

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

rucaparib

**RUBRACA 200 mg, 250 mg
et 300 mg,****comprimés pelliculés****Extension d'indication****Adopté par la Commission de la transparence le 27 mars 2024**

- Cancer de l'ovaire
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse

Avis favorable au remboursement dans l'indication : « 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 (stades III et IV de la classification FIGO), avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne »

**Place dans la
stratégie thérapeu-
tique**

RUBRACA (rucaparib), en monothérapie, est une option de traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, avancé de haut grade (stades III et IV de la classification FIGO), qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne.

Faute de données comparatives, sa place par rapport au niraparib (quel que soit le statut HRD), à l'olaparib en monothérapie (chez les patientes atteintes d'un cancer avec une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique) ou en association au bévacizumab (chez les patientes atteintes d'une déficience HRD) ne peut être précisée. En revanche, son niveau de performance est moindre que l'association olaparib-bévacizumab (chez les patientes atteintes d'une déficience HRD), seul traitement ayant démontré un gain en survie globale.

**Service médical
rendu (SMR)****IMPORTANT****Intérêt de santé
publique (ISP)**

Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Amélioration du
Service médical
rendu (ASMR)**

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité du rucaparib en monothérapie par rapport au placebo, dans une étude de phase 3 randomisée en double-aveugle, en termes de survie sans progression évaluée par

l'investigateur, avec en :

- sous-population HRD : HR = 0,47 ; IC95% [0,31-0,72] ; p = 0,0005 ; avec une médiane de survie sans progression de 28,7 mois dans le groupe rucaparib + placebo IV et de 11,3 mois dans le groupe placebo oral + placebo IV ;
 - population ITT: HR = 0,52 ; IC95% [0,40-0,68] ; p < 0,0001 ; avec une médiane de survie sans progression de 20,2 mois dans le groupe rucaparib + placebo IV et de 11,0 mois dans le groupe placebo oral + placebo IV ;
- de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale dans la sous-population HRD et la population ITT dans une analyse intermédiaire ;
 - d'un recul limité sur l'efficacité du rucaparib avec un suivi médian d'environ 26 mois ;
 - de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
 - du profil de tolérance de rucaparib marqué notamment par une incidence élevée d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (61% et 23%), d'EI graves (21% et 6%) et par la survenue de syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes ;
 - du contexte de la stratégie actuelle qui compte un traitement (olaparib/bévacizumab) disponible ayant démontré un gain en survie globale en traitement d'entretien chez les patientes ayant une tumeur avec déficience en recombinaison homologue (HRD) ;

la Commission considère que RUBRACA (rucaparib) 200 mg, 250 mg et 300 mg, comprimés pelliculés, au même titre que ZEJULA (niraparib), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

Population cible	La population cible est estimée à 2760 patientes.
Recommandations particulières	Compte tenu du risque important potentiel de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique identifié au PGR, la Commission recommande l'exploration attentive notamment de toute cytopénie survenant lors d'un traitement par rucaparib.
Demande de données complémentaires	La Commission souhaite réévaluer RUBRACA (rucaparib) en monothérapie dans le traitement d'entretien du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade (stades III et IV de la classification FIGO), avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne, à la lumière des résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude ATHENA-MONO (résultats attendus pour 2026), dès qu'ils seront disponibles, afin d'examiner l'existence d'un bénéfice en survie globale. La Commission procédera à cette réévaluation dans un délai maximal de 3 ans.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude ATHENA–MONO	9
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	23
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 (stades III et IV de la classification FIGO), avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne »
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>rucaparib (code L01XX55)</p> <p>RUBRACA 200 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none">– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 comprimés (CIP : 34009 301 689 1 2) <p>RUBRACA 250 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none">– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 comprimés (CIP : 34009 301 689 2 9) <p>RUBRACA 300 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none">– 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 comprimés (CIP : 34009 301 689 3 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Pharm& (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 24/05/2018 Date des rectificatifs et teneur : 15/11/2023 (extension d'indication dans l'indication concernée par l'évaluation) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none">– Liste I– Médicament à prescription hospitalière (PH)– Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie– Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée pour RUBRACA (rucaparib) est de 600 mg deux fois par jour, équivalant à une dose quotidienne totale de 1200 mg. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable et pendant une durée maximale de 24 mois. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antinéoplasique, inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), dont PARP-1, PARP-2 et PARP-3.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Des demandes de prise en charge sont en cours au Royaume-Uni, Allemagne, en Espagne et en Italie.

	RUBRACA (rucaparib) dispose d'une AMM dans le cancer de l'ovaire aux Etats-Unis mais dans un périmètre restreint par rapport à celui accordé par l'EMA : « <i>Rubraca is indicated for the maintenance treatment of adult patients with a deleterious BRCA mutation (germline and/or somatic)- associated recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in a complete or partial response to platinum-based chemotherapy</i> »
Autres indications de l'AMM	Dans le cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, RUBRACA (rucaparib) est également indiqué en « traitement d'entretien à partir de la 2ème ligne » (cf. RCP pour le libellé d'indication des AMM).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué RUBRACA (rucaparib) dans les indications suivantes : <ul style="list-style-type: none"> – 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. Elle lui a octroyé un SMR important et un ASMR de niveau IV (Avis du 09/10/2019). – 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. Elle lui a octroyé un SMR insuffisant (Avis du 09/10/2019).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 14 février 2024. • Date d'adoption : 28 février 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 27 mars 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Initiative des Malades Atteintes de cancer GYNécologiques – IMAGYN – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Lorsqu'un cancer apparaît sur l'un des deux ovaires et touche les cellules de la couche externe de l'ovaire (épithélium), on parle de cancer épithélial. Au fur et à mesure que les cellules cancéreuses se multiplient, la tumeur grossit et peut rompre la capsule qui entoure l'ovaire. Des cellules cancéreuses peuvent alors s'échapper dans le bassin et envahir les organes voisins, notamment les trompes de Fallope, l'utérus, la vessie, le rectum, l'autre ovaire. On parle d'extension pelvienne ou locorégionale. Les cellules cancéreuses peuvent ensuite s'étendre au-delà du bassin et atteindre le péritoine ou les ganglions lymphatiques situés dans l'abdomen.

Enfin, si aucun traitement n'est entrepris, le cancer risque de se propager à des organes éloignés comme le foie ou les poumons, en empruntant les vaisseaux sanguins et lymphatiques. On parle alors de métastases¹.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Initialement, le cancer de l'ovaire provoque en général peu de symptômes. Il est par conséquent souvent diagnostiqué à un stade avancé. Certains symptômes non spécifiques peuvent être rencontrés : masse ovarienne lors du suivi gynécologique ou examen d'imagerie, douleurs abdominales ou pelviennes, ascite, troubles urinaires ou du transit, etc.^{1,2} Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas par an de cancers de l'ovaire a été estimé à 5 348 en 2023 en France¹. La majorité des patientes (75%) sont diagnostiquées à un stade avancé, du fait de l'absence de symptômes ou de symptômes non spécifiques aux stades précoces¹.

Les cancers de l'ovaire ont un mauvais pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 43%. Ils sont responsables de 3 500 décès par an².

La majorité (90%) des cancers de l'ovaire sont des cancers épithéliaux. Parmi eux, les carcinomes de haut-grade sont les plus fréquents (70%), suivis par les carcinomes endométrioïdes (10%).

Les principaux facteurs de risque favorisant la survenue de cancer de l'ovaire sont : l'antécédents personnels et familiaux, la nulliparité, le surpoids ou l'obésité, une survenue précoce des règles, ménopause tardive et un âge avancé.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patientes éligibles, la prise en charge initiale du cancer de l'ovaire aux stades avancés (FIGO III ou IV) repose sur une résection chirurgicale maximale, suivie d'une chimiothérapie associant platine et taxane : généralement carboplatine + paclitaxel durant 6 cycles^{3,4}.

Cette chimiothérapie de 1ère ligne peut être associée au bévacizumab, indépendamment du statut BRCA 1/2, chez les patientes de mauvais pronostic (FIGO IIIC ou IV, chirurgie sous-optimale, forte masse tumorale...). En cas d'utilisation en association à la chimiothérapie de 1ère ligne, le bévacizumab peut être utilisé en traitement d'entretien pendant 15 mois maximum.

Malgré une chirurgie initiale optimale et l'administration de chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel ± bévacizumab, environ deux tiers des patientes rechutent dans les 3 années suivant le traitement. Pour ces femmes, la survie à 5 ans est estimée à 30%⁵.

Ainsi, pour prolonger la réponse, en cas de réponse complète ou partielle à une 1ère ligne de chimiothérapie par sels de platine, un traitement d'entretien peut être proposé. Le choix du traitement de maintenance est actuellement adapté selon le stade FIGO, l'histologie tumorale, la chirurgie (pri-

¹ INCa – Cancer de l'ovaire : les points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-points-cles>

² INCa – Panorama des cancers en France, édition 2023. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

³ INCa – Panorama des cancers en France, édition 2023. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

⁴ Gonzalez-Martin A et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023.

⁵ LYNPARZA – Avis de la CT du 21/04/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf

maire ou intervallaire après chimiothérapie néoadjuvante), la maladie résiduelle, la réponse à la chimiothérapie, la mutation *BRCA* et le statut tumoral de la recombinaison homologue.⁶ Les recommandations françaises et européenne préconisent ^{7,8} :

- **Chez les patientes avec une mutation des gènes BRCA** : LYNPARZA (olaparib) en monothérapie est un traitement d'entretien avec une AMM dans cette population. Cependant, les patientes ayant été traitées par bévacizumab, en association à la chimiothérapie de 1ère ligne, n'ont pas été incluses dans l'étude réalisée pour cette AMM (SOLO-1). La Commission de la Transparence a rappelé qu'il n'existait pas de données d'efficacité ou de tolérance concernant l'utilisation de LYNPARZA (olaparib) en monothérapie en traitement d'entretien, chez les patientes traitées par une première ligne de chimiothérapie associée au bévacizumab⁹.
- **Chez les patientes ayant une déficience en recombinaison homologue (HRD), définie par une mutation BRCA 1/2 et/ou une instabilité génomique** : LYNPARZA (olaparib) en association au bévacizumab est indiqué chez les patientes traitées par une première ligne de chimiothérapie associée au bévacizumab.
- **Quel que soit le statut HRD** :
 - le bévacizumab est recommandé en traitement d'entretien pour une poursuite de traitement chez les patientes de mauvais pronostic, indépendamment du statut HRD, et ayant été traitées d'emblée par l'association bévacizumab et chimiothérapie standard. Il n'est pas indiqué en entretien chez les patientes n'ayant pas reçu de bévacizumab en association avec leur 1ère ligne de chimiothérapie¹⁰
 - le niraparib est un traitement d'entretien chez les patientes de stade avancé (FIGO III ou IV), indépendamment du statut HRD¹¹.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Quel que soit le statut HRD				
AVASTIN (bévacizumab) Laboratoire Roche Et biosimilaires	Bévacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes.	26/06/2016 (Réévaluation)	Important	AVASTIN d'abord administré simultanément à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel puis poursuivi en monothérapie, conserve une améliora-

⁶ Quali K, et al. Stratégies thérapeutiques post-chirurgicales actuelles dans les cancers de l'ovaire en première ligne de traitement. Bulletin du Cancer. févr 2023;S0007455123000899.

⁷ Selle F, «Prise en charge des carcinomes ovariens de haut grade séreux et/ou endométrioïdes de stades avancés (III-IV) et testing HRD-BRCA en 2023 : actualisation selon les données publiées et/ou présentées en 2022.», Bull Cancer, vol. 110, n° %16S, pp. 6S5-6S9., 2023 Jun.

⁸ González-Martín A, «ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.», Ann Oncol., 2023 Aug .

⁹ LYNPARZA – Avis de la CT du 11/12/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf

¹⁰ AVASTIN – Avis de la CT du 29/06/2016. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15037_AVASTIN_ovaire_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15037.pdf

¹¹ ZEJULA – Avis de la CT du 03/03/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf

				tion du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans cette stratégie thérapeutique.
ZEJULA (niraparib) Glaxosmithkline	Monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.	03/03/2021 (inscription)	Important	ZEJULA (niraparib) apporte comme LYNPARZA (olaparib) une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

Mutation BRCA 1/2 et/ou instabilité génomique

LYNPARZA (olaparib) AstraZeneca	Monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.	17/01/2024 (réévaluation)	Important	LYNPARZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
---	---	---------------------------	-----------	---

Déficiences en recombinaison homologues (HRD)

LYNPARZA (olaparib) Astrazeneca En association au bévacicumab	LYNPARZA (olaparib) en association au bévacicumab est indiqué pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacicumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologues (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique	06/12/2023 (réévaluation)	Important	LYNPARZA (olaparib) en association au bévacicumab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au bévacicumab en monothérapie.
---	---	---------------------------	-----------	--

Il est à noter que les développements de ZEJULA (niraparib) [AMM : 27/10/2020], de LYNPARZA (olaparib) en monothérapie [AMM : 3/11/2020], de LYNPARZA (olaparib) en association au bévacicumab [AMM : 12/06/2019] et de RUBRACA (rucaparib) [début des inclusions de l'étude ATHENA-MONO : 01/10/2018] étaient concomitants.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de RUBRACA (rucaparib) repose sur une étude comparative réalisée chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.

Il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, en 4 groupes parallèles (ratio 4 :4 :1 :1), multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du rucaparib :

- en monothérapie en traitement d'entretien par rapport au placebo (étude ATHENA-MONO) ;
- en association au nivolumab par rapport au placebo sur la survie sans progression (étude ATHENA-COMBO).

L'étude a compris 2 parties distinctes ATHENA-MONO et ATHENA-COMBO (étude en cours). Seuls les résultats de l'étude ATHENA-MONO ont été transmis. L'étude ATHENA-MONO a été réalisée chez 538 patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine-taxane.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ATHENA-MONO

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, en double aveugle, en 2 groupes parallèles, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer, la supériorité du rucaparib en monothérapie en traitement d'entretien par rapport au placebo sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, chez des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, et qui sont en réponse partielle ou complète après une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine-taxane. Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable, ou pendant un maximum de 24 mois. La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était au maximum de 24 mois avec un suivi en ouvert de la tolérance de 5 mois supplémentaires.

L'étude a débuté le 01/10/2018 (1^{ère} patiente incluse) et l'analyse principale sur la SSP évaluée par l'investigateur / intermédiaire sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés a eu lieu le 23/03/2022 (environ 1,5 an après la randomisation de la dernière patiente incluse).

Traitements reçus

Un total de 538 patientes a été randomisé (ratio d'allocation 4 : 1) pour recevoir :

- Groupe rucaparib + placebo IV (n=427) : 600mg, administré par voie orale, deux fois par jour (posologie de l'AMM) ;
- Groupe placebo oral + placebo IV (n=111) : administré deux fois par jour par voie orale.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Classification HRD (oui ou non) ;
- Réponse à la première ligne de chimiothérapie (maladie résiduelle ou non) ;
- Délai de la chirurgie (chirurgie primaire ou d'intervalle).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal, évalué dans la sous-population HRD et la population ITT, était la survie sans progression (SSP), définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date d'évaluation¹² de la progression de la maladie (PD) ou le décès, quelle qu'en soit la cause selon les critères RECIST v1.1 évalué par l'investigateur.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (hiérarchisation), évalués dans la sous-population HRD et la population ITT, étaient :

- la survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause ;
- le taux de réponse globale (ORR) évaluée par l'investigateur chez les patientes présentant une maladie mesurable à l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement notamment la survie sans progression évaluée par un Comité de revue indépendant sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

L'ensemble des analyses pré spécifiées au protocole ont été réalisées dans la sous-population HRD et la population ITT en parallèle. Afin de maintenir un risque α global de 2,5% (bilatéral), malgré la multiplicité des tests statistiques, une répartition équitable du risque α entre les deux critères de jugement principaux a été réalisée et définie a priori.

A la suite de l'amendement au protocole n°2, les analyses initialement prévues dans la séquence hiérarchique dans le sous-groupe BRCAm ont été modifiées en analyses exploratoires.

Suite à cet amendement, l'étude était jugée positive si au moins une des p-value était $< 0,0125$ (le seuil avait été fixé à $< 0,008$ avant l'amendement au protocole).

Ainsi pour chaque population d'analyse, selon les résultats du test statistique (p value) sur le critère d'évaluation principal :

- Si la p-value est $< 0,0125$, la significativité statistique est déclarée et les critères de jugement secondaires seront testés selon une méthode hiérarchisée,
- Si la p-value est $\geq 0,0125$, aucune significativité statistique ne sera déclarée et les critères de jugement secondaires ne seront pas testés.

Analyses statistiques

L'étude a compris deux populations d'analyse :

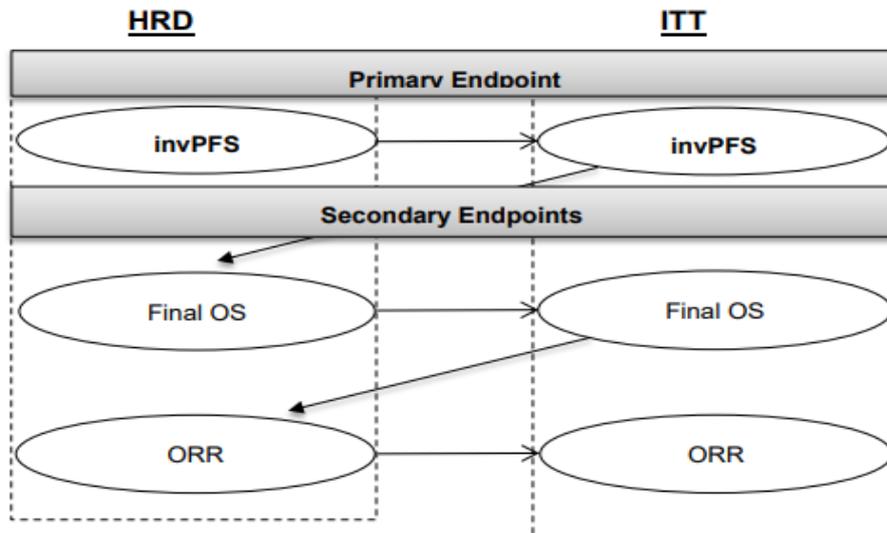
- Patientes « HRD » composée de l'ensemble des patientes randomisées ayant une déficience en recombinaison homologue (BRCAm ou non-BRCAm LOHélevé) ;
- Patientes « ITT » composée de l'ensemble des patientes randomisées (intention de traiter).

Les analyses sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha selon une séquence de hiérarchisation ont été réalisées dans la sous-population HRD et la population ITT. L'analyse finale sur la SSP a été prévue lors de la survenue d'environ 60% des événements (environ 15 mois après l'inclusion de la dernière patiente randomisée) et l'analyse finale sur la SG a été prévue lors de la survenue d'environ 70% des décès.

¹² la progression de la maladie était évaluée toutes les 12 semaines (une évaluation dans les 7 jours précédents était autorisée)

Aucune analyse intermédiaire formelle de l'efficacité en vue d'un arrêt précoce n'a été prévue. Toutefois, la possibilité de réaliser des analyses intermédiaires sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha a été préspecifiée en utilisant la méthode de Haybittle-Peto (seuil de la p-value ajustée retenu : < 0,001).

Le schéma de la séquence hiérarchique de l'étude ATHENA-MONO est rappelé ci-dessous :



HRD = homologous recombination deficient; invPFS = progression-free survival as assessed by investigator; ITT = intent-to-treat, ORR = objective response rate; OS = overall survival

Population de l'étude

Un total de 538 patientes, dont 234 patientes avec un statut HRD, a été randomisé avec 427 patientes dans le groupe rucaparib + placebo IV et 111 patientes dans le groupe placebo oral + placebo IV. Il y a eu respectivement 185 (43,3%) patientes avec un statut HRD dans le groupe rucaparib et 49 (44,1%) dans le groupe placebo. Toutes les patientes randomisées ont été incluses dans la population d'analyse ITT.

À la date de clôture de la base de données, 111 patientes (groupe rucaparib : n = 101 ; groupe placebo, n = 10) avaient terminé le traitement par rucaparib (24 mois après le début du placebo IV), 360 patientes (groupe rucaparib, n = 271, groupe placebo, n = 89) avaient interrompu le traitement prématurément et 64 patientes (groupe rucaparib, n = 53 ; groupe placebo, n = 11) étaient en cours de traitement. La principale raison de l'arrêt précoce du médicament à l'étude, quel que soit le groupe de traitement était la progression de la maladie (groupe rucaparib, 175/427 [41,0 %] ; groupe placebo, 72/111 [64,9 %]).

Tableau 2 : Précisions sur la répartition patientes selon le statut HRD au moment de la randomisation de l'étude ATHENA-MONO

Classification statut HRD au moment de la randomisation	Rucaparib (N = 427)	Placebo (N = 111)
tBRCA	91 (21,3)	24 (21,6)
non-tBRCA LOH élevé	94 (22,0)	25 (22,5)
non-tBRCA LOH faible	189 (44,3)	49 (44,1)
non-tBRCA LOH inconnu	53 (12,4)	13 (11,7)

tBRCA = mutation tumorale des gènes BRCA

Les principales caractéristiques des patientes étaient comparables entre les 2 groupes. A l'inclusion, l'âge médian des patientes était de 61 ans avec 6,9 % des patientes avec un âge ≥ 75 ans. La majorité

des patientes avaient un score ECOG 0 ou 1 (69,0% et 30,9%), 1 patiente avait un score 2 (elle avait un score ECOG = 1 au moment du screening).

L'étude a recruté des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire (78,3%), du péritoine primitif (9,1%) ou de la trompe de Fallope avancé (12,6%), de stade FIGO III (74,5%) ou IV (25,5%), nouvellement diagnostiqué (médiane [min- max] ; 7,20 mois [3,0-17,6]), de haut grade (100%).

La totalité des patientes avaient préalablement subi une (94,4%) ou deux (5,4%) chirurgie(s) et reçu entre 4 et 8 cycles de bi-chimiothérapie de première intention (composée d'une association de sels de platine et taxanes). Environ 18% des patientes avaient reçu du bévacicumab avec la chimiothérapie de première intention.

Les patientes devaient avoir obtenu une réponse définie comme une résection chirurgicale complète (75,1%), une réponse complète (15,6%) ou une réponse partielle (18,2%) à une chimiothérapie à base de platine, ou une réponse CA-125¹³ à la chimiothérapie (91,8%).

Les patientes devaient fournir des tissus tumoraux d'archives ou une biopsie de dépistage pour une analyse en laboratoire central du statut HRD et du pourcentage de LOH¹⁴ avant l'inclusion. Un résultat pour le statut BRCA (positif ou négatif) était nécessaire et les patientes non atteintes d'une mutation des gènes BRCA pouvaient avoir un résultat de LOH élevée (LOH \geq 16%), LOH faible (LOH<16%), LOH inconnu.

Au total, la sous-population d'analyse « HRD » comprenait 43,5% des patientes de la population « ITT » (234 patientes).

Résultats sur les critères de jugement principaux :

Lors des analyses finales sur la SSP, le rucaparib a démontré sa supériorité par rapport au placebo (date du gel de la base de données : 23/03/2022, environ 1,5 ans après la dernière patiente randomisée) sur :

- la médiane de SSP chez la sous-population HRD a été de 28,7 mois [23,0 ; NA] vs 11,3 mois [9,1 ; 22,1] : HR = 0,47 (IC95% = [0,31 ; 0,72] ; p = 0,0005), soit une différence absolue de médiane de SSP de 17,4 mois ;
- la médiane de SSP dans la population ITT a été de 20,2 mois [15,2 ; 24,7] vs 9,2 mois [8,3 ; 12,2] : HR = 0,52 (IC95% = [0,40 ; 0,68] ; p < 0,0001), soit une différence absolue de médiane de SSP de 11 mois.

Tableau 3 : Résultats sur le critère de jugement principal dans la sous-population HRD et la population ITT (hiérarchisation) de l'étude ATHENA-MONO (cut-off 23/03/2022)

Critères de jugement principaux	Rucaparib (N = 185)	Placebo (N = 49)
Critère n°1 : Survie sans progression (sous-population HRD)		
n, % d'événements	80 (43,2)	31 (63,3)
Progression de la maladie	76	31
Décès	4	0
Censures	105	18
Médiane de SSP [IC _{95%}] ; mois	28,7 [23,0 ; NA]	11,3 [9,1 ; 22,1]

¹³ Une réponse du CA 125 est confirmée s'il y a une réduction d'au moins 50 % des taux de CA 125 en comparaison à un échantillon de prétraitement. La réponse doit être confirmée et maintenue pendant au moins 28 jours. Les patientes ne peuvent être évalués que s'ils disposent d'un échantillon réalisé en prétraitement qui est au moins deux fois supérieur à la limite supérieure de la normale et dans les 2 semaines précédant le début du traitement.

¹⁴ Une perte de l'hétérozygotie (LOH) du chromosome Xq

SSP à 24 mois [IC _{95%}] ; %	56 [48 ; 63]	35 [21 ; 49]
Hazard ratio [IC _{95%}] ; p	0,47 [0,31 ; 0,72] ; p = 0,0005	

	Rucaparib (N = 427)	Placebo (N = 111)
Critère n°2 : Survie sans progression (population ITT)		
n, % d'événements	230 (53,9)	78 (70,3)
Progression de la maladie	224	70
Décès	6	0
Censures	197	33
Médiane de SSP [IC _{95%}] ; mois	20,2 [15,2 ; 24,7]	9,2 [8,3 ; 12,2]
SSP à 24 mois [IC _{95%}] ; %	45 [40 ; 50]	25 [17 ; 35]
Hazard ratio [IC _{95%}] ; p	0,52 [0,40 ; 0,68] ; p < 0,0001	

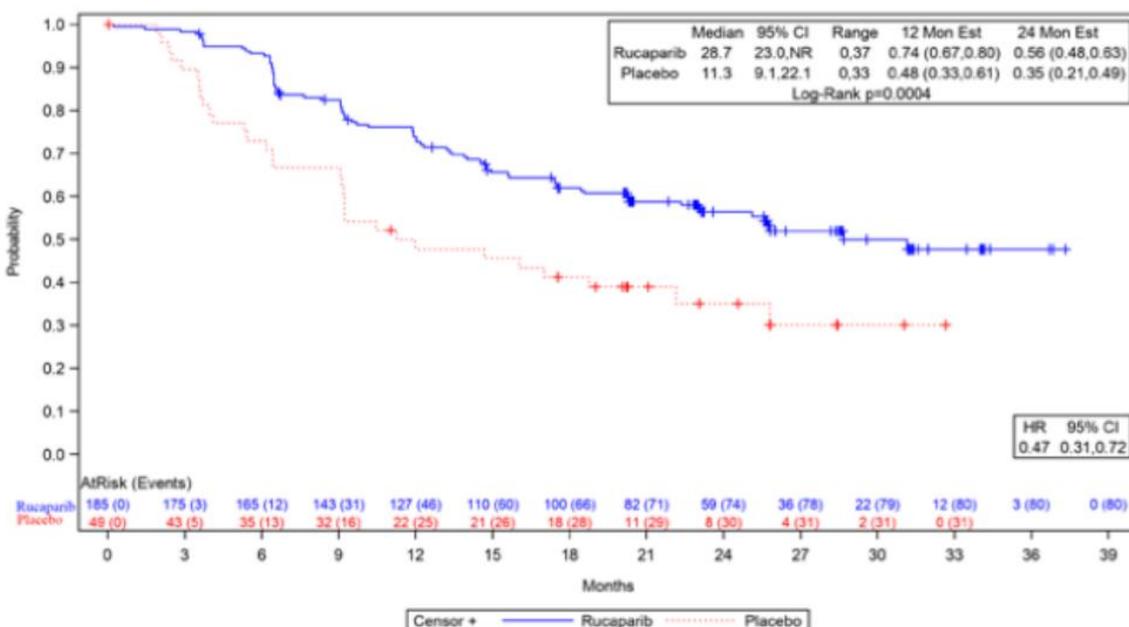


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SSPr évalué par l'investigateur- Etude ATHENA-MONO – sous-population HRD, analyse finale du 23 mars 2022.

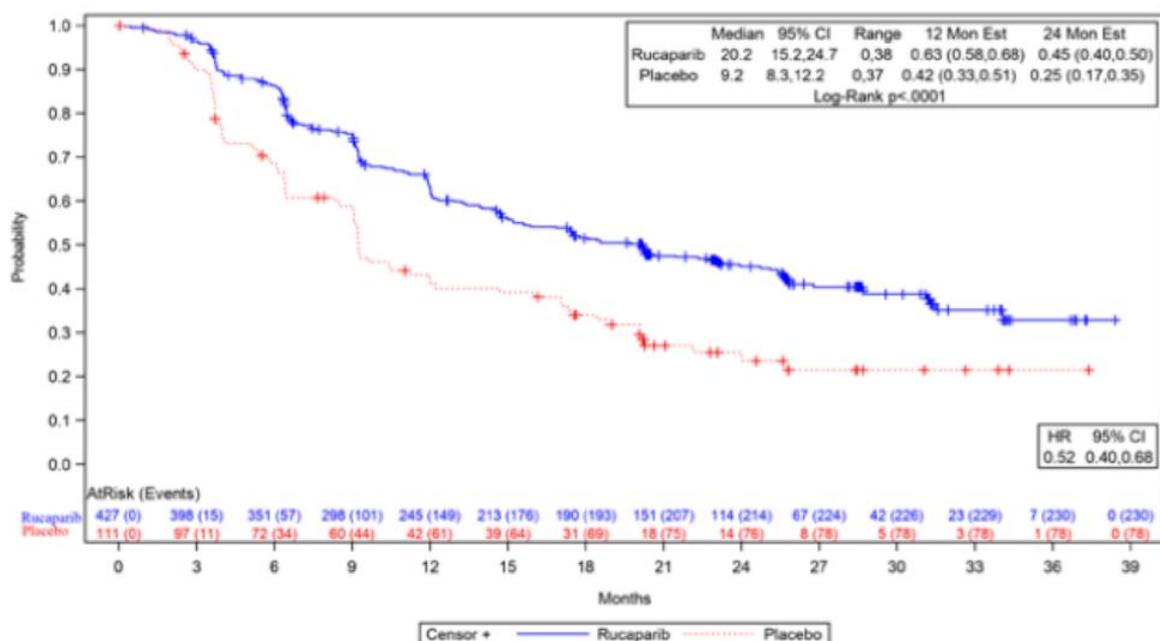


Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SSPr évalué par l'investigateur- Etude ATHENA-MONO – population ITT, analyse finale du 23 mars 2022.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

L'analyse intermédiaire de la SG a eu lieu au même moment que l'analyse finale de la SSP. Le seuil de signification statistique ajusté retenu était de 0,001. Les médianes de survie globale n'ont été atteintes dans aucun des deux groupes.

Lors de la première analyse intermédiaire, il n'a pas été observé de différence sur la survie globale entre les deux groupes pour les deux analyses effectuées (ITT et sous-population HRD) la SG, :

- dans la sous-population de patientes HRD (HR = 0,97 IC95% [0,43 ; 2,19] ; **NS**) avec 30 (16,2%) décès dans le groupe rucaparib vs 7 (14,3%) dans le groupe placebo.
- dans la population ITT (HR = 0,96 IC95% [0,63 ; 1,47] ; **NS**) avec 106 (24,8) décès dans le groupe rucaparib vs 27 (24,3) dans le groupe placebo.

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude ATHENA-MONO

Critère de jugement	Rucaparib (N = 185)	Placebo (N = 49)
Critère n°1 : Survie globale (sous-population HRD)		
n, % d'événements		
Décès	30 (16,2)	7 (14,3)
Médiane de SG [IC _{95%}] ; mois	NA [NA ; NA]	NA [NA ; NA]
Hazard ratio [IC _{95%}] ; p	0,97 [0,43 ; 2,19] ; p = 0,9431	
	Rucaparib (N = 427)	Placebo (N = 111)
Critère n°2 : Survie globale (population ITT)		
n, % d'événements		
Décès	106 (24,8)	27 (24,3)
Médiane de SG [IC _{95%}] ; mois	38,8 [38,8 – NA]	NA [31,4 ; NA]
Hazard ratio [IC _{95%}] ; p	0,96 [0,63 ; 1,47] ; p = 0,8688	

Lors de cette analyse intermédiaire, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le rucaparib et le placebo sur le critère de survie globale chez les patientes de la sous-population HRD, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits.

A titre informatif, une analyse de sensibilité de l'évaluation de la SSP a été réalisée par un comité de relecture indépendant en aveugle. Les résultats de cette analyse exploratoire sont comparables à ceux de l'analyse principale pour laquelle la SSP était évaluée par l'investigateur avec :

- dans le sous-groupe HRD : HR = 0,44 (IC95% = [0,28 ; 0,70]) ;
- dans la population ITT : HR = 0,47 (IC95% = [0,36 ; 0,63]).

Qualité de vie

La qualité de vie des patientes a été analysée dans l'étude ATHENA-MONO à l'aide de 2 questionnaires : TOI FACT-O (*Trial Outcome Index Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian*)¹⁵ et EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*)¹⁶. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Etude ATHENA-MONO

La population de sécurité comprend l'ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de traitement.

Au total, 535 patientes (sur les 538 incluses) ayant reçu au moins une dose de traitement ont été intégrées dans l'analyse de tolérance, 425 patientes dans le groupe rucaparib + placebo IV et 110 patientes dans le groupe placebo oral + placebo IV.

A la date du gel de la base de données le 23/03/2022, la durée médiane (min – max) de traitement a été de 14,7 mois (0 – 33 mois) dans le groupe rucaparib + placebo IV et de 9,9 mois (1 – 26 mois) dans le groupe placebo oral + placebo IV et le suivi médian d'environ 26 mois.

Les EI signalés dans le cadre de l'étude ATHENA-MONO sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Résumé des événements indésirables signalés dans l'étude ATHENA-MONO

Evénements indésirables, n (%)	Groupe expérimental rucaparib + placebo IV (N=425)	Groupe contrôle placebo oral + placebo IV (N=110)
Au moins un EI	411 (96,7)	102 (92,7)
EI de grades ≥ 3	257 (60,5)	25 (22,7)
EI grave	90 (21,2)	7 (6,4)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement	50 (11,8)	6 (5,5)
EI ayant conduit à une réduction de dose du traitement	210 (49,4)	9 (8,2)

¹⁵ Le score TOI est dérivé du questionnaire de qualité de vie FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian). Le score varie de 0 à 112 (meilleure qualité de vie) et comporte des échelles (bien-être physique, bien-être fonctionnel et sous-échelle spécifique au cancer de l'ovaire).

¹⁶ Le questionnaire EQ-5D-5L est une échelle de qualité de vie européenne comportant 5 dimensions (mobilité, soins de soi, activités habituelles, douleurs et inconfort, anxiété et dépression).

EI ayant conduit à une interruption du traitement ; n (%)	258 (60,7)	22 (20,0)
Décès ; n (%)	3 (0,7)	0

– Ensemble des événements indésirables

Parmi les événements indésirables (EI) notifiés, les plus fréquents (≥ 20 % dans au moins l'un des deux groupes de traitement) ainsi que la fréquence des EI d'intérêt sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Evénements indésirables les plus fréquents dans l'étude RUBY

Evénements indésirables, n (%)	Groupe expérimental rucaparib + placebo IV (N=425) n (%)	Groupe contrôle placebo oral + placebo IV (N=110) n (%)
Preferred terms combinés		
Augmentation des ALT/AST	181 (42,6)	9 (8,2)
Anémie/ diminution de l'hémoglobine	198 (46,6)	10 (9,1)
Asthénie/ fatigue	237 (55,8)	41 (37,3)
Neutropénie/ baisse des neutrophiles	118 (27,8)	8 (7,3)
Thrombocytopénie/ baisse des plaquettes	101 (23,8)	1 (0,9)
Preferred terms		
Anémie	193 (45,4)	10 (9,1)
Douleurs abdominales	106 (24,9)	31 (28,2)
Diarrhée	102 (24,0)	23 (20,9)
Nausée	239 (56,2)	33 (30,0)
Vomissement	100 (23,5)	13 (11,8)
Fatigue	183 (43,1)	31 (28,2)
Augmentation des ALAT	173 (40,7)	7 (6,4)
Augmentation des ASAT	156 (36,7)	8 (7,3)
Arthralgie	86 (20,2)	25 (22,7)
Dysgueusie	90 (21,2)	6 (5,5)
Maux de tête	85 (20,0)	16 (14,5)

ALAT = alanine aminotransferase; ASAT = aspartate aminotransferase

Evénements indésirables de grades ≥ 3

La proportion de patientes ayant eu un EI de grades ≥ 3 a été de 60,5 % dans le groupe rucaparib + placebo IV versus 22,7 % dans le groupe placebo oral + placebo IV. Les EI de grades ≥ 3 (*preferred terms* combinés) les plus fréquents (> 10 % dans l'un des groupes de traitement) ont été : l'anémie/ diminution de l'hémoglobine (28,7 % dans le groupe rucaparib + placebo IV et 0 dans le groupe placebo oral + placebo IV), l'augmentation des ASAT/ALAT (10,6 % dans le groupe rucaparib + placebo IV et 0,9 % dans le groupe placebo oral + placebo IV) et la neutropénie/ diminution du nombre de neutrophiles (14,6 % dans le groupe rucaparib + placebo IV et 0,9 % dans le groupe placebo oral + placebo IV).

El graves

Des El graves (EIG) ont été signalés chez 90 (21,2 %) des patientes du groupe rucaparib + placebo IV et chez 7 (6,4 %) patientes du groupe placebo oral + placebo IV. Les EIG les plus fréquemment rapportés (> 1 %) dans le groupe rucaparib incluaient l'anémie (4,0%), la neutropénie (1,4 %) et la thrombocytopénie (1,2 %). Aucun EIG n'a atteint une fréquence > 1% dans le groupe placebo.

El ayant conduit à un arrêt de traitement

Les El ayant conduit à un arrêt définitif du traitement ont été rapportés chez 11,8% des patientes dans le groupe rucaparib + placebo IV et 5,5% dans le groupe placebo oral + placebo IV. Les El ayant le plus fréquemment conduit à ces arrêts (> 2% dans l'un des groupes de traitement) incluaient l'anémie (3,5% et 0) et asthénie (respectivement 2,8% et 2,7%).

Décès

Au total, la proportion de décès au cours de l'étude a été de 0,7 % (3/535 patientes), ces patientes étaient toutes dans le groupe rucaparib + placebo IV. L'un des 3 décès était lié à un infarctus du myocarde ou une embolie pulmonaire, un autre lié à une défaillance multiviscérale consécutif à une pneumonie COVID-19 et le dernier était lié à la progression d'une nouvelle tumeur maligne.

Aucun de ces 3 décès survenus à la suite d'un El ayant eu lieu dans le groupe rucaparib + placebo IV n'a été considéré comme relié au traitement.

Evénements d'intérêt particulier

Les cas de syndrome myélodysplasique/ leucémie aigüe myéloïde et pneumonie ont été identifiés comme des événements indésirables d'intérêt spécifique.

A la date de clôture de la base de données (23 mars 2022), 3 événements d'intérêt spécifique avaient été rapportés :

- 1 cas de syndrome myélodysplasique considéré relié au traitement par rucaparib ;
- 1 cas de leucémie aigüe, considéré relié au traitement par rucaparib ;
- 1 cas de maladie pulmonaire interstitielle.

PBRER

Le rucaparib est commercialisé depuis 2016 dans plus de 9 pays¹⁷. Depuis sa commercialisation, l'exposition mondiale cumulée des patients au 19 décembre 2022 à RUBRACA était d'environ 665 802 jours de traitements et aucun nouveau problème majeur de sécurité n'a été identifié à ce jour à partir des données post-commercialisation. Selon l'EPAR, et les données post-commercialisation ; le récent rapport périodique d'évaluation des bénéfices et des risques (PBRER) n'a identifié aucun nouveau problème d'innocuité, et les données d'innocuité se sont avérées conformes au profil de tolérance connu du médicament.

RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 20 % des patientes sous rucaparib) étaient les suivants : nausées, fatigue/asthénie, vomissements, anémie, douleurs abdominales, dysgueusie, élévation des ALAT, élévation des ASAT, diminution de l'appétit, diarrhée, neu-

¹⁷ Aux États-Unis, au Royaume-Uni, en Israël, en Suisse et dans certains pays de l'UE (Allemagne, Italie, Espagne, France et Pays-Bas).

tropénie et thrombocytopénie. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée

Plan de gestion de risques

Le résumé des risques du PGR de RUBRACA (rucaparib) (version 8.1, 30/06/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde
Risques importants potentiels	Nouveau cancer primitif Allongement de l'intervalle QT Embryotoxicité et tératogénicité
Informations manquantes	Sécurité d'emploi chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère Sécurité d'emploi chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique modérée

Aucune mesure de minimisation des risques complémentaire à celles du RCP n'a été mise en place concernant les risques importants identifiés ou potentiels.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ **Dans l'indication évaluée**

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ATHENA-COMBO En cours (NCT03522246)	Étude de phase III, randomisée, en double aveugle, multicentrique évaluant l'association de rucaparib + nivolumab vs. nivolumab + placebo en tant que traitement d'entretien de première ligne chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.	Les résultats sur le critère de jugement principal sont attendus pour T1 2024.

4. Discussion

Au total, dans une étude de phase 3, randomisée (ration 4 : 1), en double aveugle (ATHENA-MONO) conduite chez 538 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en réponse (réponse complète ou partielle) après une première ligne de chimiothérapie à base de platine, comprenant 234 patientes ayant une déficience en recombinaison homologue (HRD), RUBRACA (rucaparib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur les critères de jugement principaux analysés selon une séquence hiérarchique :

- Sous-population HRD : la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur a été de 28,7 mois (IC95% [23,0 - NA]) dans le groupe rucaparib + placebo IV versus 11,3 mois (IC95% [9,1 ; 22,1]) dans le groupe placebo oral + placebo IV, soit une différence absolue sur la médiane de SSP de 17,4 mois, (HR 0,47 ; IC95% [0,31-0,72] ; p = 0,0005).
- Population ITT : la médiane de survie sans progression évaluée par l'investigateur a été de 20,2 mois (IC95% [15,2-24,7]) dans le groupe rucaparib + placebo IV versus 9,2 mois (IC95% [8,3 ; 12,2]) dans le groupe placebo oral + placebo IV, soit une différence absolue sur la médiane de SSP de 11,0 mois, (HR 0,52 ; IC95% [0,40-0,68] ; p < 0,0001).

Dans une analyse intermédiaire, RUBRACA (rucaparib) n'a pas démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le critère de survie globale dans la sous-population HRD (1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé) mettant fin à l'analyse selon une séquence hiérarchique des critères de jugement secondaires.

Il est à noter que seules les données de tolérance sur l'ensemble de la population de tolérance ont été fournies. Il n'est donc pas possible d'évaluer la sécurité d'utilisation chez les seules patientes HRD.

Au total, compte-tenu :

- d'une démonstration d'une supériorité en termes de SSP du rucaparib par rapport au placebo en tant que traitement d'entretien du cancer de l'ovaire dans la population ITT ainsi que dans la sous-population HRD ;
- de l'absence de démonstration sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de survie globale (SG) et taux de réponse objective (ORR) dans la population ITT et la sous-population HRD dans une analyse intermédiaire ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, en absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû aux analyses multiples ;
- du profil de tolérance du rucaparib marqué notamment par :
 - une fréquence plus élevée d'EI de grades ≥ 3 (61% et 23%), d'EIG (21% et 6%) et d'arrêt de traitement suite à un EI (12% et 6%) ;
 - une hépatotoxicité avec une fréquence plus importante d'élévation des transaminases (ASAT/ ALAT) (43% et 8%) ;
 - la survenue de syndrome myélodysplasique/LAM (1 cas chacun) considérés comme reliés au traitement ;
- du ratio d'allocation (4 : 1) utilisé dans l'étude ATHENA-MONO ayant limité l'effectif dans le bras placebo notamment dans la sous-population HRD ;
- de l'absence de données chez les patientes ayant reçu du bévacicumab en association au carboplatine et au paclitaxel poursuivi en traitement d'entretien, dans le cadre d'un traitement de première ligne du cancer épithélial de l'ovaire avancé, de la trompe de Fallope ou périto-néal primitif, de haut grade (stades III et IV de la classification FIGO), qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin de la chimiothérapie (AMM : 19/12/2011) ;

- du contexte de la stratégie actuelle qui compte un traitement ayant démontré un gain en survie globale en traitement d'entretien chez les patientes ayant une tumeur avec déficience en recombinaison homologe (HRD).
- de l'absence de donnée comparative versus olaparib en monothérapie¹⁸ ou en association au bévacicumab¹⁹ ou au niraparib²⁰ selon ou indépendamment du statut HRD compte tenu de développements concomitants, mais une comparaison indirecte aurait pu être fournie. Par ailleurs, on ne dispose pas de donnée comparative par rapport à une stratégie de traitement incluant le bévacicumab en association avec la chimiothérapie et poursuivi en monothérapie en traitement d'entretien.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de RUBRACA (rucaparib) sur la morbidité, cependant aucun impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

RUBRACA (rucaparib), en monothérapie, est une option de traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, avancé de haut grade (stades III et IV de la classification FIGO), qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne. Faute de données comparatives, sa place par rapport au niraparib (quel que soit le statut HRD), à l'olaparib en monothérapie (chez les patientes atteintes d'un cancer avec une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique) ou en association au bévacicumab (chez les patientes atteintes d'une déficience HRD) ne peut être précisée. En revanche, son niveau de performance est moindre que l'association olaparib - bévacicumab (chez les patientes atteintes d'une déficience HRD), seul traitement ayant démontré un gain en survie globale.

Par ailleurs, compte tenu du risque important potentiel de leucémie aiguë myéloïde/ syndrome myélodysplasique, la Commission recommande l'exploration attentive notamment de toute cytopénie survenant lors d'un traitement par rucaparib.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

¹⁸ AMM de LYNPARZA (olaparib) dans l'extension d'indication concernée en date du 03/11/2020

¹⁹ AMM de LYNPARZA (olaparib) en association au bévacicumab dans l'extension d'indication concernée en date du 12/06/2019

²⁰ AMM de ZEJULA (niraparib) dans l'extension d'indication concernée en date du 27/10/2020

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif est un cancer qui engage le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'une option de traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial de l'ovaire avancé, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade (stades III et IV de la classification FIGO), qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu des données disponibles (amélioration de la survie sans progression, et prenant en compte le surcroît de toxicité) et de :
 - l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur la qualité de vie ;
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour la patiente ou son entourage.

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RUBRACA (rucaparib) 200 mg, 250 mg et 300 mg, comprimés pelliculés, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de RUBRACA (rucaparib) 200 mg, 250 mg et 300 mg, comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité du rucaparib en monothérapie par rapport au placebo, dans une étude de phase 3 randomisée en double-aveugle, en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur en :
 - sous-population HRD : HR = 0,47 ; IC95% [0,31-0,72] ; p = 0,0005 ; avec une médiane de survie sans progression de 28,7 mois dans le groupe rucaparib + placebo IV et de 11,3 mois dans le groupe placebo oral + placebo IV ;

- population ITT: HR = 0,52 ; IC95% [0,40-0,68] ; p < 0,0001 ; avec une médiane de survie sans progression de 20,2 mois dans le groupe rucaparib + placebo IV et de 11,0 mois dans le groupe placebo oral + placebo IV ;
- de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale dans la sous-population HRD et la population ITT dans une analyse intermédiaire ;
- d'un recul limité sur l'efficacité du rucaparib avec un suivi médian d'environ 26 mois ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;
- du profil de tolérance de rucaparib marqué notamment par une incidence élevée d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (61% et 23%), d'EI graves (21% et 6%) et par la survenue de syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes ;
- du contexte de la stratégie actuelle qui compte un traitement (olaparib/bévacizumab) disponible ayant démontré un gain en survie globale en traitement d'entretien chez les patientes ayant une tumeur avec déficience en recombinaison homologe (HRD) ;

la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, RUBRACA (rucaparib) 200 mg, 250 mg et 300 mg, comprimés pelliculés, au même titre que ZEJULA (niraparib), apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) 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 (stades III et IV de la classification FIGO), avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne.

5.5 Population cible

La population cible de RUBRACA (rucaparib) correspond aux patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire avancé, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade (stades III et IV de la classification FIGO), qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne.

Selon les données de l'Institut National du Cancer (INCa)²¹, l'incidence annuelle du cancer de l'ovaire a été estimée à 5 348 nouveaux cas en 2023. L'analyse des données de la cohorte française ESME – Ovaires a permis de fournir les estimations suivantes :

- Approximativement 96% des cancers de l'ovaire nouvellement diagnostiqués sont d'origine épithéliale (adénocarcinomes), ce qui représente environ 5 134 nouveaux cas par an.
- En terme histologique, 90% de ces cancers épithéliaux sont de haut grade, soit un total de 4 621 patientes.
- 87% des cancers épithéliaux de haut grade (soit 4 020 patientes) sont diagnostiqués à un stade avancé (stade FIGO III ou IV).
- La quasi-totalité (98%) de ces patientes reçoit une chimiothérapie à base de platine en première ligne soit 3 940 patientes.
- Le taux de réponse (complète ou partielle) à une 1ère ligne de chimiothérapie à base de platine a été estimée à 70%, soit 2 758 patientes.

La population-cible de RUBRACA peut donc être estimée à environ 2 760 patientes par an.

²¹ Institut national du cancer (INCa) – Panorama des cancers en France – Édition 2023. Disponible sur : Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B (e-cancer.fr)

La population cible est estimée à 2 760 patientes.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite réévaluer RUBRACA (rucaparib) en monothérapie dans le traitement d'entretien du cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade (stades III et IV de la classification FIGO), avancé, qui sont en réponse (complète ou partielle) après la fin d'une chimiothérapie à base de platine en première ligne, à la lumière des résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude ATHENA-MONO (résultats attendus courant 2026), dès qu'ils seront disponibles, afin d'examiner l'existence d'un bénéfice en survie globale.

La Commission procédera à cette réévaluation dans un délai maximal de 3 ans.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.