

## **Décision n°2023.0130/DC/SEM du 30 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité LYNPARZA**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 30 mars 2023 ;

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 décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0111 du 31 mars 2022 ;  
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité LYNPARZA le 02/08/2022 ;  
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA reçue le 23 décembre 2022 ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 4 janvier 2023 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 4 janvier 2023 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le au demandeur ;  
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 25 janvier 2023 au demandeur ;  
Vu les informations complémentaires reçues le 26 janvier 2023 ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 31 mars 2022 à la spécialité LYNPARZA 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

### Article 2

La directrice 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 30 mars 2023.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
Pr Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

olaparib

**LYNPARZA 100 mg, 150 mg**

**Comprimés pelliculés**

**Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce**

**Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023**

- ➔ Cancer du sein
- ➔ Adulte
- ➔ Secteur : hôpital

# Sommaire

---

|            |                                                                                                 |          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>1.</b>  | <b>Contexte</b>                                                                                 | <b>3</b> |
| <b>2.</b>  | <b>Environnement médical</b>                                                                    | <b>4</b> |
| <b>3.</b>  | <b>Synthèse des nouvelles données</b>                                                           | <b>4</b> |
| <b>3.1</b> | Nouvelles données cliniques                                                                     | 4        |
| <b>3.2</b> | Données d'utilisation (notamment PUT-RD)                                                        | 5        |
| <b>4.</b>  | <b>Discussion</b>                                                                               | <b>7</b> |
| <b>5.</b>  | <b>Conclusions de la Commission de la Transparence</b>                                          | <b>7</b> |
| <b>5.1</b> | Maladie grave, rare ou invalidante                                                              | 7        |
| <b>5.2</b> | Absence de traitement approprié                                                                 | 7        |
| <b>5.3</b> | Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement                                        | 7        |
| <b>5.4</b> | Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 7        |
| <b>6.</b>  | <b>Annexes</b>                                                                                  | <b>8</b> |

# 1. Contexte

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre procédural de l'avis</b>                  | <b>Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>DCI</b><br><b>Présentations concernées*</b>     | <p>olaparib</p> <p>LYNPARZA (olaparib) 100 mg, comprimé pelliculé<br/>plaquette (Alu/Alu) – B/112 comprimés (2x56) (emballage multiple)<br/>(CIP : 34009 301 441 9 0)</p> <p>LYNPARZA (olaparib) 150 mg, comprimé pelliculé<br/>plaquette (Alu/Alu) – B/112 comprimés (2x56) (emballage multiple)<br/>(CIP : 34009 301 442 1 3)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Laboratoire</b>                                 | AstraZeneca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Indication(s) concernées par l'évaluation</b>   | <p>– Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS le 31/03/2022 dans l'indication: « <b>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</b> » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique<br/><a href="#">Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de LYNPARZA (olaparib) en date du 31/03/2022</a></p> <p>Cette autorisation a été modifiée en autorisation d'accès précoce post-AMM par la HAS en date du 24 octobre 2022 dans la même indication, dans le cadre d'une continuité de prise en charge suite à l'obtention de l'AMM.</p> <p>Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur.</p> |
| <b>AMM</b>                                         | <p>Le médicament LYNPARZA (olaparib) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 02 août 2022.</p> <p>L'évaluation de LYNPARZA (olaparib) est en cours dans le cadre de sa demande d'inscription dans une indication superposable à l'Accès précoce pré-AMM.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> | <p>Liste I</p> <p>Médicament à prescription hospitalière (PH)</p> <p>Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b>         | <p>« <i>Sélection des patients</i></p> <p>[...] Avant d'initier un traitement par Lynparza pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif, les patients doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation germinale délétère ou suspectée délétère des gènes BRCA1/2, en utilisant une méthode de test validée.</p> <p>[...]</p> <p>La dose recommandée de Lynparza en monothérapie ou en association [...]</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cadre procédural de l'avis</b>           | <b>Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                             | ou à de l'hormonothérapie 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.<br>[...]<br>Il est recommandé que les patients soient traités pendant 1 an au total, ou jusqu'à récurrence de la maladie, ou toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier. [...] » (cf. RCP) |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>         | Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases (PARP).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Mécanisme d'action</b>                   | Le principe actif de Lynparza, l'olaparib, bloque l'action des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases humaine (PARP).                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Informations au niveau international</b> | LYNPARZA (olaparib) a l'AMM aux USA dans cette indication.<br>En Europe, des demandes de prise en charge sont prévues.                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Autres indications de l'AMM</b>          | Pour rappel, LYNPARZA (olaparib) est également indiqué dans le cancer de l'ovaire, le cancer du sein avancé ou métastatique, l'adénocarcinome du pancréas et du cancer de la prostate. (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)                                                                                                                                                                                    |
| <b>Evaluation par la Commission</b>         | Calendrier d'évaluation :<br>– Date de l'avis : 22 février 2023.<br>Contributions de parties prenantes : Non<br>Expertise externe : Non                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**\*Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier.**

## 2. Environnement médical

Récemment l'arsenal thérapeutique a été enrichi par l'introduction de KEYTRUDA (pembrolizumab) en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence. Ce qui englobe un sous-groupe de patients de l'indication de LYNPARZA (olaparib) éligibles à ce traitement (avis de la commission de transparence du 16/12/2022 : AMSR IV, SMR important).<sup>1</sup>

Il est à noter qu'une autorisation d'accès précoce post-AMM avait précédemment été octroyée à KEYTRUDA (pembrolizumab) dans cette indication<sup>2</sup>.

## 3. Synthèse des nouvelles données

### 3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

<sup>1</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 14/12/2022

<sup>2</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 17/03/2022

## 3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 31/03/2022 au 30/11/2022.

|                                                                                                                         |                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rappel de la population cible évaluée par la Commission</b>                                                          | 1570 patients                                                                                                             |
| <b>Nombre de patients</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– la fiche de demande d'accès a été complétée</li></ul> | 135 patients                                                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"><li>– la fiche d'initiation a été complétée</li></ul>                                 | 49 patients                                                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>– au moins une fiche de suivi a été complétée</li></ul>                           | 33 patients                                                                                                               |
| <b>Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement</b>                                                              | La durée médiane de suivi des patients ayant une date de suivi renseignée (N= 34) était de 2,5 mois (min : 0,1 – max 6,3) |
| <b>Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse</b>                            | 3 fiches d'arrêt définitif de traitement                                                                                  |

A noter que, sur les 100 patients pour lesquelles l'inclusion a été accordée, seulement 49 ont eu une fiche complétée à l'instauration du traitement et 47 patients ont été considérés comme exposés (2 fiches d'initiation de traitement n'avaient pas de date d'initiation renseignée).

### Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient des informations concernant :

- les caractéristiques démographiques (âge, sexe) ;
- l'histoire de la maladie (ancienneté du diagnostic de cancer du sein, stade, type de cancer du sein, histologie, statut ECOG, informations sur la mutation des gènes BRCA1/2) ;
- les résultats de l'examen clinique et histopathologique avant initiation du traitement ;
- les traitements antérieurs (chimiothérapie [néo] adjuvante, chirurgie, radiothérapie, examen histopathologique) ;
- les antécédents médicaux et comorbidités.

Sur la période analysée de 8 mois, les caractéristiques des 100 patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été complétée étaient les suivantes :

- l'âge moyen était de 47,9 ans (de 24 à 78 ans) ;
- Environ deux tiers des patients étaient atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) (70,0%) et un tiers de patients étaient hormonosensibles RH+/HER2- (30,0 %) ;
- la majorité des patients avaient un indice de performance ECOG 0 (83,0 %) et un ECOG 1 pour 17,0%.
- le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 10,4 mois (de 1,4 à 20,8 mois).
- les patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante (29,0%) ou une chimiothérapie néoadjuvante (71,0%).
- les patients avaient une mutation du gène BRCA1 (52,0%), du gène BRCA2 (47,0%) ou une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 (1,0%).

Les prescripteurs étaient des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie conformément aux conditions de prescription de LYNPARZA (olaparib). Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des centres de lutte contre le cancer (CLCC) (33,8%) des centres privés (28,8%) et des CHU 22,5%).

### Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- la posologie et la durée prescrite du traitement.
- l'interruption/arrêt temporaire de traitement ou modification de posologie
- le motif de l'interruption et/ou modification de la dose

La posologie de LYNPARZA (olaparib) a été de 600 mg à l'initiation du traitement, soit la posologie préconisée dans l'AMM pour l'ensemble des patient (100%).

Parmi les 47 patients exposés au traitement sur la période analysée, 7 patients (14,9 % des patients exposés) ont eu un changement de traitement (interruption et/ou modification de dose) au cours du suivi.

Trois fiches d'arrêt définitif de traitement ont été renseignées dont 2 ont concerné des patients considérés comme exposés.

Ces arrêts définitifs de traitement ont eu lieu après la survenue d'effets indésirables :

- 1 cas d'asthénie
- 1 cas d'effet indésirable non spécifié
- 1 cas de diarrhée

### Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient :

- la récurrence de la maladie
- la qualité de vie (questionnaire EORTC QLQ-C30)

Parmi les 47 patients exposés au traitement sur la période considérée de 8 mois, les données d'efficacité et de qualité de vie disponibles sont difficilement interprétables compte tenu du nombre important de données manquantes dès les premiers mois de suivi (données manquantes variant de 40% à M1 à 96% à M6 pour l'efficacité). Un seul patient a été déclaré comme ayant eu une récurrence.

### Profil de tolérance

Au total, 37 cas comprenant 76 suspicions d'effets ou d'événements indésirables ou des situations particulières dans la population de tolérance ont été rapportées.

Les 37 cas comprennent 2 EI graves et 13 EI non graves, 20 événements indésirables (non reliés à olaparib 2 graves et 18 non graves) et 41 situations particulières.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié chez les patients traités dans le cadre de l'AAP.

Aucun cas d'évolution fatale ou mettant en jeu le pronostic vital n'a été rapporté.

D'après les données nationales de pharmacovigilance, les EI les plus fréquemment déclarés via le circuit CRPV ont été : l'asthénie, les nausées et les vomissements (respectivement 3 cas, 3 cas et 1 cas), l'anémie (2 cas) et la lymphopénie (1 cas).

Il est à noter que 3 EI non graves inattendus ont été détectés durant cette période : 1 EI non spécifié, 1 cas d'Arthralgie et 1 cas de constipation.

## 4. Discussion

Sans objet.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 31/03/2023).

### 5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.**

### 5.2 Absence de traitement approprié

Les données soumises pour la demande de renouvellement ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission sur ce critère.

**Il n'existe pas de traitement approprié dans l'entièreté de l'indication considérée.**

### 5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

- ➔ **La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.**

### 5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

**Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :**

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, en traitement adjuvant des patients adultes atteints pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2- à haut risque de récurrence, avec

mutation germinale du gène BRCA1/2 (mBRCA) et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante ;

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il comble un besoin médical insuffisamment couvert.

## Recommandations

**La Commission donne un avis favorable au renouvellement de 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.**

- ➔ La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.

## 6. Annexes

- ➔ Rapport de synthèse