

Décision n° 2022.0111/DC/SEM du 31 mars 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LYNPARZA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 31 mars 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour la spécialité LYNPARZA reçue le 10 novembre 2021 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée les 19 et 22 novembre 2021, puis le 6 décembre au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 17 décembre 2021 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 17 décembre 2021 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 9 février 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 24 février 2022 ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 9 mars 2022 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 10 mars 2022 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 22 mars 2022 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 23 mars 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LYNPARZA, dans l'indication « pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ».

Le laboratoire ASTRAZENECA a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication suivante :

« en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante »

étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, non rare et invalidante. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018. Il s'agit d'une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liés notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ces atteintes sont corroborées par une association de patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue par l'ANSM dans la mesure où la capécitabine, comparateur cliniquement pertinent de LYNPARZA (olaparib) en cas de cancer du sein triple-négatif, n'est pas prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication et présente une toxicité significative.
- Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par LYNPARZA ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant (au regard du comparateur cliniquement pertinent) car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité du traitement du cancer du sein précoce à haut risque de récurrence HER2- avec mutation germinale BRCA1/2 et après une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (démonstration de supériorité dans l'étude de phase III OlympiA du traitement adjuvant par olaparib par rapport au placebo, en termes de survie sans maladie invasive à 3 ans et de survie globale). Le profil de tolérance du produit est par ailleurs connu et le plan de développement adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

LYNPARZA (olaparib) 100 mg, Comprimés pelliculés

LYNPARZA (olaparib) 150 mg, Comprimés pelliculés

du laboratoire ASTRAZENECA

dans l'indication « en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La secrétaire générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 31 mars 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****olaparib****LYNPARZA 100 mg et 150 mg,****Comprimés pelliculés****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication ne disposant pas d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 23 mars 2022**

- Cancer du sein
- Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	7
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	7
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	11
6.	Recommandation de la Commission	12
7.	Informations administratives et réglementaires	13
8.	Annexes	13

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM de LYNPARZA (olaparib) 100 mg et 150 mg, comprimés pelliculés dans l'indication « pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament LYNPARZA (olaparib) ne bénéficie pas d'une autorisation de mise sur le marché en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce. Une demande d'autorisation de mise sur le marché a été déposée auprès des autorités compétentes.

L'ANSM a rendu un avis favorable le 21/03/2022 sur la présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante :

« **en monothérapie ou en association à une hormonothérapie** pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). »

Pour rappel, l'olaparib est un inhibiteur de l'enzyme PARP (poly-ADP ribose polymérase) qui a fait l'objet d'évaluations par la Commission de la transparence dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en 2015 (après une deuxième ligne de traitement) et en 2019 (dès la première ligne) ainsi que dans le cancer du sein en 2019, dans le cancer du pancréas en 2020 et dans le cancer du pancréas en 2021.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Lynparza est indiqué pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. »

Indications pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient fortement présumées : « **en monothérapie ou en association à une hormonothérapie** pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). »

➔ Autres indications ayant l'AMM non concernées par la demande d'autorisation d'accès précoce

« LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la **prostate** métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du **pancréas** métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de **l'ovaire**, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

LYNPARZA est indiqué en 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.

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du **sein** localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. »

LYNPARZA 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 homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique (voir rubrique 5. 1 du RCP) ».

3. Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de LYNPARZA est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose.

Les patients peuvent poursuivre le traitement pendant 1 an au total ou jusqu'à récurrence radiologique de la maladie ou toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier. Les patients atteints d'un cancer du sein aux récepteurs hormonaux-positifs doivent poursuivre le traitement concomitant par hormonothérapie selon les recommandations locales.

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de LYNPARZA (olaparib) dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018¹, le cancer du sein représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus². Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018¹.

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique. Cette prédisposition est liée le plus souvent à la présence d'une mutation des gènes BRCA1/2. Les femmes atteintes d'un cancer du sein avec mutation des gènes BRCA présentent un risque plus élevé de développer le cancer à un âge précoce et un risque plus élevé de développer un second cancer sur le sein controlatéral³. Approximativement 60% des cancers du sein avec mutation BRCA1 sont des cancers triple négatifs (20% en cas de mutation BRCA2). Les cancers avec mutation BRCA2 sont plus susceptibles d'être hormonodépendants (RH+)^{4,5}.

Il s'agit d'une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle liés notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ces atteintes sont corroborées par une association de patients.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

L'objectif recherché dans la prise en charge du cancer du sein au stade précoce est la guérison de la maladie (soit l'absence de récurrences).

Jusqu'à présent, en l'absence de traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein BRCA muté, le cancer du sein HER2- est pris en charge indépendamment du statut des gènes BRCA. Ainsi, jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs de PARP, la stratégie thérapeutique du cancer du sein HER2- au stade précoce s'appliquait aux cancers avec ou sans mutation BRCA.

Elle comprend généralement une intervention chirurgicale complétée par une chimiothérapie qui peut précéder l'intervention (chimiothérapie néoadjuvante) ou intervenir après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante). En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice retirant uniquement la tumeur est préférée à la mastectomie totale.

Un traitement post-opératoire par radiothérapie pourra être préconisé, en particulier après une chirurgie conservatrice.

¹ Defossez G 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.

² Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.

³ INCa. Recommandations et référentiels - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Avril 2017

⁴ Atchley DP et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4282–4288.

⁵ Mavaddat, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 ; 21 : 134-47.

Un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré. La chimiothérapie adjuvante est ajoutée après la chirurgie lorsque certains facteurs de risque le justifient. La mise en place d'une chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante dépendra notamment du grade de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire, de la sensibilité prédite de la tumeur à la chimiothérapie et de la toxicité associée, de l'âge du patient, de ses comorbidités et de ses préférences. Il s'agit généralement d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes.

- Pour les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif, une chimiothérapie (néo)adjuvante est systématiquement indiquée, à l'exception de sous-types histologiques spéciaux ou un stade tumoral très précoce (T1 N0)⁶. En cas de maladie résiduelle invasive après chimiothérapie néoadjuvante optimale pour un cancer du sein triple négatif, un traitement adjuvant par capécitabine sera proposé⁷.

- Pour les patients atteints d'un cancer du sein hormonodépendant/HER2-, une hormonothérapie adjuvante sera instaurée. La mise en place d'une chimiothérapie (néo)adjuvante pourra être discutée et dépendra notamment des facteurs de risque de la patiente. D'après la HAS⁸, il existe cinq critères de mauvais pronostic retenus pour le cancer du sein précoce chez les patientes à tumeur RH+/HER2-, et qui sont associés à un risque de rechute plus élevé :

- l'envahissement ganglionnaire (pN1) ;
- l'âge jeune de la patiente (< 35/40 ans) ;
- la taille de la tumeur pT2 (T >2-3 cm) ;
- la présence d'embolies lymphovasculaires ;
- le grade 3 histopronostique.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Pour rappel, en l'absence de traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein BRCA muté, le cancer du sein HER2- est pris en charge indépendamment du statut des gènes BRCA.

Les comparateurs cliniquement pertinents de LYNPARZA (olaparib) dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en monothérapie ou en association à une hormonothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque HER2- et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

4.2.2.1 Chez les patients RH+/HER2-, préalablement traités par chimiothérapie adjuvante et/ou néoadjuvante et à haut risque de récurrence

Il n'existe actuellement aucun traitement recommandé, autorisé en Europe et/ou utilisé en pratique clinique en France en ajout de l'hormonothérapie chez les patients éligibles. La prise en charge repose sur le maintien de l'hormonothérapie seule, indépendamment du statut avec ou sans mutation des gènes BRCA.

⁶ Cardoso, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2019, 30 : 1194-1220

⁷ 19èmes Recommandations pour la Pratique Clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice - St Paul de Vence. 2021

⁸ HAS, Utilité Clinique Des Signatures Génomiques Dans Le Cancer Du Sein de Stade Précoce, RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE. 2019. Disponible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/rapport_signatures_genomiques.pdf

4.2.2.2 Chez les patients triple négatifs (RH-/HER2-) préalablement traités par chimiothérapie adjuvante et/ou néoadjuvante et à haut risque de récurrence

Aucun traitement ne dispose d'une AMM dans cette indication.

Un traitement adjuvant par capécitabine (XELODA) peut être proposé hors-AMM et est recommandé pour le traitement des cancers triple négatifs à haut risque de récurrence n'ayant pas atteint de réponse complète après une chimiothérapie néoadjuvante⁶.

4.2.2.3 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

➔ Conclusion

Il existe un comparateur cliniquement pertinent à LYNPARZA (olaparib), la capécitabine (utilisée hors-AMM) dans une sous-partie de l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées, à savoir uniquement en cas de cancer du sein triple-négatif.

4.2.3 Traitements appropriés

La capécitabine est un comparateur cliniquement pertinent de LYNPARZA (olaparib) dans une sous-partie de l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées, à savoir uniquement en cas de cancer du sein triple-négatif. Elle n'a cependant pas d'AMM, n'est pas prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication et présente une toxicité significative. Elle n'est donc pas retenue comme traitement approprié.

➔ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

L'ANSM a considéré dans son avis du 21/03/2022 que l'efficacité et la sécurité de LYNPARZA (olaparib) sont fortement présumées dans l'indication suivante : en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

LYNPARZA (olaparib) représente une nouvelle option de traitement du cancer du sein précoce à haut risque HER2 négatif avec mutation des gènes BRCA1/2, qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité (cf 4.5.2 Données disponibles) dans la prise en charge des patients qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

4.5.2 Données disponibles

L'évaluation de l'efficacité de l'olaparib (LYNPARZA) dans le traitement du cancer du sein précoce HER2- BRCA1/2 muté à haut risque de récurrence repose principalement sur les résultats d'une étude de phase III, contrôlée, randomisée en double aveugle (**étude OlympiA**). Cette étude avait pour objectif de démontrer la supériorité d'un traitement adjuvant par olaparib par rapport au placebo après un traitement local définitif et une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

Seuls les patients atteints d'une mutation germinale des gènes BRCA1/2 ont été inclus dans cette étude. Les patients devaient avoir terminé au moins 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base d'anthracycline, de taxane ou les deux. Une chimiothérapie antérieure à base de platine pour un cancer précédent ou en traitement adjuvant ou néoadjuvant pour le cancer du sein était autorisée. Les traitements concomitants aux traitements de l'étude comprenaient de l'hormonothérapie pour les patients ayant un cancer RH+.

Le critère de jugement principal était la survie sans maladie invasive (SSMI) et les critères secondaires hiérarchisés étaient la survie sans maladie à distance (DDFS) et la survie globale (SG). La qualité de vie, évaluée à l'aide des questionnaires FACIT-Fatigue et EORTC QLQ-C30 était un critère exploratoire.

Il est à noter que l'étude OlympiA a débuté en 2014, avant la publication des résultats démontrant l'efficacité de la capécitabine pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif présentant une maladie résiduelle après chimiothérapie néoadjuvante⁹ (cf.4.2.2. Comparateurs cliniquement pertinents), ce qui explique l'absence de comparaison olaparib/capécitabine pour le sous-groupe de patients triple-négatifs.

Une synthèse de données cliniques additionnelles chez des patients présentant une mutation somatique des gènes BRCA1/2 (sBRCA1/2m) a également été présentée dans le dossier du laboratoire (études TBCRC 048¹⁰ et VIOLETTE non publiée). Ces données ne seront pas présentées car concernent des patients à un stade avancé de la maladie et que la revendication du laboratoire a été formulée uniquement pour les mutations germinales.

4.5.2.1 Efficacité

Les patients ont été randomisés selon un ratio 1/1 afin de recevoir soit l'olaparib 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour (n = 921) pendant 12 mois soit le placebo (n = 915). La randomisation a été stratifiée selon 3 facteurs :

- le statut des récepteurs hormonaux : RH+/HER2- versus cancer triple négatif
- la chimiothérapie antérieure : néoadjuvante versus adjuvante
- l'utilisation d'un traitement antérieur à base de platine pour le cancer du sein : oui versus non.

⁹ Masuda et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med 2017; 376:2147-2159

¹⁰ Tung et al. TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. J Clin Oncol. 2020;38(36):4274-4282

Résultats :

Les résultats disponibles sont ceux de l'analyse principale du 27 mars 2020 correspondant à la première analyse intermédiaire de la survie globale ainsi que ceux de la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale du 12 juillet 2021.

Sur les 1836 patients randomisés dans l'étude (population ITT), la majorité étaient des femmes (97,7 %) avec un âge médian de 42 ans (intervalle de 22 à 78) et un indice de performance ECOG 0 (88,7 %). Au total, 82,2 % des patients étaient atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) et une minorité de patients (17,7 %) étaient hormonosensibles RH+/HER2-. La majorité (57,1 %) des patients inclus dans OlympiA étaient de stade AJCC (American Joint Commission on Cancer) IIA à IIB.

La quasi-totalité des patients RH+/HER2- ont reçu une hormonothérapie adaptée (89,5 %), principalement à base d'inhibiteurs de l'aromatase.

Dans la population ITT, selon l'analyse principale du 27 mars 2020 et après un suivi médian d'environ 2,5 ans, le traitement adjuvant par olaparib

- a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans maladie invasive (critère de jugement principal ; SSMI) : 106/921 (11,5 %) patients ont présenté des événements de SSMI dans le groupe olaparib¹¹ versus 178/915 (19,5 %) patients dans le groupe placebo¹², HR=0,58 ; IC 99,5 % [0,41 - 0,82] ; p=0,0000073. La survie sans maladie invasive à 3 ans a ainsi été estimée à 85,9 % ; IC 95 % [82,8 - 88,4] dans le groupe olaparib versus 77,1 % ; IC 95 % [73,7 - 80,1] dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 8,8 points, considérée comme cliniquement pertinente
- a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans maladie à distance (1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé ; DDFS) : 89/921 (10 %) patients ont présenté des événements de DDFS dans le groupe olaparib versus 152/915 (17 %) patients dans le groupe placebo ; HR= 0,57 ; IC 99,5 % [0,39 - 0,83] ; p=0,0000257. La survie sans maladie à distance à 3 ans a ainsi été estimée à 87,5 % ; IC 95 % [84,6 – 89,9] dans le groupe olaparib versus 80,4 % ; IC 95 % [77,2 - 83,3] dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 7,1 points, considérée comme cliniquement pertinente
- à cette date, les données de survie globale étaient immatures.

Dans la population ITT, selon la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale du 12 juillet 2021 et après un suivi médian d'environ 3,5 ans, le traitement adjuvant par olaparib a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie globale (2^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé) : 75/921 (8,1 %) patients étaient décédés dans le groupe olaparib versus 109/915 (11,9 %) patients dans le groupe placebo, HR=0,68 ; IC 98,5 % [0,47 - 0,97] ; p=0,009, soit une différence absolue de 3,8 points.

Pour rappel, les données de qualité de vie étaient exploratoires.

4.5.2.2 Tolérance

Les analyses de tolérance ont été réalisées sur les 1 815 patients de l'études ayant reçu au moins une dose de traitement, ce qui est conforme à la durée de traitement recommandée (cf. 3. Posologie). La durée médiane d'exposition au traitement de l'étude a été d'environ 12 mois dans les deux groupes de traitement. Les données présentées sont celle de la dernière analyse intermédiaire du 12 juillet 2021 avec à cette date, une médiane de suivi a été de 3,5 ans dans le groupe olaparib et de 3,6 ans dans le groupe placebo.

¹¹ Détail des événements de SSMI dans le groupe olaparib (total de 12%) : récurrence à distance 8 %, récurrence locorégionale 1,4 %, cancer du sein invasif contralatéral 0,9 %, seconde tumeur primitive autre que le sein 1,2 %, décès 0,2 %

¹² Détail des événements de SSMI dans le groupe placebo (total de 20%) : récurrence à distance 13 %, récurrence locorégionale 2,7 %, cancer du sein invasif contralatéral 1,3 %, seconde tumeur primitive autre que le sein 2,3 %, décès 0 %

Un total de 10,6 % des patients du groupe olaparib versus 4,6 % des patients du groupe placebo ont présenté un événement indésirable (EI) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. Les plus fréquents ont été les nausées (2,1 % versus 0,3 %), l'anémie (1,8 % versus 0 %), la fatigue (1,5 % versus 0,4 %) et la diminution du nombre de neutrophiles (1,0 % versus 0,1 %).

Les EI les plus fréquents (≥ 20 % des patients) reportés dans le groupe olaparib ont été les nausées (56,9 % versus 23,5 %), la fatigue (40,1 % versus 27,2 %), l'anémie (23,6 % versus 3,9 %) et les vomissements (22,6 % versus 8,2 %).

S'agissant des EI de grades ≥ 3 , ils ont été rapportés chez 24,5 % des patients du groupe olaparib versus 11,3 % des patients du groupe placebo. L'anémie (8,7% versus 0,3%) et la diminution des neutrophiles (4,9 % versus 0,8%) ont été les EI de grades ≥ 3 les plus rapportés.

Les décès ayant pour cause un EI ont concernés 1 (1,3 %) patient du groupe olaparib et 4 (3,8 %) patients du groupe placebo. L'EI en cause pour le décès dans le groupe olaparib a été un arrêt cardiaque.

Les syndromes myélodysplasiques ou leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un risque important identifié du Plan de Gestion des Risques de LYNPARZA (version 21) et ont concernés 2 patients (0,2 %) du groupe olaparib (1 patient décédé des suites d'une LAM et 1 patient ayant une leucémie aiguë myéloïde non résolue) versus 3 patients du groupe placebo (1 patient décédé des suites d'une leucémie, 1 patient décédé des suites d'une LAM et 1 patient ayant une LAM non résolue) au cours de l'étude et du suivi supplémentaire. Concernant la survenue de nouvelles tumeurs malignes primitives (risque important potentiel du Plan de Gestion des Risques), 20 patients (2,2 %) ont été concernés dans le groupe olaparib versus 35 patients (3,9 %) dans le groupe placebo. Enfin, 9 patients (1,0 %) ont présenté une pneumopathie (risque important potentiel du Plan de Gestion des Risques) dans le groupe olaparib et 11 patients (1,2 %) dans le groupe placebo.

4.5.3 Plan de développement

Dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées, aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement.

4.5.4 Conclusion

Dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité étaient présumées, compte tenu :

- de la nouvelle modalité de prise en charge constituée par l'olaparib;
- de la démonstration de supériorité dans l'étude de phase III OlympiA du traitement adjuvant par olaparib par rapport au placebo, en termes de survie sans maladie invasive (survie sans maladie invasive à 3 ans estimée à 85,9 % dans le groupe olaparib versus 77,1 % dans le groupe placebo, HR=0,58 ; IC_{99,5%} [0,41 - 0,82] ; $p < 0,0001$), de survie sans maladie à distance (survie sans maladie à distance à 3 ans estimée à 87,5 % dans le groupe olaparib versus 80,4 % dans le groupe placebo ; HR= 0,57 ; IC_{99,5%} [0,39 - 0,83] ; $p < 0,0001$) et de survie globale (8,1 % de patients décédés dans le groupe olaparib versus 11,9 % dans le groupe placebo, HR=0,68 ; IC_{98,5%} [0,47 - 0,97] ; $p=0,009$ après un suivi médian d'environ 3,5 ans);
- du profil de tolérance connu de l'olaparib et conforme avec ce qui a été précédemment décrit dans d'autres études cliniques ;
- du plan de développement adapté ;

et malgré :

- le risque important potentiel de nouvelle tumeur maligne primitive et le risque important identifié et connu de syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM) qui sont graves et d'importance particulière dans ce contexte de traitement au

stade précoce de la maladie. La commission souhaite attirer l'attention sur la nécessité d'un suivi rapproché à long terme des patients en particulier sur le plan hématologique considérant le recul limité dans l'étude OlympiA. Elle souligne l'importance d'explorer des éventuelles cytopénies inexplicables survenant en cours ou après traitement par des examens hématologiques appropriés tels qu'un myélogramme et une analyse cytogénétique de la moelle afin de ne pas méconnaître un éventuel diagnostic de SMD ou de LAM (cf. 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi du RCP) ;

- le gain absolu en termes de survie globale considéré faible (3,8 points de pourcentage de différence absolue en proportion de patients décédés après un suivi médian d'environ 3,5 ans) ;

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☒ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, LYNPARZA (olaparib) est susceptible d'être innovant dans l'indication pour laquelle l'ANSM a considéré que l'efficacité et la sécurité était présumée

5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ L'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave, non rare et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication retenue par l'ANSM dans la mesure où la capécitabine, comparateur cliniquement pertinent de LYNPARZA (olaparib) en cas de cancer du sein triple-négatif n'est pas prise en charge par la solidarité nationale dans cette indication.
- ➔ Dans la mesure où la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par LYNPARZA (olaparib) ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant (au regard du comparateur cliniquement pertinent) car il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité du traitement du cancer du sein précoce à haut risque de récurrence HER2- avec mutation germinale BRCA1/2 et après une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (démonstration de supériorité dans l'étude de phase III OlympiA du traitement adjuvant par olaparib par rapport au placebo, en termes de survie sans maladie invasive à 3 ans (85,9 % dans le groupe olaparib versus 77,1 % dans le groupe placebo) et de survie globale (8,1 % de patients décédés dans le groupe olaparib versus 11,9 % dans le groupe placebo, HR=0,68

; IC_{98,5%} [0,47 - 0,97] ; p=0,009 après un suivi médian d'environ 3,5 ans). Le profil de tolérance du produit est par ailleurs connu et le plan de développement adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LYNPARZA (olaparib) dans l'indication « en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 17/12/2022 Date de l'avis de l'ANSM : 21/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 23/03/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Patients en réseau)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	LYNPARZA (olaparib) 100 mg, comprimé pelliculé B/112 comprimés (CIP : 34009 301 441 9 0) LYNPARZA (olaparib) 150 mg, comprimé pelliculé B/112 comprimés (CIP : 34009 301 442 1 3)
Demandeur	ASTRAZENECA
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX46 olaparib

8. Annexes

- ➔ avis de l'ANSM
- ➔ PUT-RD

LYNPARZA 100 mg et 150 mg,, 23 mars 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr