
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [LYNPARZA - Olaparib]

Rapport n° 1 Période du 31 mars 2022 au 30 novembre 2022

1- Introduction

Le 31/03/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), après avis de l'Agence Nationale de Sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) concernant le rapport bénéfice/risque présumé, pour le médicament LYNPARZA (olaparib) 100 et 150 mg, comprimé pelliculé 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 présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. ».

En date du 02/08/2022, l'Agence Européenne du Médicament a octroyé à la spécialité LYNPARZA une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication de l'AAP. Suite à l'obtention de l'AMM au niveau européen, la HAS a décidé du maintien de l'AAP.

Le laboratoire AstraZeneca a soumis le 1er septembre 2022 un dossier de demande d'inscription de LYNPARZA (*olaparib*) sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans la même indication que la revendication d'accès précoce post-AMM.

2- Données recueillies

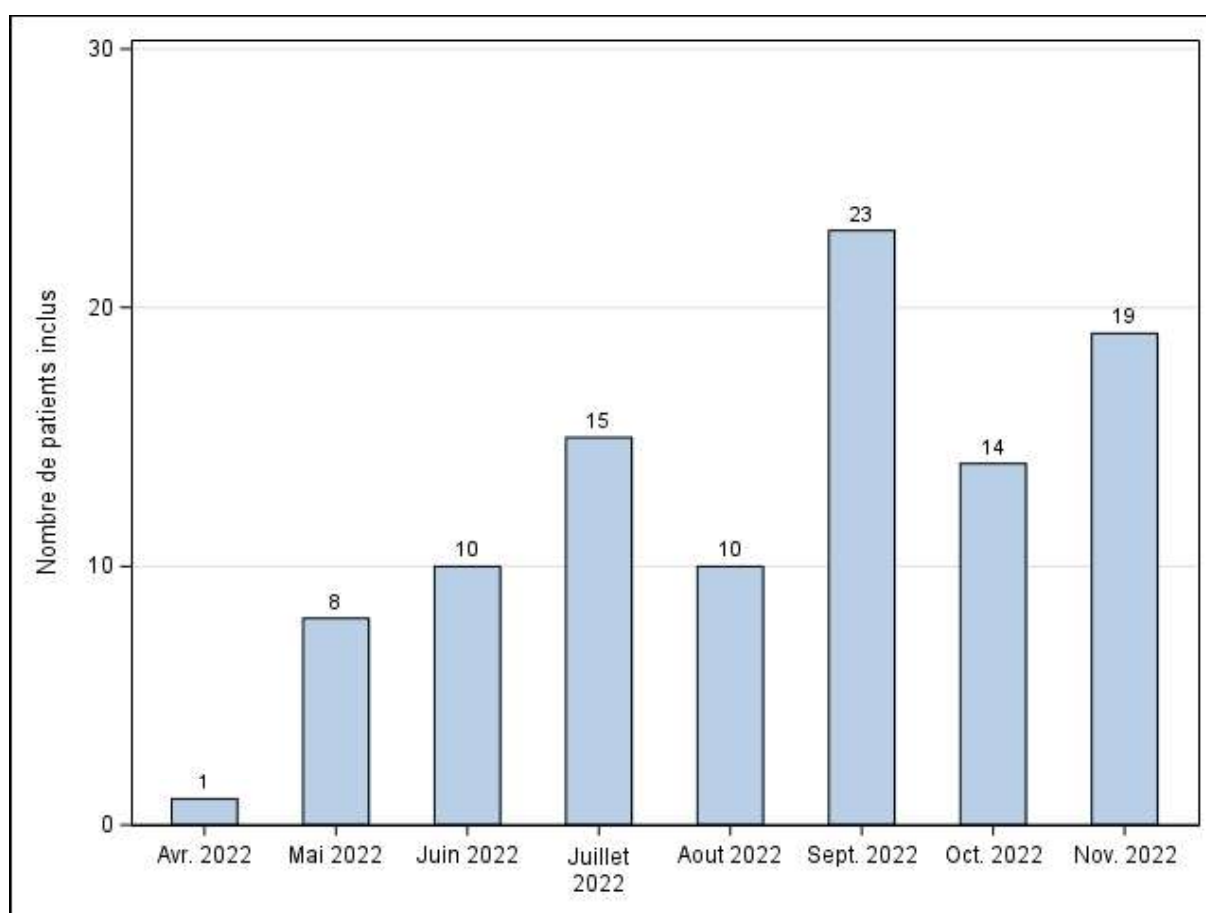
Le présent rapport est le premier de l'AAP. La période couverte par le rapport s'étend du 31 mars 2022 au 30 novembre 2022 et équivaut à la période cumulée dans la mesure où il s'agit du présent rapport.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période, 135 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 100 patients ont été inclus. Les inclusions mensuelles sont présentées dans la **Figure 1**.

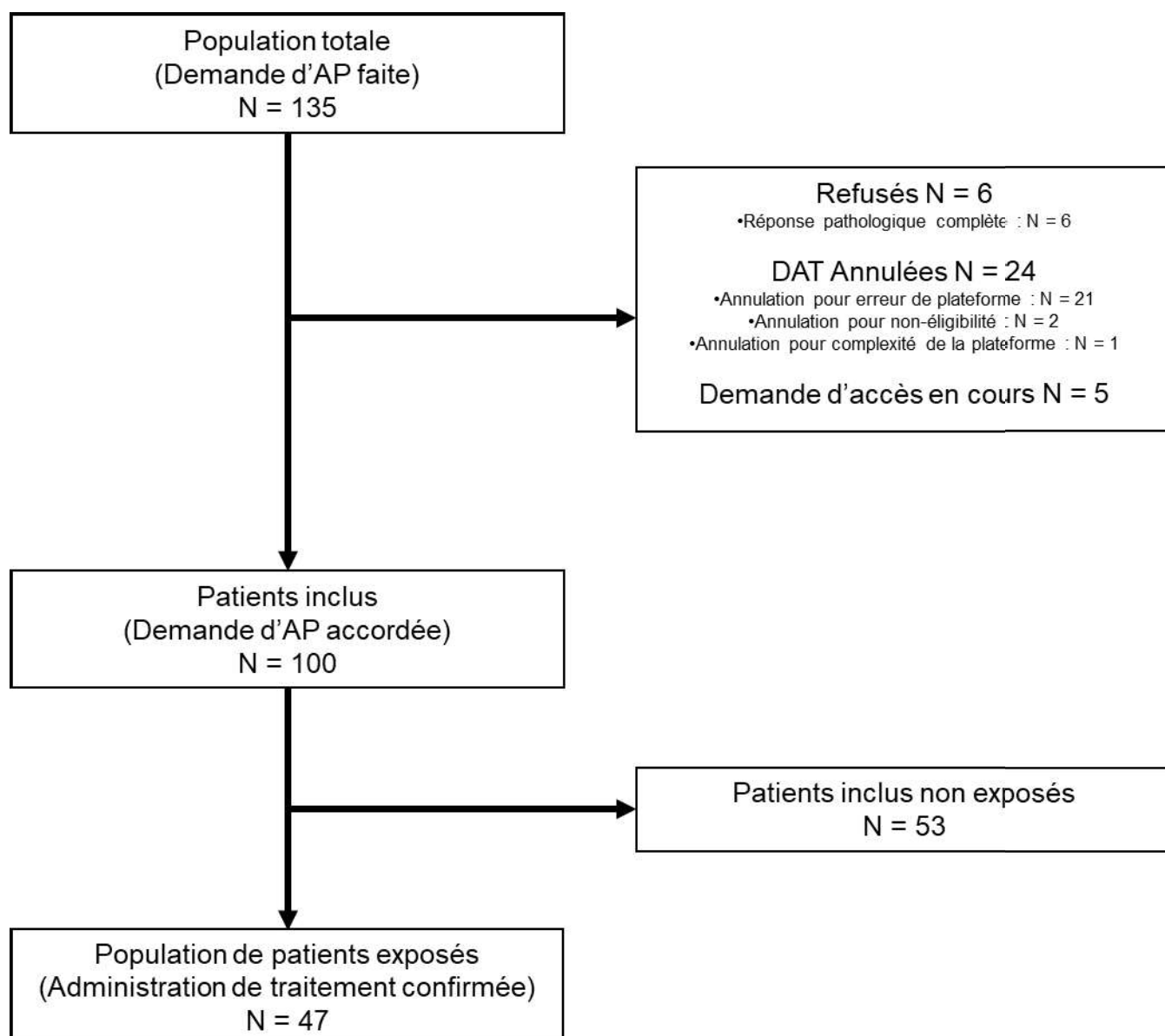
Figure 1 : Inclusions mensuelles des patients inclus depuis le début de l'AAP



Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 47 patients (patients exposés), soit 47,0 % des patients inclus. La durée médiane de suivi des patients exposés ayant une date de suivi renseignée (N= 34) était de 2,5 mois (min : 0,1 – max 6,3).

La répartition des patients est présentée dans la **Figure 2**.

Figure 2 : Disposition des patients (Période)



Caractéristiques générales des patients

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=100
Age (ans)	N	100
	Moyenne $\pm$ ET	47.9 $\pm$ 13.0
	Médiane	47.0
	Min. ; Max.	24 ; 78
	Manquant	0 (0.0%)
Sexe	Femme	100 (100%)
Poids	N	100
	Moyenne $\pm$ ET	69.8 $\pm$ 17.0
	Médiane	66.5
	Min. ; Max.	43 ; 120
	Manquant	0 (0.0%)

Caractéristiques de la maladie

Tableau 2 : Diagnostic initial du cancer du sein des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=100
Ancienneté du diagnostic initial (mois)	N	100
	Moyenne $\pm$ ET	10.4 $\pm$ 3.1
	Médiane	10.2
	Min. ; Max.	1.4 ; 20.8
	Manquant	0 (0.0%)
Stade actuel	IA	1 (1.0%)
	IIA	56 (56.0%)
	IIB	10 (10.0%)
	IIIA	25 (25.0%)
	IIIB	3 (3.0%)
	IIIC	5 (5.0%)
Type de cancer du sein	RH+/HER2-	30 (30.0%)
	TNBC	70 (70.0%)
Statut ECOG	0	83 (83.0%)
	1	17 (17.0%)
Mutation BRCA1/BRCA2	BRCA1	52 (52.0%)
	BRCA2	47 (47.0%)
	BRCA1 et BRCA2	1 (1.0%)

Tableau 3 : Traitements antérieurs des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=100
Chimiothérapie néoadjuvante N = 80 (80.0%)		
Ancienneté (mois)	N	37
	Moyenne ± ET	6.2 ± 2.4
	Médiane	5.5
	Min. ; Max.	2.3 ; 11.8
	Manquant	43 (53.8%)
Nombre de cycles en classe	< 6 cycles	1 (1.3%)
	≥ 6 cycles	76 (95.0%)
	Manquant	3 (3.8%)
Chirurgie N=100 (100.0%)		
Ancienneté (mois)	N	47
	Moyenne ± ET	5.9 ± 2.9
	Médiane	4.9
	Min. ; Max.	1.2 ; 10.9
	Manquant	53 (53.0%)
Chimiothérapie adjuvante N = 29 (29.0%)		
Ancienneté (mois)	N	16
	Moyenne ± ET	4.7 ± 2.8
	Médiane	6.0
	Min. ; Max.	0.4 ; 8.3
	Manquant	13 (44.8%)
Nombre de cycles de chimiothérapie adjuvante	N	28
	Moyenne ± ET	4.5 ± 1.7
	Médiane	4.0
	Min. ; Max.	3 ; 8
	Manquant	1 (3.4%)

Chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante		
	Néoadjuvante uniquement	71 (71.0%)
	Adjuvante uniquement	20 (20.0%)
	Néoadjuvante et Adjuvante	9 (9.0%)
Radiothérapie N = 84 (84.0%)		
Ancienneté (mois)	N	38
	Moyenne $\pm$ ET	1.9 $\pm$ 1.8
	Médiane	1.4
	Min. ; Max.	0.2 ; 7.8
	Manquant	46 (54.8%)
Nombre de cycles	N	77
	Moyenne $\pm$ ET	25.7 $\pm$ 4.7
	Médiane	25.0
	Min. ; Max.	13 ; 41
	Manquant	7 (8.3%)

Tableau 4 : Examen histopathologique à l'inclusion des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=100
Patients en situation néoadjuvante N = 80		
TNBC (N = 57)		
Réponse anatomo-pathologique complète	Oui	0 (0%)
	Non	57 (100%)
	Manquant	0 (0%)
RH+/HER2- (N = 23)		
Réponse anatomo-pathologique complète	Oui	0 (0%)
	Non	23 (100%)
	Manquant	0 (0%)
Patients en situation adjuvante N = 29		
TNBC (N = 20)		
Ganglions axillaires positifs (≥ pN1, quelle que soit la taille de la tumeur primitive)		7 (35.0%)
Ganglions axillaires négatifs (pN0) avec une tumeur primitive invasive mesurant > 2 cm (≥ pT2).		13 (65.0%)
RH+/HER2- (N = 7)		
≥ 4 ganglions lymphatiques positifs confirmés par l'anatomo-pathologie.		7 (100%)
Pour 2 patients, l'examen histopathologique n'était pas disponible.		

Tableau 5 : Antécédents médicaux / comorbidités des patients inclus

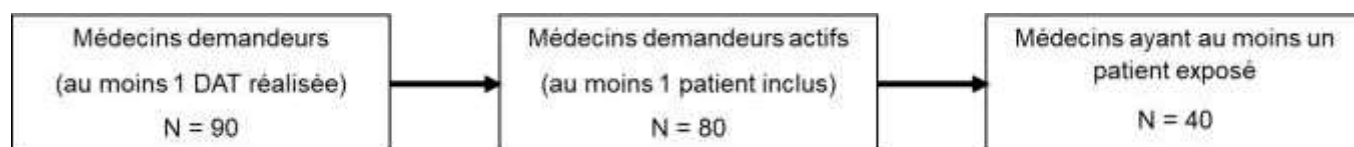
Antécédents médicaux / comorbidités	Période couverte par le rapport N=100
Maladie chronique	14 (14.0%)
Antécédent de cancer du sein de plus de 5 ans	3 (3.0%)
Antécédent de cancer du sein de moins de 5 ans	1 (1.0%)
Antécédent familial de cancer du sein	1 (1.0%)
Antécédent d'autres cancers de plus de 5 ans (hors sein)	1 (1.0%)
Antécédent d'autres cancers de moins de 5 ans (hors sein)	3 (3.0%)
Antécédent de chirurgie	1 (1.0%)
Patients avec comorbidités ou antécédents sans précisions	3 (3.0%)

Caractéristiques des prescripteurs

LYNPARZA (olaparib) été prescrit par des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie.

La **Figure 3** présente les différentes populations de médecins.

Figure 3 : Population de médecins (Période)



Parmi les 80 médecins actifs :

- 27 (33,8 %) exerçaient en centre de lutte contre le cancer (CLCC),
- 23 (28,8 %) exerçaient en centre privé,
- 18 (22,5 %) exerçaient en centres hospitaliers universitaires (CHU),
- 11 (13,8 %) exerçaient en centres hospitaliers généraux (CHG),
- 1 (1,3 %) exerçait dans un autre type d'établissement.

La répartition géographique des médecins actifs est présentée **Tableau 6**.

Tableau 6 : Répartition géographique de médecins actifs

Région	Total (N=80)
Hauts-de-France	14 (17.5%)
Île-de-France	10 (12.5%)
Auvergne-Rhône-Alpes	8 (10%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8 (10%)
Grand-Est	7 (8.8%)
Normandie	7 (8.8%)
Occitanie	7 (8.8%)
Pays de la Loire	7 (8.8%)
Nouvelle-Aquitaine	6 (7.5%)
Bretagne	2 (2.5%)
La Réunion	2 (2.5%)
Centre-Val de Loire	1 (1.3%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (1.3%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

Les conditions d'utilisation de LYNPARZA (olaparib) sont conformes aux conditions d'utilisation prévues dans le PUT-RD. En effet, la totalité des patients exposés ont initié leur traitement à la dose standard de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) 2 fois par jour soit 600 mg par jour et 7 patients (soit 14,9 % des patients exposés) ont présenté un changement de traitement (interruption et/ou modification de dose) au cours du suivi.

Concernant les changements de traitement :

- Pour un patient, une interruption et un changement de dose (250 mg deux fois par jour) ont été rapportés à M1 du fait d'un effet indésirable (nature de l'effet non rapporté dans la fiche de suivi),
- Pour un patient, une interruption a été rapportée à M2 du fait d'un effet indésirable (nature de l'effet non rapporté dans la fiche de suivi) ainsi qu'une interruption et un changement de dose (150 mg deux fois par jour) à M3 également du fait d'un effet indésirable (nature de l'effet non rapporté dans la fiche de suivi),
- Pour un patient, deux changements consécutifs de dose ont été rapportés : un à M2 (250 mg deux fois par jour) et un à M3 (200 mg deux fois par jour), chacun du fait d'un effet indésirable (nature de l'effet non rapporté dans la fiche de suivi),
- Pour un patient, une interruption et un changement de dose (200 mg deux fois par jour) ont été rapportés à M3 du fait d'une mauvaise observance,
- Pour un patient, une interruption a été rapportée à M2 du fait d'une mauvaise observance,
- Pour un patient, une interruption a été rapportée à M3 du fait d'un effet indésirable (nature de l'effet non rapporté dans la fiche de suivi),
- Pour un patient, une interruption a été rapportée à M6 du fait d'une infection dentaire (événement indésirable non relié au LYNPARZA).

Concernant les arrêts définitifs de traitement, des fiches d'arrêt ont été reçues pour 2 des 47 patients exposés (4,3 %).

- Un patient a arrêté son traitement pour effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (nature de l'effet non rapporté dans la fiche d'arrêt) et du fait du souhait du patient. A l'arrêt, ce patient était traité à dose standard soit 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour soit 600 mg par jour. Ce patient a été traité pendant 0,9 mois.
- Un patient a arrêté son traitement du fait de sa décision. A l'arrêt, ce patient était traité à dose réduite soit 200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois par jour soit 400 mg par. La réduction de dose est liée à un effet indésirable (diarrhées, asthénie). Ce patient a été traité pendant 2 mois.

c. Données d'efficacité

Du fait de la courte période de suivi médian (2,5 mois), d'un nombre de patients exposés très faible (47 patients) et du peu d'évènements :

- Un seul patient était en récurrence sur la période couverte par le rapport (récurrence locale à 5,5 mois),
- Deux patients ont arrêté définitivement leur traitement (un pour effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et pour souhait du patient et un pour souhait du patient),
- Absence de décès rapporté,

Les données collectées au cours de cette 1^{ère} période de l'AAP sont non matures et ne peuvent pas, à ce stade, être interprétées.

d. Données de qualité de vie

La qualité de vie est collectée dans le PUT-RD grâce à l'auto-questionnaire EORTC QLQ-C30 à l'inclusion, tous les mois pendant le 1^{er} trimestre puis tous les 3 mois jusqu'à la fin du traitement.

Cet auto-questionnaire permet d'évaluer 15 dimensions de qualité de vie scorées de 0 à 100 :

- 1 échelle de santé globale (un score élevé équivaut à une bonne qualité de vie),
- 5 échelles fonctionnelles : physique / cognitive / sociale / émotionnelle ou psychologique et limitations dans les activités quotidiennes (un score élevé équivaut à une bonne capacité fonctionnelle),
- 9 échelles symptomatiques (fatigue, nausée et vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation et diarrhée, problèmes financiers en lien avec la maladie) (un score élevé équivaut à une symptomatologie élevée).

Il est important de noter que :

- A la date du présent rapport, le taux de complétion des fiches décline entre l'initiation et le suivi à M6 (notamment car certains patients n'ont pas atteint la durée de suivi).
- Pour certains patients, malgré la complétion de l'auto-questionnaire, il n'a pas été possible de déterminer certaines dimensions de qualité de vie (items non ou mal complétés).
- Le nombre limité d'auto-questionnaire reçu est une limitation à l'interprétation de l'évolution des dimensions de qualité de vie.

A l'inclusion, le score QLQ-C30 était de 74.2 ($\pm$ 20.1) en moyenne à l'initiation pour la santé globale. Dans l'AAP, le score restait stable sur les deux premiers mois (67.1 $\pm$ 19.8 à M1 et 61.1 $\pm$ 26.4 à M2). A partir de M3, le nombre de données manquantes (74,5% à M3 et 95,7% à M6) ne permettait pas d'interprétation fiable de ces valeurs.

Pour la dimension fonctionnelle (physique / cognitive / sociale / émotionnelle ou psychologique et limitations dans les activités quotidiennes), le score QLQ-C30 était de 88.8 $\pm$ 12.2 en moyenne à l'initiation. Le score restait stable sur les deux premiers mois (82.4 $\pm$ 18.9 à M1 et

83.6 ± 17.3 à M2). De même que pour la santé globale, à partir de M3, le nombre de données manquantes (74,5% à M3 et 95,7% à M6) ne permettait pas d'interprétation fiable de ces valeurs.

L'ensemble des capacités fonctionnelles (physique / cognitive / sociale / émotionnelle ou psychologique et limitations dans les activités quotidiennes) était stable au cours du temps depuis l'inclusion jusqu'au mois 6. A l'exception de la limitation dans les activités quotidiennes et de la dimension physique pour lesquelles on observe une baisse temporaire de plus de 10 points à M3, aucune variation de plus de 10 points n'était observée pour les autres dimension. Les résultats à partir de M3 sont toutefois à interpréter avec prudence du fait du peu de données disponibles.

A l'initiation, en moyenne, les patients ont rapporté peu de symptômes à l'exception des insomnies qui restent stables au cours du suivi (41.1 ± 36.8 à M1, 41.9 ± 37.5 à M2, 42.4 ± 41.4 à M3). Le score de nausée et vomissement à l'inclusion (4.5 ± 8.7) était notamment faible et aux valeurs de référence moyennes (SD) correspondantes de la population de référence de l'EORTC, soit 3,7 (11,7)¹.

Les patients restent globalement peu symptomatiques à l'exception de la fatigue qui devient plus importante au cours du suivi (28.0 ± 23.9 à M1 puis 47.5 ± 31.2 à M2 et 49.5 ± 25.6 à M3).

¹ Scott et al 2008 Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, Bottomley A, de Graeff A, Groenvold M, et al. EORTC QLQ-C30 Reference Values. July 2008 [cited 2021 Jun 23]. Available from: https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/reference_values_manual2008.pdf.

Tableau 7 : Santé globale chez les patients exposés

	Période couverte par le rapport N=47
Initiation	
N	30
Moyenne $\pm$ ET	74.2 $\pm$ 20.1
Médiane	79.2
Min. ; Max.	33.3 ; 116.7
Manquant	17 (36.2%)
M1	
N	30
Moyenne $\pm$ ET	66.1 $\pm$ 25.2
Médiane	66.7
Min. ; Max.	16.7 ; 116.7
Manquant	17 (36.2%)
M2	
N	21
Moyenne $\pm$ ET	67.1 $\pm$ 19.8
Médiane	66.7
Min. ; Max.	33.3 ; 116.7
Manquant	26 (55.3%)
M3	
N	12
Moyenne $\pm$ ET	61.1 $\pm$ 26.4
Médiane	66.7
Min. ; Max.	16.7 ; 100
Manquant	35 (74.5%)
M6	
N	2
Moyenne $\pm$ ET	91.7 $\pm$ 11.8
Médiane	91.7
Min. ; Max.	83.3 ; 100
Manquant	45 (95.7%)

e. Données de pharmacovigilance recueillies

Au cours de la période allant du 31 mars 2022 au 30 novembre 2022, dans le cadre de l'AAP OLYMPIA, 37 cas comprenant 76 suspicions d'effets ou d'événements indésirables ou des situations particulières dans la population de tolérance ont été enregistrés dans la base de données internationale de Pharmacovigilance d'AstraZeneca.

Les 37 cas comprennent 15 suspicions d'effets indésirables (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.

Ces 37 cas concernaient 37 patients identifiés.

- Suspensions d'effets indésirables graves : n=2
 - Suspensions d'effets indésirables graves et attendus (n = 2) : Anémie (2)
 - Suspensions d'effets indésirables graves et inattendus (n = 0)

Aucun cas avec suspicion d'effet indésirable n'a eu une évolution fatale.

- Suspensions d'effets indésirables non graves : n=13
 - Suspensions d'effets indésirables non graves et attendus (n = 10)
 - Suspensions d'effets indésirables non graves et inattendus (n = 3)

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

3- Conclusion

Ce premier rapport couvre la période de l'AAP allant du 31 mars 2022 au 30 novembre 2022.

Sur la période couverte par ce rapport, au total, 135 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 100 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 47 patients (patients exposés).

Les patients inclus dans l'AAP avaient des caractéristiques globalement similaires aux patients randomisés dans l'étude pivot OlympiA (médiane d'âge correspondant à des patients jeunes, et majorité de cancer de type TNBC). L'AAP a également permis d'étudier une population plus large correspondant à la pratique en vie réelle, notamment chez les patientes plus âgées (21,0% des patients avaient plus de 60 ans).

Les traitements utilisés avant l'administration de Lynparza étaient conformes à la pratique clinique et aux recommandations en vigueur chez les patients à haut risque de récurrences (majorité de chimiothérapie néoadjuvante, toutes les patientes avaient subi une chirurgie).

Les conditions d'utilisation de LYNPARZA (olaparib) sont conformes aux conditions d'utilisation prévues dans le PUT-RD. En effet, la totalité des patients exposés ont initié leur traitement à la dose standard de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) 2 fois par jour soit 600 mg par jour, 7 patients soit 14,9 % des patients exposés ont présenté un changement de traitement (interruption et/ou modification de dose) au cours du suivi.

L'évaluation de l'efficacité de LYNPARZA basée sur les données issues de cette extraction était limitée du fait de la courte période de suivi médian (2,5 mois), d'un nombre de patients exposés très faible et du peu d'évènements :

- Un seul patient était en récurrence sur la période couverte par le rapport (récurrence locale à 5,5 mois),
- Au total, quatre patients ont arrêté définitivement leur traitement (un pour effet indésirable suspecté d'être lié au traitement et pour souhait du patient et un pour souhait du patient, et 2 patients pour cause inconnue),
- Absence de décès rapporté,

Bien qu'aucune conclusion ou comparaison aux résultats d'OlympiA ne puisse être apportée sur l'efficacité de LYNPARZA (olaparib) dans cette AAP, l'absence de décès et le très faible nombre d'évènements de récurrence sont cohérents avec les données de survies connues pour cette population (84% à 99% de survie à 5 ans en stade précoce selon l'atteinte ganglionnaire)².

Au total, 37 cas comprenant 76 suspicions d'effets ou d'évènements indésirables ou des situations particulières dans la population de tolérance ont été enregistrés dans la base de données internationale de Pharmacovigilance d'AstraZeneca. Les 37 cas comprennent 15 suspicions d'effets indésirables (2 EI graves et 13 EI non graves), 20 évènements 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.

Afin d'avoir un retour de fiches acceptables, AstraZeneca a mis en place des relances mensuelles et en flux tendu par email. Par ailleurs, les centres sont relancés par téléphone ou email lors de la réception d'un bon de commande.

Au 30 novembre 2022, le taux de retour des fiches d'initiation était de 47,0 % et celui des fiches de suivi variait entre 63,2 % à 100%. Afin de tenter d'améliorer ce taux de retour, de nouvelles relances seront réalisées sur la prochaine période.

² Cancer Facts & Figures 2012 | American Cancer Society. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2012.html>.