateur dans la mesure où il s'administre d'emblée en association à la chimiothérapie puis est poursuivi en monothérapie en continu jusqu'à progression de la maladie.

Nom (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ZEJULA (niraparib) *Tesaro Inc*.	Oui	Zejula est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. (AMM du 16/11/2017)	13/06/2018	Important	ZEJULA apporte une ASMR IV par rapport au placebo, dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine, en prenant en compte à la fois : - la démonstration de la supériorité de niraparib par rapport au placebo sur la survie sans progression avec une quantité d'effet variable selon le statut mutationnel BRCA (+ 5,4 mois dans la cohorte sans mutation germinale du gène BRCA et + 15,5 mois dans la cohorte avec mutation germinale du gène BRCA), - l'absence de gain démontré sur la survie globale à ce jour, - le profil de tolérance marqué par un nombre élevé d'EI de grades ≥ 3, survenus chez environ trois quarts des	Oui

					patientes au cours du traitement.	

- **Uniquement pour la sous-population des patientes avec mutation BRCA**

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
LYNPARZA (olaparib) *AstraZeneca*	Oui	Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine (AMM du 16/12/2014)	29/04/2015 (Primo-inscription)	Important	Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant avec mutation de BRCA et qui répondent à une chimiothérapie par sels de platine, le traitement d'entretien par LYNPARZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport au placebo.	Oui
			12/12/2018 (Mise à disposition de dosages à 100 et 150 mg)	Important	LYNPARZA comprimé est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LYNPARZA gélule.	Oui

A noter que LYNPARZA (olaparib) a obtenu le 12/06/2019 une extension d'indication en première ligne dans le traitement d'entretien du cancer avancé épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stades FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes *BRCA1/2* et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Préalablement à l'octroi de cette AMM, LYNPARZA a été mis à disposition le 11 mars 2019 dans le cadre d'une ATU de cohorte. Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission.

6.1.2 En traitement de 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA

A partir de la 3ème ligne de traitement chez les patientes qui ne peuvent tolérer une autre chimiothérapie à base de platine et selon les antécédents de traitement notamment, diverses chimiothérapies sont utilisées en monothérapie dont le topotecan (HYCAMTIN) qui dispose d'une AMM.

La spécialité TAXOL (paclitaxel) n'est pas citée dans le tableau car son indication AMM le positionne en 2ème ligne : « Carcinome de l'ovaire, en traitement de deuxième intention du cancer de l'ovaire chez les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine ». Quant à YONDELIS (trabectidine) en association à la doxorubicine liposomale pégylée indiqué dans

le cancer des ovaires récidivant sensible au platine, la Commission a considéré qu'il s'agit d'un traitement de seconde ligne compte tenu des données disponibles à l'appui de son indication AMM (patientes en récidive après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine).

Aucune chimiothérapie dispose d'une AMM spécifiquement en cas de mutation BRCA.

Nom (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
HYCAMTIN (topotecan) *Novartis Pharma SAS* et ses génériques	Non	Traitement du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou plusieurs lignes de chimiothérapie.	07/10/2015	Important	Sans objet	Oui
			05/02/1997	Important	Compte tenu de son rapport bénéfice/risque Hycamtin apporte une ASMR modeste (niveau III) dans le traitement du cancer de l'ovaire.	

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux cités dans les tableaux, indication par indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui (1er Mars 2019)	AMM
Espagne	Evaluation en cours	AMM
Italie	Evaluation en cours	Remboursement sollicité uniquement dans l'indication traitement d'entretien
Royaume-Uni	Evaluation en cours	Remboursement sollicité uniquement dans l'indication traitement d'entretien

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne : étude ARIEL-3

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une étude de supériorité de phase III ARIEL-3 (CO-338-014) réalisée versus placebo et décrite ci-après.

Méthode

Référence	**Etude ARIEL-3 (CO-338-014)** **Coleman, R. L *et al.*, Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ariel3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial Lancet, 2017 ; 390 : 1949-61**
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01968213
Type de l'étude	Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, comparative par placebo évaluant un traitement d'entretien par rucaparib (RUBRACA) en monothérapie versus placebo chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, sensible au platine et qui étaient en réponse (RC ou RP) à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine.
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par rucaparib en monothérapie comparativement au placebo en termes de survie sans progression (SSP)
Date, cadre et durée de l'étude	Le recrutement des patientes s'est déroulé du 7 avril 2014 (1ère patiente incluse) au 19 juillet 2016 (dernière patiente incluse). L'étude est toujours en cours. L'étude a été réalisée dans 87 centres dans les pays suivants : Australie (7), Belgique (3), Canada (7), France (9), Allemagne (6), Israël (6), Italie (8), Nouvelle Zélande (2), Espagne (8), Royaume Uni (10) et Etats-Unis (21). Les résultats sont issus de l'analyse en date du 15/04/2017.

Principaux critères d'inclusion	- Patiente âgée d'au moins 18 ans
	- Diagnostic histologique du cancer épithélial séreux ou endométrioïde de haut grade (grade 2 ou 3) de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif :
	  - Pour les histologies mixtes, > 50% de la tumeur primaire devait être confirmée comme de haut grade séreuse ou endométrioïde
	  - Les tumeurs classifiées grade 2 sur une échelle à trois grades devaient être revues par l'anatomopathologiste local et être confirmées comme de haut grade sur une échelle à deux grades
	- avoir reçu préalablement une chimiothérapie à base de sels de platine et avoir une maladie sensible au platine (documentation radiologique de progression > 6 mois suivant l'administration de l'avant dernière dose de la cure de chimiothérapie) :

	- ≥ 2 cures de chimiothérapie à base de sels de platine incluant la dernière cure de chimiothérapie avant la randomisation dans l'étude. Seule une cure de chimiothérapie ne comprenant pas de sels de platine était autorisée. Une hormonothérapie préalable était autorisée et n'était pas comptabilisée en tant que chimiothérapie non à base de sels de platine - Il n'y avait pas de limite haute au nombre de cures à base de sels de platine, mais la patiente devait avoir été sensible à l'avant-dernière cure à base de sels de platine - Si des traitements néoadjuvants et adjuvants avaient été administrés, avant ou après la chirurgie de réduction tumorale, ils étaient comptabilisés comme une cure de chimiothérapie - Un traitement d'entretien antérieur administré à la suite d'une chimiothérapie était autorisé sauf si celui-ci était reçu immédiatement avant le traitement d'entretien de cette étude. Aucune thérapie anticancéreuse ne pouvait être administrée en tant que traitement de maintenance lors de l'intervalle compris entre la dernière cure de chimiothérapie à base de sels platine et l'initiation du traitement dans l'étude - avoir obtenu une réponse complète (RC) ou partielle (RP) lors de la dernière cure de chimiothérapie (à base de sels de platine) et être randomisée dans les 8 semaines suivant la fin de la dernière cure de chimiothérapie à base de platine : - La dernière chimiothérapie à base de platine devait être un doublet. Le choix du sel de platine et du second agent avait été laissé à la discrétion de l'investigateur - Un minimum de 4 cycles de chimiothérapies à base de platine devait avoir été administré. Il n'y avait pas de limite pour le nombre maximum de cycles. Cependant l'administration de cycles additionnels à la suite de la fin de la chimiothérapie dans le but de rendre la patiente éligible à la randomisation dans le délai de 8 semaines après la dernière dose de platine n'était pas autorisée - Une réponse complète était définie par une réponse radiologique complète selon, soit les critères RECIST v1.1, soit l'absence de maladie détectable et une concentration en CA-125 < aux limites supérieures de la normale - Une réponse partielle était définie, soit comme une réponse partielle aux critères RECIST v1.1 (si la pathologie était mesurable avant la chimiothérapie), soit comme une réponse sérologique aux critères de réponse GCIG (Gynecologic Cancer Intergroup) CA-125 (si la maladie n'était pas mesurable selon les critères RECIST v1.1) - Le CA-125 devait également être inférieur à la limite supérieure de la normale pour toutes les réponses classifiées comme « partielles » - Une chirurgie R0 (tumeur invisible) ou R1 (maladie résiduelle <1cm) comme composante de la dernière thérapie n'était pas autorisée. L'évaluation de la réponse devait être déterminée uniquement en relation avec la chimiothérapie administrée. La présence d'une maladie mesurable ou un CA-125 > 2 fois la limite supérieure de la normale immédiatement avant la chimiothérapie était requise - Les réponses devaient avoir été maintenues jusqu'à la fin de la chimiothérapie et lors la période comprise entre la fin de la chimiothérapie et l'inclusion dans l'étude - Toutes les évaluations de la maladie réalisées avant ou lors de la cure de chimiothérapie devaient avoir été documentées de façon adéquate dans le dossier médical de la patiente - Disposer d'un échantillon tumoral (fixé dans la paraffine) de taille suffisante pour permettre les analyses prévues - score de performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 à 1 - fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquates confirmées dans les 14 jours suivant l'administration de la première dose du produit
Principaux critères de non inclusion	- Antécédent de cancer - Traitement préalable par un inhibiteur de PARP - Ponction d'ascites lors des 2 derniers cycles de la dernière chimiothérapie à base de platine et/ou lors de l'intervalle entre la fin de cette chimiothérapie et la

	randomisation dans l'étude - Métastases symptomatiques et/ou non traitées du système nerveux central - Femmes enceintes ou allaitantes - avoir reçu un traitement comportant de la chimiothérapie, des radiations, une immunothérapie, une thérapie génique, des inhibiteurs de l'angiogenèse, ou des traitements expérimentaux dans les 14 jours précédant la première dose du traitement à l'étude - Administration de puissants inhibiteurs du cytochrome P450(CYP)1A2 ou inhibiteurs CYP3A4 dans les 7 jours précédents la première dose du traitement de l'étude ou ayant actuellement une nécessité de prendre ces médicaments
Schéma de l'étude	Les patientes étaient testées pour la détermination de la présence d'un défaut de recombinaison homologue (*Homologous Recombination Deficiency* - HRD[9]) selon le test FMI CTA. Celui-ci évalue le statut des patientes selon la mutation génétique ou l'instabilité phénotypique du génome en déterminant le taux de perte d'hétérozygotie (*Loss of Heterozygosity* - LOH) dans le génome de la tumeur. Les patientes ont ainsi été identifiées comme étant soit : - **BRCA muté (BRCAm) :** patientes présentant une mutation délétère dans les gènes BRCA1 ou BRCA2, germinale (gBRCA) ou somatique (sBRCA) ; - **Non-BRCAm HRD :** Patientes sans mutation BRCA avec un taux de perte d'hétérozygotie dans le génome de la tumeur (LOH) ≥ 16% ; - **Biomarqueur négatif :** ▪ **Non BRCAm LOH-** : Patientes sans mutation BRCA avec un taux de perte d'hétérozygotie dans le génome de la tumeur (LOH) <16% ; ▪ **Non BRCAm LOH inconnu** : Patientes sans mutation BRCA avec un taux de perte d'hétérozygotie dans le génome de la tumeur (LOH) inconnu.
Traitements étudiés	- **Groupe rucaparib** : rucaparib 600 mg, administré par voie orale, deux fois par jours à 12 heures d'intervalle - **Groupe placebo** : placebo deux fois par jour par voie orale.
Randomisation	La randomisation selon une procédure centralisée avec un ratio 2 :1 avait lieu dans les 8 semaines suivant l'administration de la dernière dose de chimiothérapie à base de platine. Le traitement était débuté dans les trois jours suivant la randomisation. Les patientes étaient randomisées selon les 3 facteurs de stratification suivants : - Classification HRD (BRCAm, HRD non BRCA, biomarqueur négatif) - Intervalle entre la fin de l'avant dernière ligne de chimiothérapie à base sels de platine et la progression de la maladie (6 à 12 mois ou > 12 mois) par évaluation radiologique - Meilleure réponse à la dernière chimiothérapie à base de platine (réponse complète ou réponse partielle).
Critère de jugement principal	**Survie sans progression évaluée par l'investigateur** et définie comme le délai depuis la randomisation jusqu'à la date d'apparition d'une progression de la maladie ou du décès de la patiente quelle qu'en soit la cause. La progression de la maladie était évaluée toutes les 12 semaines selon les critères RECIST 1.1.
Autres critères de jugement	**Les critères secondaires suivants concernant les données rapportées par les patientes (*Patient-Reported Outcomes* - PRO) étaient inclus dans une procédure d'analyse hiérarchisée descendante :** - Evaluation des symptômes liés à la pathologie selon la sous-échelle *disease related symptoms-physical subscale (*DRS-P) du questionnaire *Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index* (FOSI-18)[10] - Score total de l'échelle FOSI-18 - Survie globale (analyse finale)

[9] Défaut de recombinaison homologue (Homologous Recombination Deficiency) = dérégulation dans la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologue (due à des mutations ou des altérations génétiques) conduisant à une instabilité génomique et à une incapacité à réparer efficacement l'ADN endommagé. Les cellules tumorales HRD+ seraient plus sensibles aux agents endommageant l'ADN tels que les sels de platine ou les inhibiteurs de PARP.

[10] L'échelle FOSI-18 (FACT Ovarian Symptom index) qui est une sous-échelle de l'échelle FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian) comporte 4 domaines : Disease-Related symptoms ou DRS (0-40), Traetment Side-Effects ou TSE (0-20) et general Fonction/Well-being ou F/WB (0-12). Le score global varie de 0 à 72. Plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie.

<table>
<tr><td></td><td>Critères secondaires d’efficacité non hiérarchisés
- Détermination indépendante radiologique de la survie sans progression
- Analyse intermédiaire de la survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et le décès quelle qu’en soit la cause. Les patientes connues comme toujours en vie étaient censurées à la date du dernier suivi.
- Etudes pharmacocinétiques

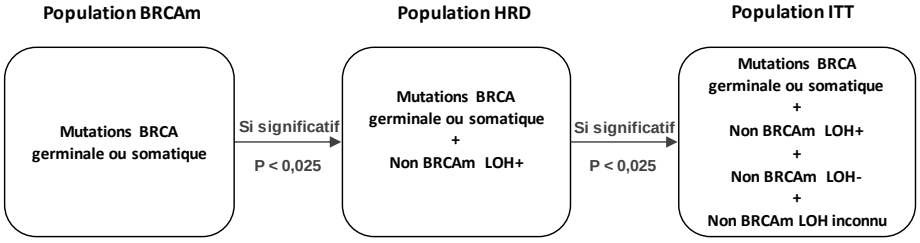
Critères d’efficacité à visée exploratoire
- Survie sans progression 2 définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de seconde progression de la maladie ou le décès quelle qu’en soit la cause
- Intervalle libre sans chimiothérapie défini comme la durée entre la date de dernière chimiothérapie à base de platine précédent la randomisation et le début de la chimiothérapie post-traitement d’entretien.
- Taux de réponse globale mesuré par l’investigateur
- Délai jusqu’à l’initiation du premier traitement anticancéreux ultérieur</td></tr>
<tr><td>Taille de l’échantillon</td><td>Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur l’analyse de la SSP, critère de jugement principal, à l’aide d’un test du log-rank dans chacun des sous-groupes de traitement.
<u>Population BRCA mutée</u>
Selon l’hypothèse que le traitement par rucaparib permettrait une amélioration médiane de la survie sans progression de 6,0 à 12,0 mois (correspondant à un Hazard ratio de 0,50), environ 126 événements étaient nécessaires pour une démonstration de supériorité avec une puissance de 90% à un risque unilatéral de 2,5%.
<u>Population HRD</u>
Selon l’hypothèse que le traitement par rucaparib permettrait une amélioration médiane de la survie sans progression de 6,0 à 10,0 mois (correspondant à un Hazard ratio de 0,60), environ 210 événements étaient nécessaires pour une démonstration de supériorité avec une puissance de 90% à un risque unilatéral de 2,5%.
<u>Population ITT</u>
Selon l’hypothèse que le traitement par rucaparib permettrait une amélioration médiane de la survie sans progression de 6,0 à 8,5 mois (correspondant à un Hazard ratio de 0,70), environ 378 événements étaient nécessaires pour une démonstration de supériorité avec une puissance de 90% à un risque unilatéral de 2,5%.
Les hypothèses de calculs de taille d’échantillon sont résumées dans le tableau suivant :
<table>
<tr><th>Groupe</th><th>Hazard Ratio</th><th>Effectif cumulatif</th><th>Nombre mini d’événements (70%)</th><th>SSP médiane placebo vs rucaparib</th><th>Puissance</th><th>Risque alpha unilatéral</th></tr>
<tr><td>BRCAm</td><td>0,50</td><td>180</td><td>126</td><td>6 vs 12</td><td>90%</td><td>0,025</td></tr>
<tr><td>HRD</td><td>0,60</td><td>300</td><td>210</td><td>6 vs 10</td><td>90%</td><td>0,025</td></tr>
<tr><td>ITT</td><td>0,70</td><td>540</td><td>378</td><td>6 vs 8.5</td><td>90%</td><td>0,025</td></tr>
</table>
Au total, il était prévu d’inclure environ 540 patientes dont 180 à 200 patientes avec une mutation BRCAm (sans excéder 150 patientes avec une mutation germinale délétère BRCA1/2) et un maximum de 360 patientes sans mutations BRCA.</td></tr>
<tr><td>Méthode d’analyse des résultats</td><td><u>Population d’analyse</u>
Deux populations d’analyse étaient notamment définies dans le plan d’analyse statistique :
- Population ITT : correspond à l’ensemble des patientes randomisées dans l’étude. Il s’agit de la population principale pour l’analyse de l’efficacité réalisée selon le groupe d’attribution de la randomisation ;
- Population de tolérance : correspond aux patientes ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patientes ont été analysées selon le traitement effectivement reçu.

<u>Analyse des critères de jugement</u>
La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les paramètres des variables</td></tr>
</table>

du temps jusqu'à la survenue d'un événement. Le test du log-rank stratifié était utilisé pour comparer les distributions des survies sans progression entre les groupes de traitement. De plus, un modèle de Cox était utilisé pour estimer le Hazard Ratio (HR) entre les groupes de traitement.

Analyse du critère principal d'efficacité (Survie sans progression évaluée par l'investigateur) et des critères secondaires selon une analyse hiérarchisée
La hiérarchisation des tests prévoyait que la survie sans progression soit d'abord analysée dans le groupe des patientes BRCAm selon le test de log-rank stratifié avec un risque alpha unilatéral de 2,5%. En cas de résultats significatifs, la procédure se poursuivait et la survie sans progression était alors analysée dans le groupe de patientes HRD+ également au seuil unilatéral de 2,5%. En cas de résultats significatifs dans le groupe de patientes HRD+, la procédure se poursuivait et la survie sans progression était alors analysée dans le groupe de patientes ITT également au seuil unilatéral de 2,5%.

Analyse hiérarchisée du critère principal de jugement



En cas de résultats significatifs, les critères secondaires principaux de jugement étaient alors analysés selon la même méthode et dans l'ordre suivant, chacun avec un niveau de significativité de 2,5% :

1. Sous échelle DRS-P du questionnaire FOSI-18
2. Score total du questionnaire FOSI-18
3. Survie globale (analyse finale)

Résultats

◗ Effectifs

Un total de 564 patientes a été randomisé :

- 375 patientes dans le groupe rucaparib ;
- 189 patientes dans le groupe placebo.

Dans cette population ITT (N=564) ont été identifiées 2 populations d'analyse qui se recouvrent partiellement[11] (cf. Figure 1) :

- la population BRCAm qui comporte 196 patientes (34,8% soit une proportion supérieure à celle décrite dans la population générale : 19-31%)
- et la population HRD constituée de 354 patientes (62,8% de la population ITT) qui incluait :
  - la population BRCAm (N=196) et
  - la population non-BRCAm LOH+ (N=158).

[11] Les patientes ont été identifiées comme étant soit :

- **BRCA muté (BRCAm)** : patientes présentant une mutation délétère dans les gènes BRCA1 ou BRCA2, germinale (gBRCA) ou somatique (sBRCA) ;
- **Non-BRCAm HRD** : Patientes sans mutation BRCA avec un taux de perte d'hétérozygotie dans le génome de la tumeur (LOH) ≥ 16% **;**
- **Biomarqueur négatif :**
  - **Non BRCAm LOH-** : Patientes sans mutation BRCA avec un taux de perte d'hétérozygotie dans le génome de la tumeur (LOH) <16% ;
  - **Non BRCAm LOH inconnu** : Patientes sans mutation BRCA avec un taux de perte d'hétérozygotie dans le génome de la tumeur (LOH) inconnu.

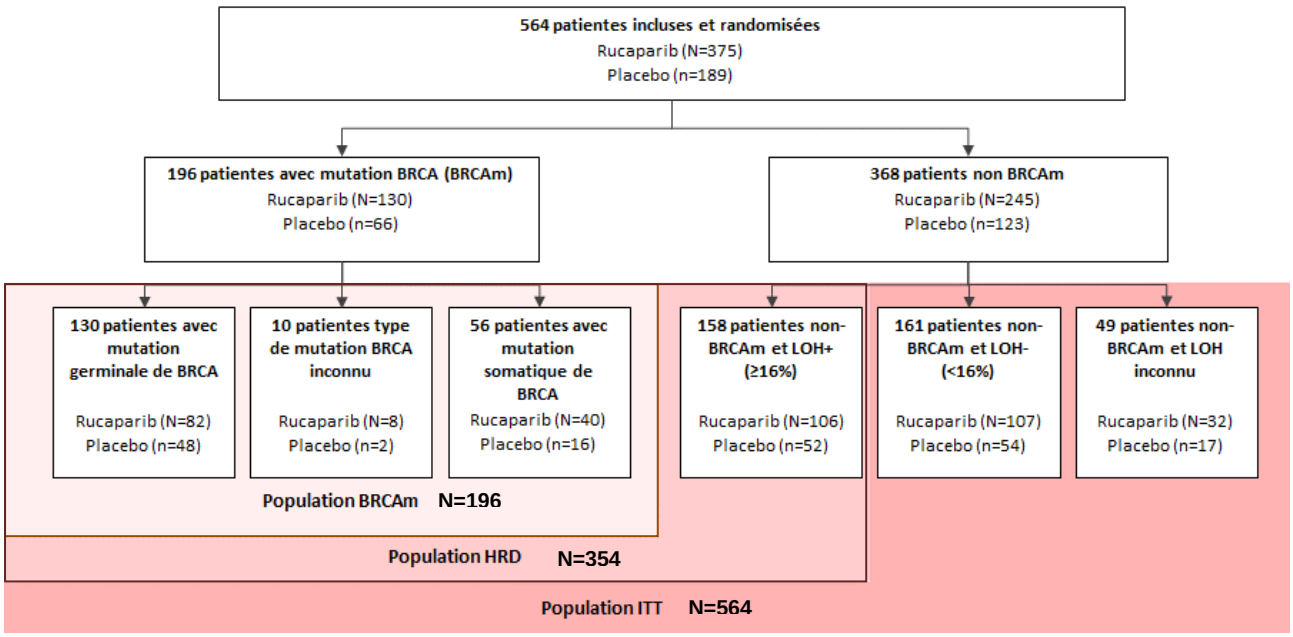


Figure 1 : Cohortes de l'analyse hiérarchisée

◗ Caractéristiques des patientes à l'inclusion (cf. Tableau 1)

Dans la population ITT, les patientes étaient âgées en médiane de 61 ans et 5,9% étaient âgées de 75 ans et plus (33/564). Les patientes étaient en bon état général (score ECOG de 0 : 73,8% et ECOG 1 : 26,2%). Chez la plupart des patientes, la tumeur primaire était un cancer de l'ovaire (83,5%) ; la majorité des patientes (95%) avaient une histologie séreuse et chez 4,1% des patientes, une histologie endométrioïde a été rapportée.

Toutes les patientes avaient reçu au moins deux chimiothérapies antérieures à base de platine (intervalle : 2 à 6) et 27,7% des patientes avaient reçu au moins trois chimiothérapies antérieures à base de platine. Au total, 32,3% des patientes étaient en réponse complète après leur traitement le plus récent. L'intervalle sans progression jusqu'à l'avant-dernier traitement à base de platine était de 6 à 12 mois chez 39,2% des patientes et supérieur à 12 mois chez 60,8% des patientes. Un traitement antérieur par bévacizumab a été rapporté pour 22% des patientes traitées par rucaparib et pour 23% des patientes du groupe placebo. Aucune patiente n'avait reçu de traitement antérieur par un inhibiteur de la PARP.

Tableau 1 : Caractéristiques à l'inclusion

	Rucaparib N=375	Placebo N=189	Population totale N=564
Age, années			
Médiane	61,0	62,0	61,0
Min, max	39,0, 84,0	36,0, 85,0	36,0, 85,0
ECOG à l'inclusion			
0	280 (74,7)	136 (72,0)	416 (73,8)
1	95 (25,3)	53 (28,0)	148 (26,2)
Temps depuis le diagnostic de cancer, mois			
Moyenne (ET)	48,3 (32,31)	46,4 (28,39)	47,7 (31,04)
Médiane	37,3	38,4	37,5
Min, Max	15,4, 265,2	15,0, 249,9	15,0, 265,2
Type de Cancer Ovarien, n (%)			
Cancer épithélial ovarien	312 (83,2)	159 (84,1)	471 (83,5)
Cancer des trompes de Fallope	32 (8,5)	10 (5,3)	42 (7,4)
Cancer péritonéal primitif	31 (8,3)	19 (10,1)	50 (8,9)
Autre	0	1 (0,5)	1 (0,2)
Classification Histologique, n (%)			
Séreux	357 (95,2)	179 (94,7)	536 (95,0)
Endométrioïde	16 (4,3)	7 (3,7)	23 (4,1)
Mixte	1 (0,3)	3 (1,6)	4 (0,7)
Autre	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Grade Histologique (deux niveaux), n (%)			
Haut Grade	375 (100,0)	189 (100,0)	564 (100,0)
Lignes précédentes de chimiothérapie à base de platine, n (%)			
Médiane	2,0	2,0	2,0
2	236 (62,9)	126 (66,7)	362 (64,2)
3	109 (29,1)	47 (24,9)	156 (27,7)
> 3	30 (8,0)	16 (8,5)	46 (8,2)
Intervalle libre avant la progression à la suite de l'avant-dernier traitement à base de platine précédent l'inclusion dans l'étude[a], n (%)			
≥ 6-12 mois	153 (40,8)	68 (36,0)	221 (39,2)
> 12-24 mois	140 (37,3)	74 (39,2)	214 (37,9)
> 24 mois	82 (21,9)	47 (24,9)	129 (22,9)
Meilleure réponse au dernier traitement à base de platine, n (%)			
Réponse complète (RC) - RECIST	122 (32,5)	60 (31,7)	182 (32,3)
Réponse partielle (RP) - RECIST / GCIG CA-125	252 (67,2)	129 (68,3)	381 (67,6)
Maladie stable[b]	1 (0,3)	0	1 (0,2)

[a] données obtenues via l'eCRF,
[b] Une patiente additionnelle du groupe rucaparib présentait une maladie stable qui a été incorrectement récupérée de l'eCRF comme maladie partielle

◗ Résultats de l'analyse hiérarchisée

Les résultats présentés ci-dessous sont issus de l'analyse en date du 15/04/2017.

Critère de jugement principal : survie sans progression évaluée par l'investigateur (cf. Tableau 3, fond bleu)

- Première étape de la procédure hiérarchisée : Population BRCAm (N=196)

Dans la population BRCAm, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur a été de 16,6 mois ($IC_{95\%}$ [13,4-22,9]) dans le groupe rucaparib (N=130) versus 5,4 mois ($IC_{95\%}$ [3,4 ; 6,7]) dans le groupe placebo (N=66), soit un gain absolu de 11,2 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,231 ; $IC_{95\%}$ [0,156-0,342] ; p < 0,0001).

L'atteinte de la significativité statistique sur ce sous-groupe a permis de poursuivre la procédure de tests hiérarchiques pour l'évaluation de la survie sans progression chez les patientes de la cohorte HRD comme défini au protocole.

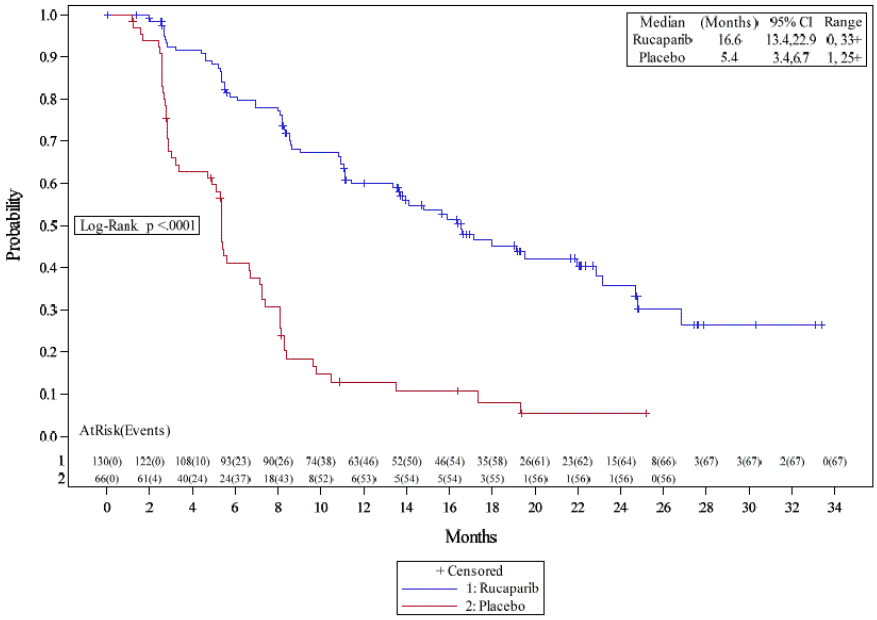


Figure 2 : Résultats de survie sans progression évaluée par l'investigateur dans la population BRCAm (N=196)

- <u>Deuxième étape de la procédure hiérarchisée : population HRD (N=354)</u>

Dans la population HRD, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur a été de 13,6 mois ($IC_{95\%}$ [10,9-16,2]) dans le groupe rucaparib (N=236) versus 5,4 mois ($IC_{95\%}$ [5,1-5,6]) dans le groupe placebo (N=118), soit un gain absolu de 8,2 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,317 ; $IC_{95\%}$ [0,239-0,420] ; $p < 0,0001$).

L'atteinte de la significativité statistique sur ce sous-groupe a permis de poursuivre la procédure de tests hiérarchiques pour l'évaluation de la survie sans progression chez les patientes de la cohorte ITT comme défini au protocole.

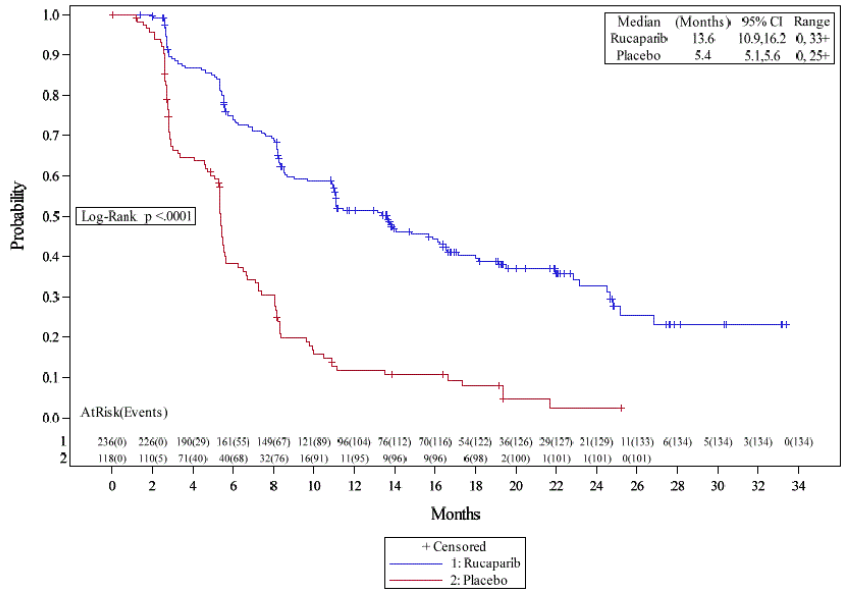


Figure 3 : Résultats de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans la population HRD (N=354)

- Troisième étape de la procédure hiérarchisée : population ITT (N=564)

Dans la population ITT, la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur a été de 10,8 mois ($IC_{95\%}$ [8,3-11,4]) dans le groupe rucaparib (N=375) versus 5,4 mois ($IC_{95\%}$ [5,3-5,5]) dans le groupe placebo (N=189), soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,365 ; $IC_{95\%}$ [0,295-0,451] ; p < 0,0001).

L'atteinte de la significativité statistique dans cette population a permis de poursuivre la procédure de tests hiérarchiques pour l'évaluation des critères secondaires hiérarchisés comme défini au protocole.

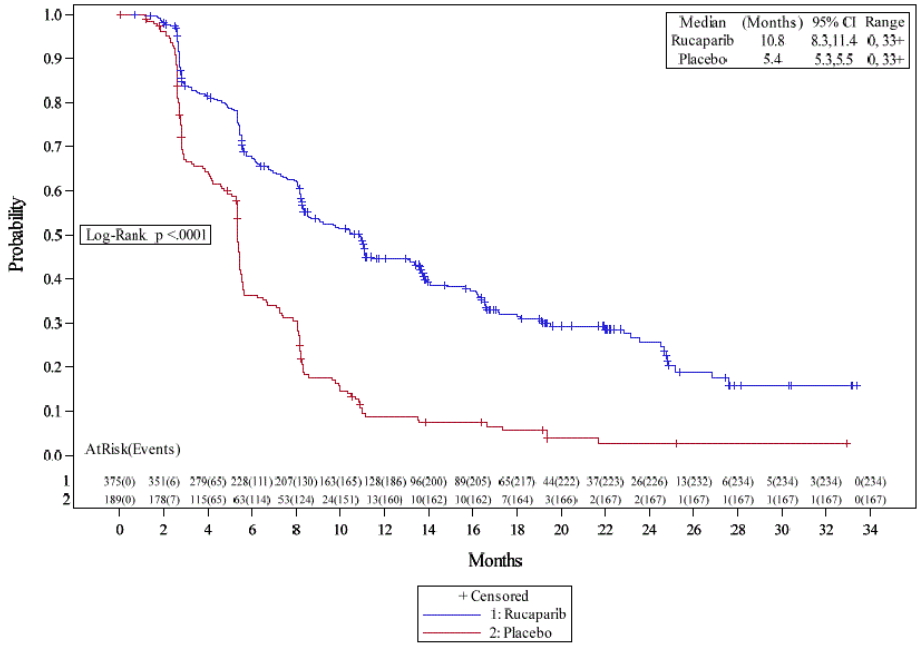


Figure 4 : Résultats de la survie sans progression évaluée par l'investigateur dans la population ITT (N=564)

Critère de jugement secondaire hiérarchisé : délai jusqu'à dégradation (diminution de 4 points) des symptômes évaluée par la sous-échelle DRS-P de l'échelle FOSI 18

- Première étape de la procédure hiérarchisée : Population BRCAm (N=196)

Dans la population BRCAm, aucune différence n'a été observée entre le groupe rucaparib (1,9 mois ; $IC_{95\%}$ [1,4-3,7]) et le groupe placebo (4,2 mois ; $IC_{95\%}$ [2,8-9,2]) concernant le délai médian jusqu'à la dégradation des symptômes, NS (p=0,2893).

- Séquence hiérarchique interrompue

En absence de significativité dans la population BRCAm, la séquence hiérarchique des tests pour les critères de jugement secondaires a été interrompue et de ce fait, aucune significativité statistique ne peut être établie ni dans les populations HRD et ITT ni sur l'autre critère de jugement secondaire hiérarchisé (délai jusqu'à dégradation du score total de l'échelle FOSI 18). Les résultats obtenus dans les populations HRD et ITT ainsi que ceux des autres critères de la hiérarchie dont la survie globale sont donc présentés uniquement à titre descriptif ci-après.

◗ Résultats des critères considérés comme exploratoires en raison de l'arrêt de la procédure hiérarchique

Les critères secondaires considérés comme exploratoires étaient les suivants :

- Délai jusqu'à dégradation des symptômes évaluée par la sous-échelle DRS-P de l'échelle FOSI 18 dans les populations HRD et ITT
- Délai jusqu'à dégradation du score total de l'échelle FOSI 18 défini comme le temps depuis la randomisation jusqu'à une diminution de 8 points du score total dans 3 populations d'analyse
- Survie globale (analyse finale).

Les résultats sont présentés dans le tableau 2 à titre indicatif.

Tableau 2 : Résultats exploratoires sur la sous-échelle DRS-P de l'échelle FOSI 18 et sur le score total de l'échelle FOSI 18

Population d'analyse	Rucaparib	Placebo	Valeur de P selon le log rank stratifié
Analyses exploratoires			
Délai jusqu'à dégradation des symptômes évaluée par la sous-échelle DRS-P de l'échelle FOSI 18			
HRD	1,9 $IC_{95\%}$ [1,8-2,8]	4,8 $IC_{95\%}$ [3,7-9,2]	NE
ITT	1,9 $IC_{95\%}$ [1,8-2,8]	6,4 $IC_{95\%}$ [4,6-9,2]	NE
Délai jusqu'à dégradation des symptômes évaluée par le score total de l'échelle FOSI 18			
BRCAm	2,8 $IC_{95\%}$ [1,9-3,7]	9,2 $IC_{95\%}$ [4,6-10,2]	NE
HRD	3,0 $IC_{95\%}$ [2,6-4,6]	10,2 $IC_{95\%}$ [8,3-NA]	NE
ITT	2,9 $IC_{95\%}$ [2,7-3,7]	10,8 $IC_{95\%}$ [9,2-17,5]	NE

NE = non évaluable du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique

Bien qu'une analyse de suivi de la survie globale sera réalisée en maintenant l'aveugle après l'observation de 70% des événements (correspondant au nombre d'événements pour l'analyse finale), aucune conclusion à valeur démonstrative ne pourra être tirée du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique.

- **Résultats des critères considérés comme exploratoires en l'absence de gestion de la multiplicité des analyses** (cf. Annexe)

Les résultats sur la survie sans progression évaluée par un comité radiologique indépendant sont résumés dans le tableau 3 ci-dessous en fonction des populations d'analyse. Ils y sont confrontés aux résultats sur le critère de jugement principal.

Tableau 3 : Résultats sur la survie sans progression (critère principal et critère secondaire dont les résultats considérés comme exploratoires)

Populations d'analyse	Médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère principal)			Médiane de survie sans progression évaluée par un comité radiologique indépendant (critère secondaire dont les résultats sont considérés comme exploratoires)	
	Rucaparib	Placebo	HR $IC_{95\%}$	Rucaparib	Placebo
	Analyse hiérarchisée			**Analyses exploratoires**	
BRCAm	N=130 16, 6 mois	N=66 5,4 mois	0,23 [0,16 ; 0,34] (p < 0,0001)	N=130 26,8 mois	N=66 5,4 mois
HRD	N=236 13,6 mois	N=118 5,4 mois	0,32 [0,24 ; 0,42] (p < 0,0001)	N=236 22,9 mois	N=118 5,5 mois
ITT	N=375 10,8 mois	N=189 5,4 mois	0,37 [0,30 ; 0,45] (p < 0,0001)	N=375 13,7 mois	N=189 5,4 mois
	Analyses exploratoires dans les autres sous-groupes				
Non-tBRCA LOH+	N=106 9,7 mois	N=52 5,4 mois		N=106 11,1 mois	N=52 5,6 mois
Non-tBRCA LOH-	N=107 6,7 mois	N=54 5,4 mois		N=107 8,2 mois	N=54 5,3 mois
non-BRCAm LOH inconnu	N=32 8,3 mois	N=17 4,0 mois		N=32 16,5 mois	N=17 2,8 mois

Les résultats disponibles concernant la survie globale sont issus de l'analyse intermédiaire prévue au protocole et réalisée au moment de l'analyse principale de la survie sans progression (en date du 15/04/2017). A cette date, 123 patientes étaient décédées dont 81 (21,6%) dans le groupe rucaparib et 42 (22,2%) dans le groupe placebo. Les médianes de survie globale n'ont pas été atteintes quel que soit le groupe de traitement considéré.

Les critères de jugement exploratoires sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous à titre descriptif dans les trois populations d'analyse (BRCAm, HRD et ITT).

Tableau 4 : Résultats sur des critères de jugement exploratoires

Populations d'analyse	Rucaparib N=375	Placebo N=189
Analyses exploratoires		
Survie sans progression 2		
BRCAm	26,1 mois	17,9 mois
HRD	21,1 mois	17,9 mois
ITT	21,1 mois	16,5 mois
Intervalle libre sans chimiothérapie		
BRCAm	20,8 mois	9,1 mois
HRD	18,2 mois	9,2 mois
ITT	15,0 mois	9,2 mois
Délai médian jusqu'au premier traitement post progression		
BRCAm	19,0 mois	7,2 mois
HRD	16,4 mois	7,6 mois
ITT	12,5 mois	7,4 mois
Pourcentage de réponse globale		
BRCAm	37,5% (15/40)	8,7% (2/23)
HRD	27,1% (23/85)	7,3% (3/41)
ITT	18,4% (26/141)	7,6% (5/66)
Pourcentage de réponse complète		
BRCAm	17,5% (7/40)	0% (0/23)
HRD	11,8% (10/85)	0% (0/41)
ITT	7,1% (10/141)	1,5% (1/66)

A noter que le titulaire de l'AMM devra fournir à l'EMA l'analyse finale de la survie globale et des analyses actualisées sur la survie sans progression 2, l'intervalle libre sans chimiothérapie et sur le délai médian jusqu'au premier traitement post progression (résultats attendus au 31/12/2022).

8.1.2 En traitement de 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA : études CO-338-10 et CO-338-017

Les données disponibles en 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA sont issues d'une analyse combinée post-hoc de deux études de phase II non comparatives (en cours) réalisées dans le cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif :

- **Etude CO-338-10 (partie 2A, N=42) :** ayant inclus des patientes avec une mutation germinale du gène BRCA et qui avaient progressé après 2 à 4 chimiothérapies antérieures (la dernière chimiothérapie devait être à base de platine et la patiente y être sensible) ;
- **Etude CO-338-017 (ARIEL-2, N=64) :** ayant inclus des patientes qui avaient progressé après au moins une ligne de chimiothérapie antérieure :
  - cohorte 1 : ≥ 1 ligne de chimiothérapie et platine sensible (N=24) ;
  - cohorte 2 : 3 à 4 lignes antérieures mais ne requérant pas de sensibilité au platine (N=40).

Ainsi, les données ont porté sur 106 patientes BRCA mutées (BRCAm) et ayant reçu 2 lignes de chimiothérapies dont 79 patientes platines sensibles. Le profil de ces patientes n'est pas superposable à la population retenue par l'AMM qui a été restreinte à celles ne pouvant tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.

Les données de ces études, présentées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) de RUBRACA (rucaparib) pour le traitement du cancer de l'ovaire avec mutation BRCA après 2 chimiothérapies ou plus sont les suivantes :
L'efficacité du rucaparib a été évaluée chez 106 patientes dans 2 études cliniques multicentriques, non comparatives (étude CO-338-10 et ARIEL-2), chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif avec une mutation du gène BRCA, qui avait progressé après 2 chimiothérapies antérieures ou plus (appelée population en efficacité primaire).

Caractéristiques de la population en efficacité primaire (N=106 patientes issues de l'étude CO-338 et ARIEL-2)
L'histologie de la tumeur était séreuse de haut grade chez 91,5% des patientes, endométrioïde chez 2,8 % et mixte chez 4,7 %. Aucune patiente n'avait reçu de traitement antérieur par inhibiteur des PARP. Le statut du BRCA sur la base d'un test local était connu pour certaines patientes au moment de l'inclusion. Un test BRCA par un laboratoire centralisé a été réalisé rétrospectivement après l'inclusion des patientes. Les patientes qui ont été hospitalisées pour une occlusion intestinale au cours des 3 mois écoulés ont été exclues.
Parmi les 106 patientes de la population en efficacité primaire, la majorité étaient platine-sensibles (N=79, 74,5%), platine-résistantes (N=20, 18,9%) ou platine-réfractaires (N=7, 6,6%). Les patientes porteuses d'une mutation germinale du gène BRCA (N=88, 83,0%) ou d'une mutation somatique (N=18, 17,0%) ont été incluses.

Caractéristiques de la population de l'étude CO-338-10 (N=42)
- âge médian de 57 ans (de 42 - 84),
- score ECOG de 0 (62%) ou 1 (38%),
- cancer de l'ovaire de haut grade (100%),
- 3 lignes antérieures de chimiothérapie ou plus (36%),
- délai médian depuis le diagnostic de cancer de l'ovaire de 43 mois (6 - 178),
- intervalle médian sans progression à compter du dernier traitement à base de platine de 8,0 mois (6,0 - 116,4).

Caractéristiques de la population d'ARIEL-2 (N=64)
- âge médian de 60 ans (33 - 80),
- score ECOG de 0 (61%) ou 1 (39%),
- cancer de l'ovaire de haut grade (100%),
- 3 lignes antérieures de chimiothérapie ou plus (78%),
- délai médian depuis le diagnostic de cancer de l'ovaire de 53 mois (22 - 197),
- intervalle médian sans progression à compter du dernier traitement à base de platine de 7,6 mois (0,7 - 26,5).

Caractéristiques du sous-groupe des patientes sensibles au platine (N=79)
- intervalle sans progression après la dernière dose de platine :
  - ≥ 6 à 12 mois pour 55 patientes (69,6%)
  - > 12 mois pour 24 (30,4 %) patientes.
- lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine : 2 (N=47, 59,5%), 3 (N=28, 35,4%) ou > 3 (N=4, 5,1%).
- proportion de mutations BRCA germinale (83,5%) et somatique (16,5%) comparable à celle de la population en efficacité primaire.

Le critère principal d'efficacité des deux études était le pourcentage de réponse objective évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST (version 1.1). Une analyse de la survie sans progression a également été effectuée. Les résultats d'efficacité sont récapitulés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Résumé des résultats d'efficacité (analyse en date du 10/04/2017)

Populations d'analyse	population en efficacité primaire (N=106)	sous-groupe des patientes sensibles au platine (N=79)
Réponse objective évaluée par l'investigateur % (N) **$IC_{95\%}$**	54,7% (58) [44,8 - 64,4]	64,6% (51) [53,0 - 75,0]
Réponse objective évaluée par un comité radiologique indépendant % (N) **$IC_{95\%}$**	44,3% (47) [34,7 - 54,3]	53,2% (42/79) [41,6-64,5]
Réponse complète (%)	8,5%	10,1%
Réponse partielle (%)	46,2%	54,4%
Durée médiane de la réponse[a] (jours) **$IC_{95\%}$**	288 [202 - 392]	294 [224 - 393]
Survie médiane sans progression (jours) **$IC_{95\%}$** **Censure % (N)**	289 [226 - 337] 21,7% (23)	332 [255 - 391] 24,1% (19)
Médiane de survie globale (mois) **$IC_{95\%}$** **Censure % (N)**	NO [21,7 - NO] 77,4% (82)	NO [NO - NO] 86,1% (68)

a La durée médiane de la réponse a été déterminée à partir des patientes qui avaient une réponse tumorale objective selon les critères RECIST, après traitement par rucaparib
IC : intervalle de confiance
NO : non obtenu

Le pourcentage de réponse objective a été similaire pour les patientes avec une mutation germinale ou somatique du gène BRCA et pour les patientes avec une mutation du gène BRCA1 ou une mutation du gène BRCA2.

Dans le sous-groupe des patientes résistantes au platine (N=20), 7 patientes ont obtenu une réponse objective évaluée par l'investigateur (une réponse complète et 6 réponses partielles). La durée médiane de la réponse a été de 196 jours $IC_{95\%}$ [113-NO]. La médiane de survie sans progression a été de 282 jours $IC_{95\%}$ [218-335] et celle de survie globale de 18,8 mois $IC_{95\%}$ [12,9-NA].

Dans le sous-groupe des patientes réfractaires au platine (N=7), il n'y a pas eu de réponse. La médiane de survie sans progression a été de 162 jours $IC_{95\%}$ [51-223] et celle de survie globale non atteinte.

08.2 Qualité de vie

8.2.1 En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

Dans l'étude ARIEL-3 réalisée en double aveugle, le protocole prévoyait l'analyse de deux critères de qualité de vie dans la procédure d'analyse hiérarchisée descendante, à savoir :
- le délai jusqu'à dégradation des symptômes évaluée par la sous-échelle disease related symptoms-physical subscale (DRS-P) du questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian Symptom Index (FOSI-18).
- le délai jusqu'à dégradation du score total de l'échelle FOSI 18.

Le pourcentage de données manquantes a été compris entre 13,9% (à l'inclusion) et 23,9% au cycle 8.

Pour rappel et comme décrit dans la rubrique 8.1.1, selon la procédure d'analyse hiérarchisée, dans la population BRCAm, aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le délai médian jusqu'à la dégradation des symptômes, défini comme le temps depuis la

randomisation jusqu'à une diminution de 4 points dans l'échelle DRS-P, entre le groupe rucaparib (1,9 mois ; $IC_{95\%}$ [1,4-3,7]) et le groupe placebo (4,2 mois ; $IC_{95\%}$ [2,8-9,2]), p=0,2893.
En absence de significativité dans la population BRCAm, la séquence hiérarchique des tests pour les critères secondaires de jugement a été interrompue. De ce fait, aucune significativité statistique ne peut être établie dans les populations HRD et ITT ni sur le délai jusqu'à dégradation du score total de l'échelle FOSI-18, défini comme le temps depuis la randomisation jusqu'à une diminution de 8 points du score total.

8.2.2 En traitement de 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA

Aucune donnée n'est disponible.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues de l'étude ARIEL-3 : en traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

Les données de tolérance issues de l'étude ARIEL-3 portent sur 372 patientes du groupe rucaparib (3 patientes n'ayant pas reçu le rucaparib ont été exclues de la population de tolérance) et 189 patientes du groupe placebo et sur l'analyse en date du 15/04/2017.
Le protocole prévoyait que le recueil des données de tolérance s'arrêterait 30 jours après l'arrêt du traitement.

Les événements indésirables sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Résumé des événements indésirables (analyse en date du 15/04/2017)

Type d'événements indésirables (EI), n (%)	Rucaparib N=372	Placebo N=189
Total des EI	372 (100,0)	182 (96,3)
EI grave	78 (21,0)	20 (10,6)
EI de grade ≥ 3	209 (56,2)	28 (14,8)
EI ayant conduit au décès	6 (1,6)	2 (1,1)
EI entrainant un arrêt de traitement	53 (14,2)	5 (2,6)
EI **entrainant une interruption de traitement**	237 (63,7)	19 (10,1)
EI entrainant une diminution de dose	203 (54,6)	8 (4,2)
EI menant à une diminution ou interruption de dose	263 (70,7)	20 (10,6)

Les événements indésirables les plus fréquemment (> 20%) rapportés ont été :
- dans le groupe rucaparib : nausées (75,3%), asthénie et fatigue (69,4%), dysgueusie (39,2%), anémie et diminution de l'hémoglobine ou hémoglobine basse (37,4%) ;
- dans le groupe placebo : nausées (36,5%), asthénie/fatigue (43,9%), douleurs abdominales (25,9%), constipation (23,8%).

La fréquence de survenue des événements indésirables graves a été de 21,0% (78/372) dans le groupe rucaparib et de 10,6% (20/189) dans le groupe placebo. L'incidence des événements indésirables de grades ≥ 3 survenus au cours du traitement a été de 56,2% dans le groupe rucaparib et de 15% dans le groupe placebo.

Les événements indésirables de grades ≥ 3 survenus au cours du traitement les plus fréquents (> 5%) ont été :
- anémie (rucaparib : 18,8% ; placebo : 0,5%),
- augmentation ALAT/ASAT (rucaparib : 10,5% ; placebo : 0%),
- asthénie / fatigue : (rucaparib : 6,7% ; placebo : 2,6%),
- neutropénie (rucaparib : 6,7% ; placebo : 1,1%),

- thrombocytopénie (rucaparib : 5,1% ; placebo : 0%).

Les événements indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 14,2% (53/372) des patientes du groupe rucaparib et chez 2,6% (5/189) du groupe placebo ; les événements les plus fréquents ont été : anémie et/ou hémoglobine basse (rucaparib : 3,0% ; placebo : 0%), thrombocytopénie et/ou diminution des plaquettes (2,7% vs 0%), nausées (2,4% vs 0,5%), asthénie/fatigue (1,6% vs 0%) et vomissements (1,3% vs 0,5%).

Au total, 8 patientes sont décédées pendant le traitement de l'étude ou pendant les 30 jours suivant son arrêt : 6 (1,6%) dans le groupe rucaparib et 2 (1,1%) dans le groupe placebo.
Parmi les 6 décès du groupe rucaparib, les causes de décès étaient en lien avec :
- un événement indésirable pour 4 patientes dont histiocytose hémophagocytaire (1 patiente, EI non lié), leucémie aigüe myéloïde (1 patiente, EI lié), arrêt cardiaque (EI non lié), syndrome myélodysplasique (1 patiente, EI lié), embolie pulmonaire (1 patiente, EI non lié),
- la progression de la maladie (2 patientes).

Les événements indésirables ayant entrainé un décès et considérés liés au traitement par rucaparib ont été une leucémie aigüe myéloïde (LAM, 1 patiente) et un syndrome myélodysplasique (SMD) qui évoluait secondairement vers une LAM (1 patiente). Le lien de causalité à rucaparib ne pouvait être exclu mais il convient de noter que les patientes présentaient des facteurs favorisants potentiels pour le développement de SMD/LAM.
Parmi les deux décès du groupe placebo, les causes de décès étaient une embolie pulmonaire (1 patiente, EI non lié) et la progression de la maladie (1 patiente).

◗ Evénements indésirables d'intérêt particulier

Développement de seconds cancers
L'incidence des seconds cancers survenus sous traitement et jusqu'à 28 jours après l'arrêt du traitement a été de 0,8% dans le groupe rucaparib (3 patientes) : 1 cas de SMD, 1 cas de LAM ou 1 cas de SMD évoluant secondairement vers une LAM. Aucun cancer secondaire n'a été rapporté dans le groupe placebo.
En dehors de la période de 28 jours de suivi de la tolérance (non considéré comme apparu sous traitement), 1 cas de LAM a été rapporté dans chacun des groupes (rucaparib n=1, placebo n=1) et 1 cas de SMD a été rapporté dans le groupe rucaparib.
Toutes les patientes avaient des facteurs favorisants potentiels pour le développement de SMD/LAM. Dans tous les cas, les patientes avaient précédemment reçu des schémas de chimiothérapie contenant du platine et/ou des taxanes.

Anémie et/ou diminution de l'hémoglobinémie
Une anémie et/ou diminution de l'hémoglobinémie a été observée chez 37,4% (139/372) des patientes du groupe rucaparib et chez 5,8% (11/189) du groupe placebo. Parmi les 16 patientes du groupe rucaparib (4,4%) ayant présenté un événement indésirable grave d'anémie et/ou diminution de l'hémoglobinémie, 4 patientes ont nécessité un arrêt de traitement (1,1%).

Elévation des aminotransférases sériques (ASAT/ALAT)
Une augmentation ALAT/ASAT a été observée chez 34,7% (129/372) des patientes du groupe rucaparib et 4,2% (8/189) du groupe placebo.
Ces événements indésirables survenaient en début de traitement, étaient réversibles et rarement associés à des élévations du taux de bilirubine. Aucun événement ne répondait aux critères de Hy's Law relatifs aux atteintes hépatiques d'origines médicamenteuses.

8.3.2 Données issues des études CO-338-10 et CO-338-017 : en traitement de 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA

Les données de tolérance portent sur 106 patientes avec mutation et ayant reçu 2 lignes de chimiothérapies (cf. Tableau 7). Celles dans le sous-groupe des 79 patientes sensibles au platine ne sont pas disponibles.

Tableau 7 : résumé des événements indésirables

Type d'événements indésirables (EI), n (%)	Rucaparib N=106
Total des EI	106 (100)
EI grave	38 (35,8)
EI de grade ≥ 3	77 (72,6)
EI ayant conduit au décès	4 (3,8)
EI entrainant un arrêt de traitement	22 (20,8)
EI entrainant une interruption de traitement	69 (65,1)
EI entrainant une diminution de dose	61 (57,5)
EI menant à une diminution ou interruption de dose	80 (75,5)
EI menant à une diminution ou interruption de dose ou arrêt du traitement	84 (79,2)

8.3.3 Données issues du RCP

« *Patientes âgées*
Chez les patientes ≥ 75 ans, les fréquences de certains effets indésirables augmentaient : les élévations de la créatinine sanguine (32%), les vertiges (20%), les prurits (15%) et les troubles de la mémoire (4%) étaient plus fréquents que chez les patientes < 75 ans (18%, 15%, 9% et 1% respectivement).

Patientes atteintes d'insuffisance rénale
Chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale modérée (CLcr de 30-59 mL/min), les fréquences de certains effets indésirables étaient augmentées : les anémies de grade 3 ou 4 (31%), les thrombocytopénies de grade 3 ou 4 (12%), et la fatigue/l'asthénie (15%) étaient plus fréquentes que chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale légère (CLcr > 59-80 mL/min) ou chez les patientes avec une fonction rénale normale (CLcr > 80 mL/min) (21%, 5% et 8%). »

8.3.4 Données issues du PGR

Risques importants identifiés	- Myélosuppression - Nausées et vomissements
Risques importants potentiels	- Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde - Nouveau cancer primitif - Allongement de l'intervalle QT - Photosensibilité - Embryotoxicité et tératogénicité - Interactions médicamenteuses avec la metformine, substrats de BCRP (e.g rosuvastatine)
Manque d'information	- Utilisation supérieure à 18 mois - Effets du rucaparib sur la fertilité - Effets sur un nourrisson allaité par une mère traitée par rucaparib - Sécurité d'emploi chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère, d'insuffisance hépatique modérée ou sévère - Caractérisation des métabolites du rucaparib - Interactions médicamenteuses avec les contraceptifs oraux - L'efficacité et tolérance du rucaparib chez les patientes ayant reçu un traitement antérieur par olaparib ou autre inhibiteur des PARP

08.4 Résumé & discussion

8.4.1 En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

RUBRACA (rucaparib) est le 3ème inhibiteur de PARP [poly(ADP-ribose) polymérase] évalué par la Commission dans 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.
En effet, 2 autres inhibiteurs de PARP ont été évalués par la Commission : LYNPARZA (olaparib) en 2015 (en cas de mutation BRCA) et ZEJULA (niraparib) en 2018.

◗ Efficacité

Une étude de phase III ARIEL-3, randomisée (2 :1), en double-aveugle, a évalué un traitement d'entretien par RUBRACA (rucaparib) en monothérapie versus placebo chez des patientes ayant une récidive d'un cancer majoritairement épithélial de l'ovaire séreux de haut grade et qui étaient sensibles au schéma thérapeutique à base de platine (sensibilité définie par la survenue d'une rechute plus de 6 mois après leur avant-dernière ligne de traitement à base de platine) et en réponse complète ou réponse partielle à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine.
L'étude a inclus 564 patientes (population ITT) dont :

- 196 patientes avec mutation BRCA, correspondant à 34,8% de la population ITT,
- 354 patientes dans la population HRD (196 patientes avec mutation BRCA et 158 identifiées comme étant non-BRCAm LOH+).

Dans la population ITT, les patientes étaient âgées en médiane de 61 ans et étaient en bon état général (score ECOG de 0 : 73,8% et ECOG 1 : 26,2%). Chez la plupart des patientes, la tumeur primaire était un cancer de l'ovaire (83,5%). Plus d'un quart des patientes (27,7%) avaient reçu trois lignes de traitement. Environ un quart des patientes (22%) avait reçu du bevacizumab avant l'inclusion dans l'étude et aucune n'avait reçu de traitement antérieur par un inhibiteur de la PARP.

Le traitement d'entretien par RUBRACA (rucaparib) a prolongé la survie sans progression (SSP, critère de jugement principal) par rapport à l'absence de traitement d'entretien dans les 3 populations évaluées selon une séquence hiérarchique :

- dans la population BRCAm (N=196), médiane de SSP de 16,6 mois ($IC_{95\%}$ [13,4-22,9]) dans le groupe rucaparib versus 5,4 mois ($IC_{95\%}$ [3,4- 6,7]) dans le groupe placebo (N=66), soit un gain absolu de 11,2 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,231 ; $IC_{95\%}$ [0,156-0,342] ; p < 0,0001) ;
- dans la population HRD (N=354) qui inclut la population BRCAm, médiane de SSP de 13,6 mois dans le groupe rucaparib ($IC_{95\%}$ [10,9-16,2]) versus 5,4 mois ($IC_{95\%}$ [5,1-5,6]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 8,2 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,317 ; $IC_{95\%}$ [0,239-0,420]; p < 0,0001) ;
- dans la population ITT (N=564), médiane de SSP de 10,8 mois ($IC_{95\%}$ [8,3-11,4]) dans le groupe rucaparib (N=375) versus 5,4 mois ($IC_{95\%}$ [5,3-5,5]) dans le groupe placebo (N=189), soit un gain absolu de 5,4 mois en faveur du traitement par rucaparib (HR 0,365 ; $IC_{95\%}$ [0,295-0,451] ; p < 0,0001).

Dans la population BRCAm (N=196), aucune différence n'a été observée entre le groupe rucaparib (1,9 mois ; $IC_{95\%}$ [1,4-3,7]) et le groupe placebo (4,2 mois ; $IC_{95\%}$ [2,8-9,2]) 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 (p=0,2893). En absence de significativité dans la population BRCAm, la séquence hiérarchique des tests pour les critères secondaires de jugement a été interrompue. De ce fait, aucune conclusion ne peut être tirée sur ce critère dans les populations HRD et ITT ni sur les autres critères de la hiérarchie dont la survie globale qui était dernière position dans la séquence hiérarchique. Chaque critère étant analysé successivement dans 3 populations (BRCAm, HRD et ITT), l'analyse de la survie globale était prévue après la réalisation de 9 analyses selon la séquence hiérarchique alors qu'il s'agit d'un critère important en

particulier dans le contexte d'un traitement d'entretien en comparaison au placebo. A noter que le titulaire de l'AMM devra fournir à l'EMA l'analyse finale de la survie globale et des analyses actualisées sur des critères exploratoires (survie sans progression 2, intervalle libre sans chimiothérapie et délai médian jusqu'au premier traitement post progression) de phase III ARIEL-3 (CO-338-014). Les résultats sont attendus au 31/12/2022.

Il convient de noter que :
- peu de patientes étaient âgées de 75 ans et plus (5,9%, 33/564). Par ailleurs, le RCP mentionne que la fréquence de certains effets indésirables est plus élevée dans cette tranche d'âge (cf. Rubrique 8.3.3 Données issues du RCP),
- le profil des patientes incluses dans l'étude diffère de celui en pratique clinique quant à :
    - l'utilisation antérieure d'AVASTIN (bevacizumab) notamment en première ligne qui concerne environ deux tiers des patientes en France alors que dans l'étude, son utilisation antérieure était limitée à environ un quart des patientes
    - la proportion de patientes avec mutation BRCA (34,8%) qui a été supérieure à celle décrite dans la population générale (19-31%),
- aucune des patientes n'avait reçu de traitement antérieur par un inhibiteur de la PARP conformément au protocole de l'étude (un traitement préalable par un inhibiteur de PARP était un critère de non inclusion). Ainsi, l'efficacité de RUBRACA (rucaparib) chez les patientes qui avaient reçu un traitement d'entretien antérieur par un inhibiteur de la PARP n'a pas été évaluée et ne peut pas être extrapolée à partir des données disponibles (cf. RCP),
- les données de cette étude proviennent principalement de patientes ayant un cancer épithélial séreux de l'ovaire. A la lumière de données récentes[12], l'AMM n'a pas été restreinte au sous-type l'histologique séreux et l'indication inclut le cancer de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif.

Au regard des analyses disponibles dans les 3 populations évaluées (BRCAm, HRD et ITT) qui se recouvrent partiellement[11], les patientes les plus susceptibles de tirer profit du traitement par RUBRACA (rucaparib) seraient celles porteuses d'une mutation des gènes BRCA. A ce jour, seul le test génétique BRCA est validé en routine dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique. La Commission souligne qu'en l'absence de mutation BRCA (ou de tout autre biomarqueur), la quantité d'effet ne peut être estimée de façon fiable faute d'analyses prévues spécifiquement dans le plan d'analyse statistique de l'étude chez ces patientes (environ deux tiers de l'effectif).

◗ Tolérance

L'incidence d'arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 14,2% dans le groupe (rucaparib) versus 2,6% dans le groupe placebo.
L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été 56,2% dans le groupe (rucaparib) et de 14,8% dans le groupe placebo. Les principales toxicités relevées avec une fréquence > 10% étaient hématologique (anémie, 18,8%) et hépatique (augmentation ALAT/ASAT, 10,5%). Des investigations sur le mécanisme de toxicité hépatique mériteraient d'être menées.
Comme pour les autres inhibiteurs de PARP, s'agissant d'un traitement d'entretien qui sera administré jusqu'à progression de la maladie, des données de tolérance au long cours sont nécessaires pour statuer sur le volet tolérance, en particulier sur le risque de survenue d'un syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde.

Au total, il est attendu un impact de rucaparib uniquement sur la morbidité au vu :
- des données disponibles démontrant une amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par rucaparib (comprise en 5,4 et 11,2 mois selon la population d'analyse) par rapport au groupe surveillance seule, quel que soit le statut mutationnel,
- de l'absence d'impact démontré sur la survie globale et sur la qualité de vie
- de l'importante toxicité hématologique,

[12] EPAR du 13/12/2018 sur RUBRACA (page 73/129)

- des réserves sur la transposabilité des résultats au regard notamment du faible nombre de patientes précédemment traitées par AVASTIN (bevacizumab) et de l'absence de donnée fiable spécifiquement dans la population non mutée BRCA.

En conséquence, RUBRACA (rucaparib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

8.4.2 En traitement de 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA

Les données disponibles à l'appui de l'indication « 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 » reposent sur un sous-groupe issu d'une analyse combinée post-hoc de deux études de phase II non comparatives réalisées chez 79 patientes ayant reçu 2 lignes de chimiothérapies et sensibles au platine.

L'incidence d'arrêts de traitement pour événements indésirables a été estimée à plus de 20% et celle des EI de grades ≥ 3 a plus de 70%.

La portée de ces données préliminaires est limitée compte tenu des incertitudes liées notamment :

- au caractère non comparatif et post-hoc de l'analyse combinée,
- au faible effectif,
- aux données d'efficacité basées sur le pourcentage de réponse,
- au profil hétérogène de ces patientes qui n'est pas strictement superposable à la population retenue par l'AMM restreinte à celles ne pouvant tolérer une autre chimiothérapie à base de platine,
- au manque de transposabilité : patientes naïves d'inhibiteur de PARP dans leurs antécédents de traitement alors que LYNPARZA (olaparib) dispose d'une AMM depuis le 16/12/2014 dans le traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne.

Au vu des données de faible qualité méthodologique et compte tenu des nombreuses incertitudes, un impact sur la morbi-mortalité n'est pas démontré chez des patientes lourdement prétraitées, en récidive ou progression, sensibles au platine, avec mutation BRCA.
En conséquence, en dépit du besoin médical non couvert, RUBRACA (rucaparib) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié dans le traitement de 3ème ligne ou plus, chez des patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade avec une mutation du gène BRCA, sensible au platine, récidivant ou progressif, et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine.

08.5 Programme d'études

◗ Dans le cancer de l'ovaire

<u>En traitement d'entretien</u>
Une étude est en cours en traitement d'entretien de première ligne, en association, (ATHENA) - Etude de phase 3 multicentrique, randomisée, comparative versus placebo, évaluant l'association de rucaparib et nivolumab dans la maintenance de première ligne chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible au platine. Les résultats sur le critère primaire sont attendus pour décembre 2024 (NCT03522246).

<u>En 3ème ligne et plus</u>
Une étude post autorisation (ARIEL-4) est en cours, dans le cadre de l'AMM conditionnelle délivrée par l'EMA dans l'indication de traitement du cancer de l'ovaire. Contrairement à l'indication de l'AMM conditionnelle, cette étude n'est pas restreinte aux patientes sensibles au platine et qui

ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine. Il s'agit d'une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, visant à comparer l'efficacité et la tolérance du rucaparib par rapport à la chimiothérapie au choix de l'investigateur et selon le statut vis-à-vis des platines (cisplatine, carboplatine, carboplatins/paclitaxel, carboplatine/gemcitabine, paclitaxel) en tant que traitement d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade avec une mutation du gène BRCA1/2. Le recrutement est en cours et devrait atteindre les 345 patientes. Les résultats sur le critère principal (survie sans progression) sont attendus pour juin 2022. La survie globale est un critère secondaire. Les patients devront avoir reçu ≥ 2 lignes de chimiothérapie antérieures et pourront être sensibles ou réfractaires au platine. Le cross-over est autorisé (NCT02855944).

Autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le cancer de la prostate, en association ou non à d'autres molécules :

- TRITON-3 - Étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en ouvert, portant sur le rucaparib par rapport au traitement au choix de l'investigateur chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et associé à un défaut de la recombinaison homologue. Les résultats sur le critère primaire sont attendus pour février 2022. (NCT02975934)
- TRITON 2 - Etude de phase 2 multicentrique, en ouvert, évaluant l'efficacité de rucaparib chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et associé à un défaut de la recombinaison homologue. L'étude a recruté 360 patients et les résultats sur le critère principal sont attendus pour octobre 2019. (NCT02952534)
- Une étude de phase 1 / phase 2a vise à étudier l'association de nivolumab et rucaparib chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et chez les patients atteints de cancer métastatique endométrioïde. (NCT03572478)
- Une étude de phase 2, sponsorisée par Bristol-Myers Squibb, évaluant le nivolumab associé au rucaparib, au docetaxel ou à l'enzalutamide chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (NCT03338790).

Dans le carcinome urothélial :

- ATLAS - Étude de phase 2, en ouvert, portant sur le rucaparib chez des patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique (NCT03397394).

Dans le cancer du sein/cancers gynécologiques :

- Une étude de phase 3, sponsorisée par Bristol-Myers Squibb, est prévue dans le cancer du sein triple négatif de stade avancé afin d'évaluer l'association du nivolumab au rucaparib ;
- WO39409 : Etude de phase 1b évaluant l'association rucaparib plus atézolizumab chez des patientes atteintes de cancers gynécologiques ou d'un cancer du sein triple négatif de stade avancé (NCT03101280).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique de première ligne pour les stades avancés est une association de platine et de taxane (habituellement carboplatine-paclitaxel) associé ou pas à un antiVEGF (bevacizumab). Un traitement d'entretien par antiVEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été introduit en première ligne.

Le choix du traitement de deuxième ligne ou plus est défini en fonction : du délai de rechute après un traitement par sels de platine, des agents utilisés antérieurement, des toxicités observées lors de la première ligne, de l'état général de la patiente, et de la préférence de la patiente et du médecin.

En cas de rechute sensible au platine (rechute survenue dans délai d'au moins 6 mois après la fin de la dernière cure par sels de platine), le protocole de première ligne est modifié en associant au

sel de platine un autre médicament, notamment la gemcitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée.
A l'issue de cette 2ème ligne de traitement et avant l'arrivée des inhibiteurs de PARP, les patientes étaient activement surveillées sans traitement médicamenteux spécifique à l'exception de celles traitées par bevacizumab (AVASTIN) en association au carboplatine-gemcitabine. Désormais, un traitement d'entretien peut être proposé aux patientes en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie de 2ème ligne à base de platine : ZEJULA (niraparib) quel que soit le statut de la mutation BRCA 1/2 ou LYNPARZA (olaparib) mais uniquement en cas de mutation. En cas de mutation du gène BRCA, la place de LYNPARZA (olaparib) vis-à-vis du ZEJULA (niraparib) comme traitement d'entretien n'est pas connue du fait de l'absence de donnée comparative entre ces deux médicaments.

Chez les patientes ayant un cancer ovarien sensible au platine mais non éligibles à un retraitement par sels de platine (du fait de l'existence d'une contre-indication au platine ou d'un refus de la patiente), YONDELIS (trabéctidine) associée à la doxorubicine liposomale pégylée constitue un traitement de seconde ligne[13]. En 3ème ligne et plus, la prise en charge rejoint celles des patientes résistantes au platine.

Pour les patientes résistantes au platine qui n'auraient pas reçu de traitement par bevacizumab en première ligne, il est possible de l'introduire (en association au paclitaxel, au topotécan, ou à la doxorubicine liposomale pégylée) si elles sont considérées comme étant résistantes au platine (rechute avant 6 mois). Plusieurs monothérapies qui ne sont pas validées par l'AMM spécifiquement en 3ème ligne (paclitaxel, topotécan, doxorubicine liposomale pégylée et gemcitabine) sont utilisées.

Place de RUBRACA dans la stratégie thérapeutique

◗ En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

RUBRACA (rucaparib) est un traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne, indépendamment du statut BRCA, 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, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et qui n'ont pas reçu un traitement antérieur par inhibiteur des PARP.

Au regard des données disponibles, les patientes les plus susceptibles de tirer profit du traitement par RUBRACA (rucaparib) seraient celles porteuses d'une mutation des gènes BRCA. En l'absence de mutation BRCA (ou de tout autre biomarqueur), les données ne permettent pas d'estimer de façon fiable la quantité d'effet spécifiquement chez ces patientes alors que la toxicité n'est pas négligeable.

Indépendamment du statut BRCA, la place de RUBRACA (rucaparib) vis-à-vis de ZEJULA (niraparib) comme traitement d'entretien n'est pas connue en l'absence de donnée comparative. De même, en cas de mutation du gène BRCA, sa place vis-à-vis de LYNPARZA (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.

Enfin, de par l'intégration à venir de LYNPARZA (olaparib) dès la première ligne dans le traitement d'entretien chez les patientes nouvellement diagnostiquées avec mutation des gènes BRCA1/2 et dans la mesure où le retraitement par inhibiteur de PARP n'est pas recommandé (faute de donnée démontrant l'intérêt clinique d'un retraitement par un inhibiteur de PARP), la place de RUBRACA (rucaparib), chez les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA, est susceptible d'être modifiée.

[13] Avis de la commission de la Transparence relatif à YONDELIS en date du 16/06/2010

◗ **En traitement de 3ème ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA**

Compte tenu :

- **du caractère non comparatif et post-hoc des données issues d'une analyse combinée, en 3ème ligne ou plus,**
- **de l'absence de donnée étayant l'efficacité d'un retraitement par inhibiteur de PARP alors que les patientes ayant une tumeur avec une mutation du gène BRCA auront vraisemblablement été traitées antérieurement par inhibiteur de PARP (AMM initiale de LYNPARZA datant de 2014 et AMM de ZEJULA de 2017),**

la Commission considère que RUBRACA (rucaparib) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en traitement de 3ème 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 3ème chimiothérapie ou plus à base de platine.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

◗ Le cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant et sensible au platine, engage le pronostic vital.
◗ Il s'agit d'un traitement spécifique, du cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade, à visée curative.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
◗ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement d'entretien après au moins deux lignes de chimiothérapies à base de platine.
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses.

◗ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert,
- de l'impact de RUBRACA (rucaparib) en termes de morbidité uniquement, de l'absence de démonstration d'un impact sur la mortalité et sur la qualité de vie,
- de la transposabilité non garantie du fait des caractéristiques des patientes incluses dans l'étude pivot avec notamment une utilisation antérieure du bevacizumab (AVASTIN) plus faible qu'en pratique clinique en France : un quart contre plus de deux tiers des cas,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical,
- du profil de tolérance (événements indésirables de grades ≥ 3 survenus au cours du traitement chez 56,2% des patientes),
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

RUBRACA (rucaparib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RUBRACA (rucaparib) est important dans l'indication de l'AMM.

10.1.2 En traitement de 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA

◗ Le cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant et progressif, engage le pronostic vital.
◗ Il s'agit d'un traitement spécifique, du cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade, à visée curative.
◗ Le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi au regard des données préliminaires issues d'une analyse combinée post-hoc de deux études de phase II non comparatives, basées sur le pourcentage de réponse.
◗ Ces spécialités n'ont pas de place dans la stratégie thérapeutique de 3ème ligne ou plus chez des patients ayant une tumeur avec mutation du gène BRCA qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine et qui n'ont pas été traitées antérieurement pas inhibiteur de PARP (cf. rubrique 09 Place dans la stratégie thérapeutique).
◗ Il existe des alternatives médicamenteuses.

◗ Intérêt de santé publique :
Compte tenu :
- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical considéré non couvert,
- de l'absence de réponse au besoin médical (absence l'impact démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie du fait des données non comparatives disponibles),
- de la transposabilité non garantie (cf. Rubrique 8.4.2 dans Résumé et Discussion),
- du profil de tolérance (événements indésirables de grades ≥ 3 survenus au cours du traitement chez plus de 70% des patientes),
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

RUBRACA (rucaparib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par RUBRACA (rucaparib) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

En prenant en compte à la fois :
- **la démonstration de la supériorité de RUBRACA (rucaparib) par rapport au placebo sur la survie sans progression avec une quantité d'effet variable selon le statut mutationnel BRCA (+ 5,4 mois dans la population ITT et + 11,2 mois dans la population avec mutation du gène BRCA),**
- **l'absence de gain démontré sur la survie globale,**
- **le profil de tolérance marqué par un nombre élevé d'EI de grades ≥ 3, survenus chez 56,2% des patientes au cours du traitement,**

la Commission considère que, comme ZEJULA (niraparib), RUBRACA (rucaparib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo, dans 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, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

10.2.2 En traitement de 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA

Sans objet

010.3 Population cible

10.3.1 En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

La population cible de RUBRACA (rucaparib) correspond aux patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade récidivant et sensible au platine, et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

Selon l'InVS l'incidence du cancer de l'ovaire a été estimée à 5 193 cas par an dont 4 531 carcinomes épithéliaux (environ 90% des cas de cancers de l'ovaire) en 2018[2].
Parmi les carcinomes épithéliaux de l'ovaire, environ 85% seraient de haut grade[14], soit 3 851 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial de haut grade.

La proportion de patientes en rechute suite à une chimiothérapie de 1ère ligne à base de sel de platine est de 75% des patientes en stade avancé[14], soit 2 888 patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire seraient en première rechute d'une 1ère ligne de traitement.
Lorsque l'intervalle libre est supérieur à 6 mois, les patientes ont une rechute dite sensible au platine et leur fréquence est estimée à 70[14] à 80%[15] dans la population générale, soit 2 022 à 2 310 patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire en rechute d'une 1ère ligne de traitement et sensible au platine.

Le traitement standard de 2ème ligne comprend notamment une association à base de sels de platine qui permet d'obtenir un taux de réponse de l'ordre de 66%[16] chez les patientes sensibles au platine. Ainsi, 1 335 à 1 525 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial de haut grade seraient en réponse à une chimiothérapie à base de platine et seraient donc susceptibles de recevoir un traitement d'entretien par RUBRACA (rucaparib).

L'indication AMM de RUBRACA (rucaparib) valide l'utilisation à partir de la 2ème ligne chez des patientes n'ayant pas reçu antérieurement un autre inhibiteur de PARP. Toutefois, du fait de la mise à disposition de LYNPARZA (olaparib) et de ZEJULA (niraparib) depuis plusieurs années, il est vraisemblable que les patientes sont traitées en entretien dès la 2ème ligne. Par conséquent, la proportion de patientes susceptibles de recevoir RUBRACA (rucaparib) en traitement d'entretien de 3ème ligne ou plus est marginale.

La population cible de RUBRACA (rucaparib) est estimée entre 1 335 et 1 525 patientes par an.
Cette population cible qui inclut des patientes avec mutation BRCA est vouée à diminuer du fait de l'arrivée récente de LYNPARZA (olaparib) dès la première ligne dans le traitement d'entretien du cancer ovarien avec mutation des gènes BRCA1/2 dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis le 11 mars 2019 puis dans le cadre de son extension d'indication AMM du 12/06/2019 (en cours d'évaluation par la Commission) et dans la mesure où le retraitement par inhibiteur de PARP n'est pas recommandé.

10.3.2 En traitement de 3ème ligne ou plus avec mutation du gène BRCA

Sans objet

[14] Avis de commission de Transparence sur ZEJULA en date du 13/06/2018
[15] Avis de la commission de la Transparence sur YONDELIS en date du 16/06/2010
[16] The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003; 361: 2099-106

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

011.1 En traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne

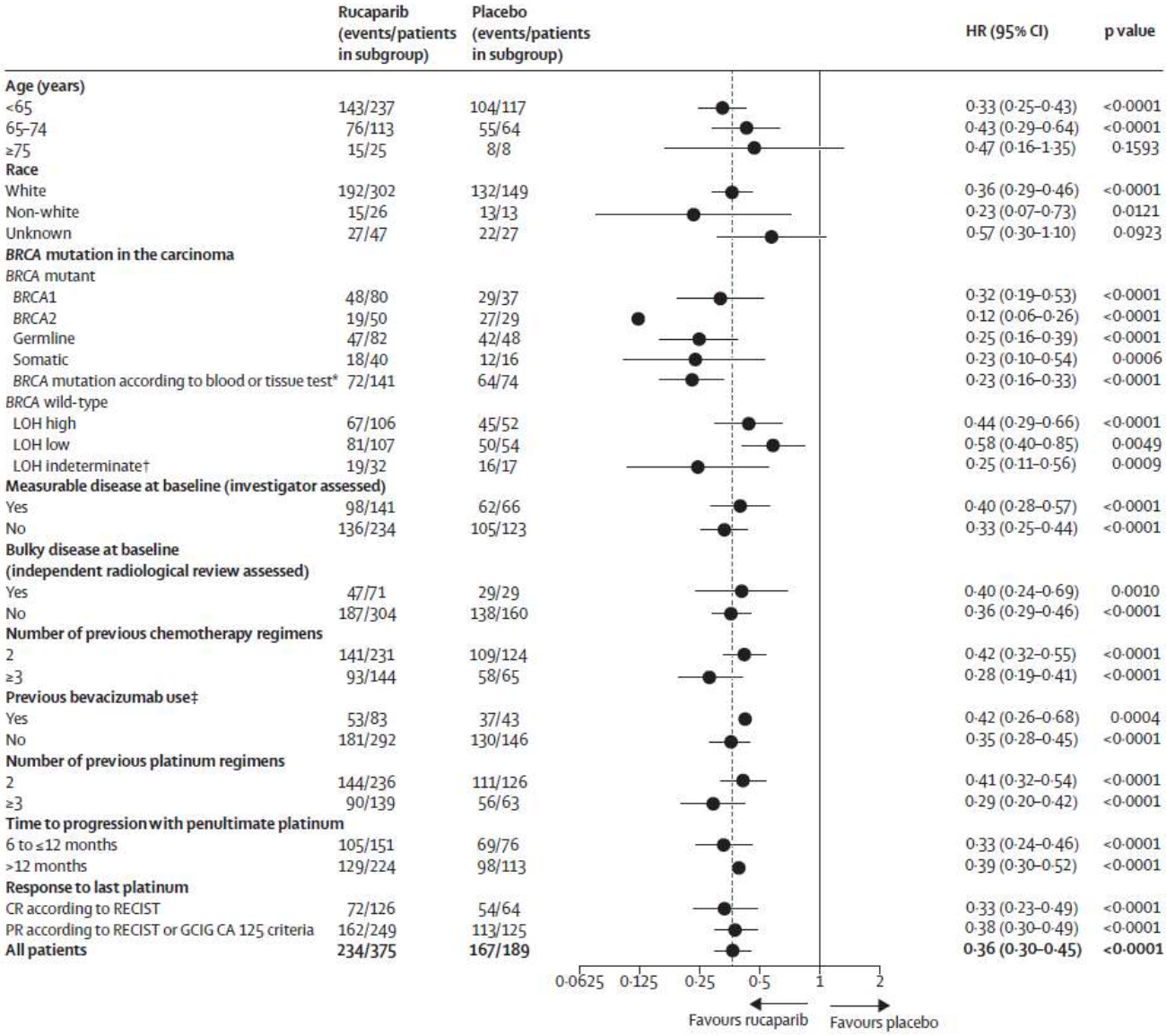
La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé :** 100%
- **Conditionnements :** ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

011.2 En traitement de 3ème ligne ou plus avec une mutation du gène BRCA

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM.

012 ANNEXE : ANALYSES EN SOUS-GROUPES



	Rucaparib (events/patients in subgroup)	Placebo (events/patients in subgroup)	HR (95% CI)	p value
Age (years)				
<65	143/237	104/117	0·33 (0·25–0·43)	<0·0001
65–74	76/113	55/64	0·43 (0·29–0·64)	<0·0001
≥75	15/25	8/8	0·47 (0·16–1·35)	0·1593
Race				
White	192/302	132/149	0·36 (0·29–0·46)	<0·0001
Non-white	15/26	13/13	0·23 (0·07–0·73)	0·0121
Unknown	27/47	22/27	0·57 (0·30–1·10)	0·0923
***BRCA* mutation in the carcinoma**				
BRCA mutant				
BRCA1	48/80	29/37	0·32 (0·19–0·53)	<0·0001
BRCA2	19/50	27/29	0·12 (0·06–0·26)	<0·0001
Germline	47/82	42/48	0·25 (0·16–0·39)	<0·0001
Somatic	18/40	12/16	0·23 (0·10–0·54)	0·0006
BRCA mutation according to blood or tissue test*	72/141	64/74	0·23 (0·16–0·33)	<0·0001
BRCA wild-type				
LOH high	67/106	45/52	0·44 (0·29–0·66)	<0·0001
LOH low	81/107	50/54	0·58 (0·40–0·85)	0·0049
LOH indeterminate†	19/32	16/17	0·25 (0·11–0·56)	0·0009
Measurable disease at baseline (investigator assessed)				
Yes	98/141	62/66	0·40 (0·28–0·57)	<0·0001
No	136/234	105/123	0·33 (0·25–0·44)	<0·0001
Bulky disease at baseline (independent radiological review assessed)				
Yes	47/71	29/29	0·40 (0·24–0·69)	0·0010
No	187/304	138/160	0·36 (0·29–0·46)	<0·0001
Number of previous chemotherapy regimens				
2	141/231	109/124	0·42 (0·32–0·55)	<0·0001
≥3	93/144	58/65	0·28 (0·19–0·41)	<0·0001
Previous bevacizumab use‡				
Yes	53/83	37/43	0·42 (0·26–0·68)	0·0004
No	181/292	130/146	0·35 (0·28–0·45)	<0·0001
Number of previous platinum regimens				
2	144/236	111/126	0·41 (0·32–0·54)	<0·0001
≥3	90/139	56/63	0·29 (0·20–0·42)	<0·0001
Time to progression with penultimate platinum				
6 to ≤12 months	105/151	69/76	0·33 (0·24–0·46)	<0·0001
>12 months	129/224	98/113	0·39 (0·30–0·52)	<0·0001
Response to last platinum				
CR according to RECIST	72/126	54/64	0·33 (0·23–0·49)	<0·0001
PR according to RECIST or GCIG CA 125 criteria	162/249	113/125	0·38 (0·30–0·49)	<0·0001
All patients	**234/375**	**167/189**	**0·36 (0·30–0·45)**	**<0·0001**