
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [LYNPARZA - Olaparib]

Rapport n°3 Période du 1^{er} septembre 2023 au 30 novembre 2023

1- Introduction

Le 31/03/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AP), 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'AP. Suite à l'obtention de l'AMM au niveau européen, la HAS a décidé du maintien de l'AP en post AMM.

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. L'avis de la commission de la transparence est paru le 18 janvier 2023.

L'accès précoce post-AMM a été renouvelé le 30 mars 2023 pour une durée de 12 mois. Dans le cadre de ce renouvellement, l'indication n'a pas évoluée.

2- Données recueillies

Le présent rapport est le troisième relatif à cet accès précoce préparé dans le cadre de la demande de renouvellement. La période couverte par le rapport s'étend du 1^{er} septembre 2023 au 30 novembre 2023. Ce rapport complémentaire de trois mois complète le précédent rapport de 9 mois qui a couvert la période du 1^{er} décembre 2022 au 31 août 2023.

La période cumulée correspond à la période entre le 31 mars 2022 et le 30 novembre 2023.

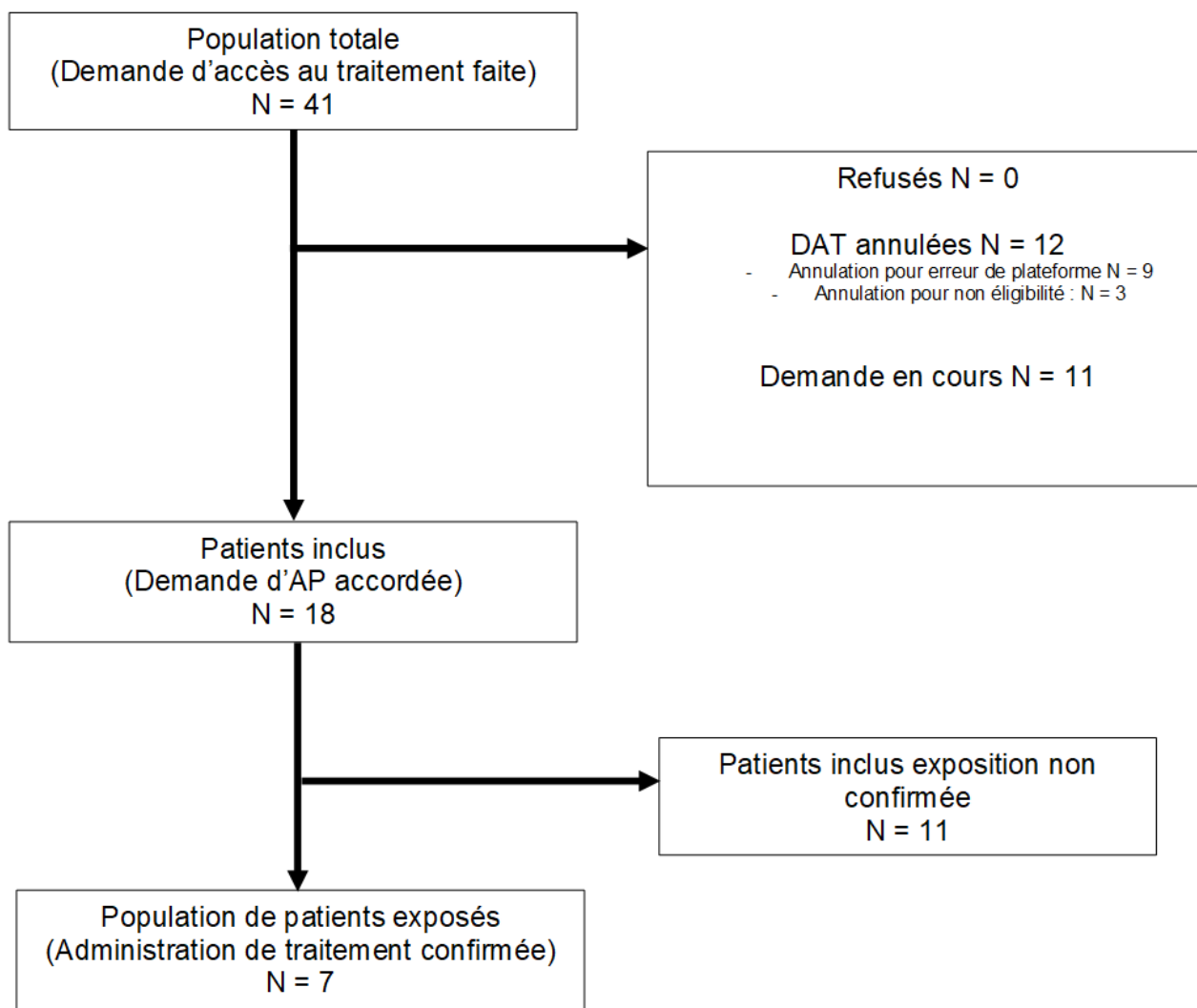
a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients sur la période du rapport

Au cours de la période, 41 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 18 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 7 patients (patients exposés), soit 38,9 % des patients inclus.

La répartition des patients est présentée dans la **Figure 1**.

Figure 1 : Disposition des patients (Période du rapport)



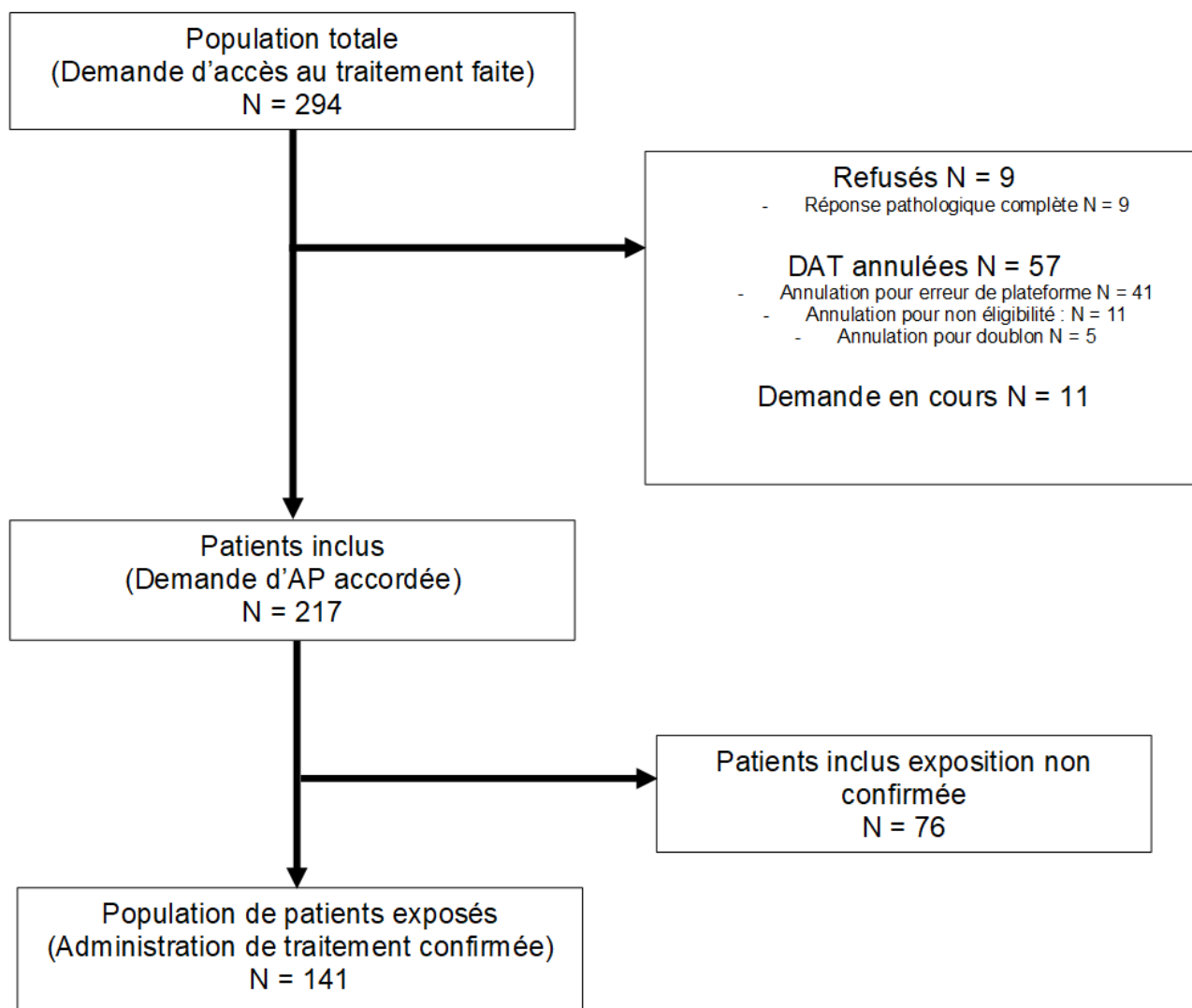
DAT en cours : DAT non finalisée par le centre ou non signée par le médecin et/ou pharmacien

Suivi des patients depuis le début de l'AP

Depuis le début de l'AP, 294 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 217 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 141 patients (patients exposés), soit 65,0 % des patients inclus.

La répartition des patients est présentée dans la **Figure 12**.

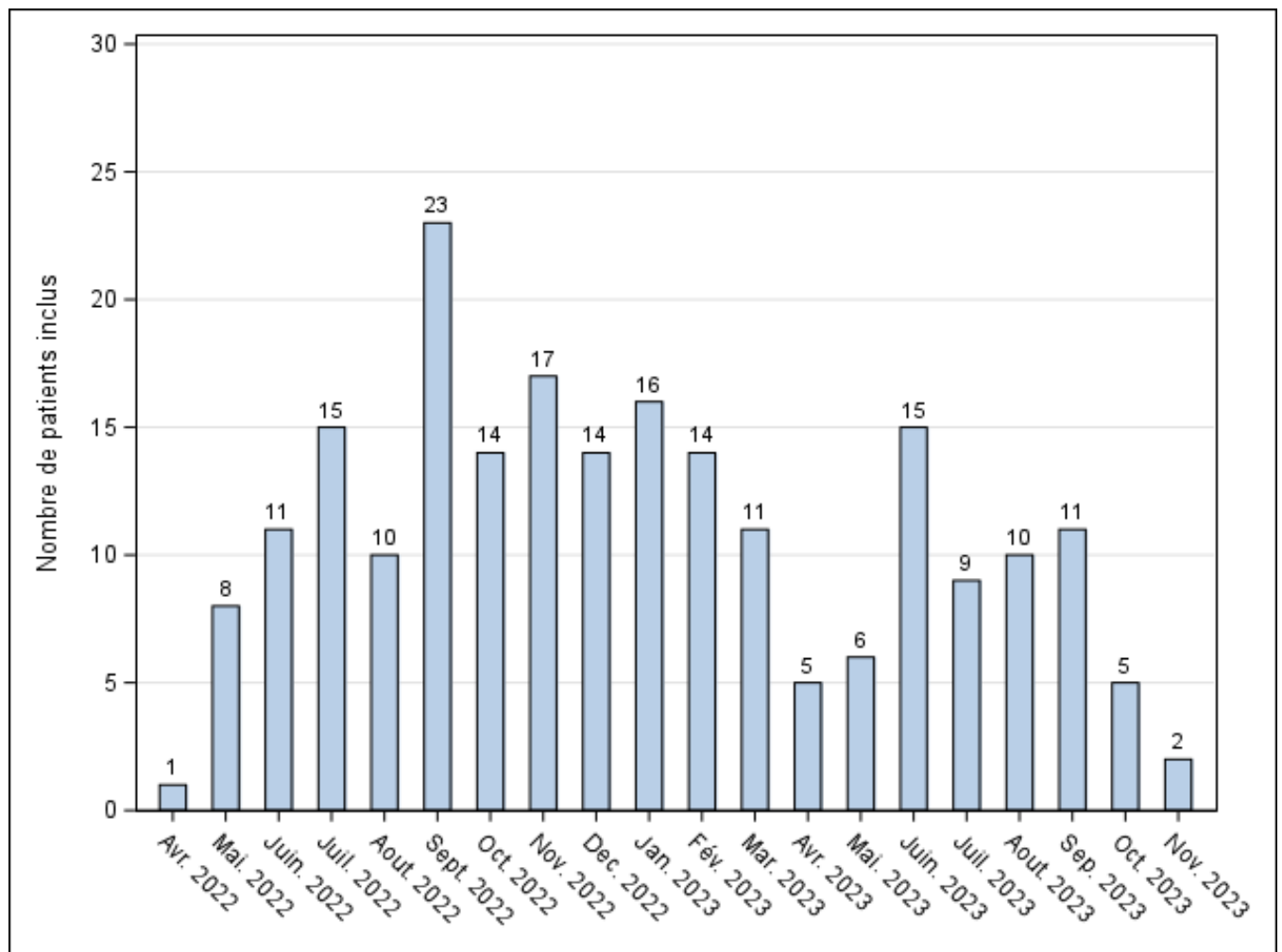
Figure 2 : Disposition des patients (depuis le début de l'AP)



DAT en cours : DAT non finalisée par le centre ou non signée par le médecin et/ou pharmacien

Les inclusions mensuelles sont présentées dans la **Figure 33**.

Figure 3 : Inclusions mensuelles des patients inclus depuis le début de l'AP



La durée médiane de suivi des patients exposés ayant une date de suivi renseignée (N= 122) était de 5,9 mois (min : 0,8 – max 14,5, 19 données manquantes).

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques générales des patients inclus sont présentées dans le **Tableau 11**.

Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=18	Période cumulée N = 217
Age (ans)	N	18	217
	Moyenne ± ET	45.6 ± 11.6	48.0 ± 13.1
	Médiane	43.5	46.0
	Min. ; Max.	25 ; 73	24 ; 78
	Manquant	0	0
Sexe	Femme	18 (100.0%)	215 (99.1%)
	Homme	0	2 (0.9%)
Poids	N	18	217
	Moyenne ± ET	71.3 ± 17.3	69.6 ± 16.8
	Médiane	67.0	65.0
	Min. ; Max.	50 ; 110	43 ; 130
	Manquant	0	0

Caractéristiques de la maladie

Les caractéristiques de la maladie des patients inclus sont présentées dans le **Tableau 2**.

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

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=18	Période cumulée N=217
Ancienneté du diagnostic initial (mois)	N	18	216
	Moyenne ± ET	11.16 ± 2.65	10.97 ± 3.16
	Médiane	10.95	10.50
	Min. ; Max.	7 ; 17.4	0 ; 26.5
	Manquant	0	1 (0.5%)
Stade actuel	IA	0	3 (1.4%)
	IIA	5 (27.8%)	108 (49.8%)
	IIB	5 (27.8%)	35 (16.1%)
	IIIA	7 (38.9%)	50 (23.0%)
	IIIB	1 (5.6%)	7 (3.2%)
	IIIC	0	14 (6.5%)
	Manquant	0	0
Type de cancer du sein	RH+/HER2-	9 (50.0%)	83 (38.2%)
	TNBC	9 (50.0%)	134 (61.8%)
	Manquant	0	0
Statut ECOG	0	14 (77.8%)	176 (81.1%)
	1	3 (16.7%)	39 (18.0%)
	2	1 (5.6%)	2 (0.9%)
	Manquant	0	0
Mutation des gènes BRCA1/BRCA2	BRCA1	10 (55.6%)	108 (49.8%)
	BRCA2	8 (44.4%)	106 (48.8%)
	BRCA1 et BRCA2	0	3 (1.4%)
	Manquant	0	0

Les traitements antérieurs reçus par les patients inclus sont présentés dans le **Tableau 33**.

Tableau 3 : Traitements antérieurs des patients inclus

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=18	Période cumulée N=217
Chimiothérapie néoadjuvante		N = 13 (72.2%)	N = 152 (70.0%)
Dans cette section, les calculs sont établis sur le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante.			
Ancienneté de la chimiothérapie néoadjuvante (mois) Date de début de traitement – Date de fin de la chimiothérapie néoadjuvante	N	6	100
	Moyenne ± ET	6.57 ± 2.38	5.79 ± 2.21
	Médiane	6.30	5.40
	Min. ; Max.	3.8 ; 10.9	2.1 ; 12.4
	Manquant	7 (53.8%)*	52 (34.2%)*
Nombre de cycles en classe	< 6 cycles	2 (15.4%)	7 (4.6%)
	≥ 6 cycles	9 (69.2%)	138 (90.8%)
	Manquant	2 (15.4%)	7 (4.6%)
Chirurgie		N = 18 (100.0%)	N = 217 (100.0%)
Dans cette section, les calculs sont établis sur le nombre de patients avec chirurgie			
Ancienneté de la chirurgie (mois) Date de début de traitement – Date de la chirurgie	N	7	141
	Moyenne ± ET	6.10 ± 2.62	6.08 ± 3.05
	Médiane	5.70	4.90
	Min. ; Max.	3.1 ; 10.1	1 ; 16
	Manquant	11 (61.1%)*	76 (35.0%)*
Chimiothérapie adjuvante		N = 8 (44.4%)	N = 86 (39.6%)
Dans cette section, les calculs sont établis sur le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante			
Ancienneté de la chimiothérapie adjuvante (mois) Date de début de traitement – Date de fin de la dernière chimiothérapie adjuvante	N	3	55
	Moyenne ± ET	2.80 ± 3.32	4.84 ± 2.75
	Médiane	1.30	5.70
	Min. ; Max.	0.5 ; 6.6	0.3 ; 11.1
	Manquant	5 (62.5%)*	31 (36.0%)*

Nombre de cycles de chimiothérapie adjuvante	N	8	82
	Moyenne $\pm$ ET	5.4 $\pm$ 2.1	4.7 $\pm$ 2.3
	Médiane	4.0	4.0
	Min. ; Max.	4 ; 9	1 ; 16
	Manquant	0	4 (4.7%)
Chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante			
	Néoadjuvante uniquement	10 (55.6%)	131 (60.4%)
	Adjuvante uniquement	5 (27.8%)	65 (30.0%)
	Néoadjuvante et Adjuvante	3 (16.7%)	21 (9.7%)
Radiothérapie		N = 16 (88.9%)	N = 187 (86.2%)
Dans cette section, les calculs sont établis sur le nombre de patients ayant reçu une radiothérapie			
Ancienneté de la radiothérapie (mois) Date de début de traitement – Date de fin de la radiothérapie	N	6	120
	Moyenne $\pm$ ET	2.67 $\pm$ 2.45	1.80 $\pm$ 1.94
	Médiane	1.90	1.20
	Min. ; Max.	0.5 ; 7.2	0.1 ; 13
	Manquant	10 (62.5%)	67 (35.8%)*
Nombre de cycles	N	14	166
	Moyenne $\pm$ ET	24.9 $\pm$ 6.1	25.4 $\pm$ 4.5
	Médiane	25.0	25.0
	Min. ; Max.	15 ; 42	12 ; 42
	Manquant	2 (12.5%)	21 (11.2%)

* Le nombre de données manquantes concernant l'ancienneté du traitement antérieur (chimiothérapie (néo)adjuvante/chirurgie/radiothérapie) s'explique par le fait que pour certains patients la date de début de traitement pas olaparib n'était pas disponible.

Le résultat à l'inclusion de l'examen histopathologique est présenté dans le **Tableau 4**.

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

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=18	Période cumulée N=217
		Patients en situation néoadjuvante N = 13	Patients en situation néoadjuvante N = 152
		TNBC (N = 7)	TNBC (N = 101)
Réponse pathologique complète	Oui	0	1 (1.0%)*
	Non	7 (100.0%)	100 (99.0%)
	Manquant	0	0
		RH+/HER2- (N = 6)	RH+/HER2- (N = 51)
Réponse pathologique complète	Oui	0	0
	Non	6 (100.0%)	51 (100.0%)
	Manquant	0	0
* ce patient a été validé car le médecin le considérait à haut risque et a fourni d'autres critères de haut risque.			
		Patients en situation adjuvante N = 8	Patients en situation adjuvante N = 86
		TNBC (N = 5)	TNBC (N = 54)
Ganglions axillaires positifs (≥ pN1, quelle que soit la taille de la tumeur primitive)		3 (60.0%)	16 (29.6%)
Ganglions axillaires négatifs (pN0) avec une tumeur primitive invasive mesurant > 2 cm (≥ pT2).		2 (40.0%)	32 (59.3%)
Manquant		0	3 cas complexes 3 patients avec également un traitement néoadjuvant 6 (11.1%)
		RH+/HER2- (N = 3)	RH+/HER2- (N=32)
≥ 4 ganglions lymphatiques positifs confirmés par l'anatomo-pathologie.		2 (66.7%)	26 (81.3%)
Manquant		1 (33.3%)	6 (18.8%)*

* 5 patients ont été validés car les médecins les considéraient à haut risque et ont fourni d'autres critères de haut risque et 1 patient dont la tumeur était classée en pN1 (amas ganglionnaire de 7 cm en rupture capsulaire considéré comme l'équivalent de N2).

Les antécédents médicaux et les comorbidités des patients inclus sont présentés dans le **Tableau 5**. Un même patient pouvait avoir plusieurs antécédents médicaux et comorbidités.

Tableau 5 : Antécédents médicaux / comorbidités des patients inclus

Variable(s)	Période couverte par le rapport N=18	Période cumulée N=217
Maladie chronique	3 (16.7%)	30 (13.8%)
Antécédent de cancer du sein de plus de 5 ans	0	6 (2.8%)
Antécédent de cancer du sein de moins de 5 ans	0	5 (2.3%)
Antécédent d'autres cancers de plus de 5 ans (hors sein)	0	1 (0.5%)
Antécédent d'autres cancers de moins de 5 ans (hors sein)	0	7 (3.2%)
Chirurgie prophylactique (hystérectomie)	0	1 (0.5%)
Chirurgie (autre que pour cancer)	0	4 (1.8%)

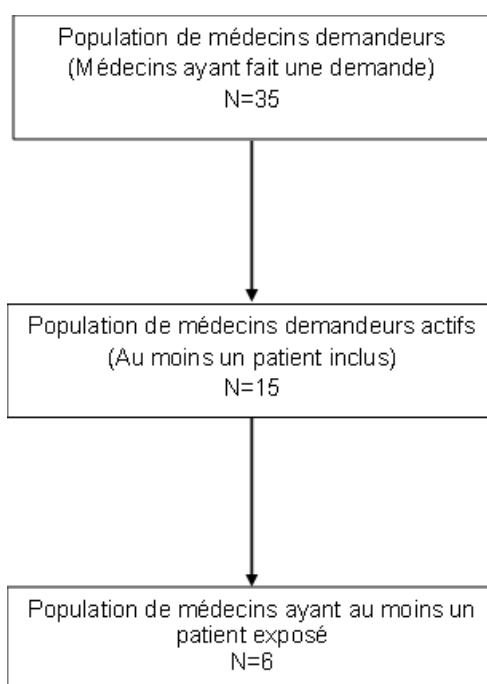
Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période couverte par le rapport

La totalité des prescriptions de LYNPARZA (olaparib) a été prescrit par des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie.

La **Figure 14** présente les différentes populations de médecins sur la période.

Figure 4 : Population de médecins (Période du rapport)



Parmi les 15 médecins actifs :

- 8 (53,3 %) exerçaient en centre de lutte contre le cancer (CLCC),
- 3 (20,0 %) exerçaient en centre privé,
- 2 (13,3 %) exerçaient en centres hospitaliers universitaires (CHU),
- 2 (13,3 %) exerçaient en centres hospitaliers généraux (CHG),

La répartition géographique des médecins actifs sur la période couverte par le rapport est présentée **Tableau 6**.

Tableau 6 : Répartition géographique de médecins actifs sur la période couverte par le rapport

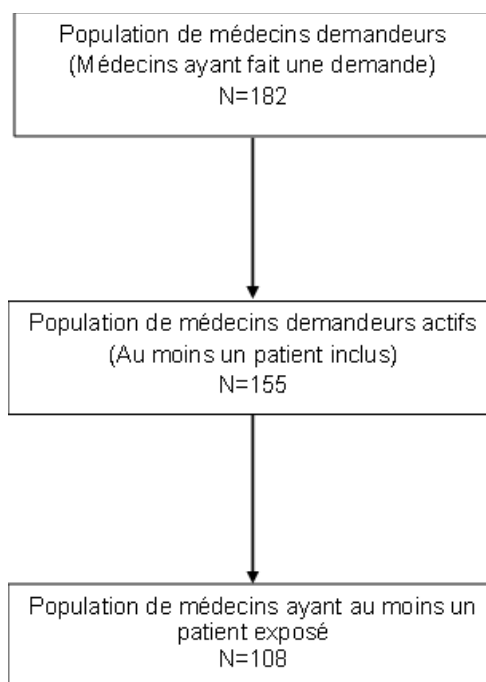
Région	Total (N=15)
Grand-Est	3 (20.0%)
Pays de la Loire	3 (20.0%)
Hauts-de-France	2 (13.3%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	2 (13.3%)
Occitanie	1 (6.7%)
Normandie	1 (6.7%)
Île-de-France	1 (6.7%)
Bourgogne-Franche-Comté	1 (6.7%)
Guyane	1 (6.7%)

Depuis le début de l'AP

La totalité des prescriptions de LYNPARZA (olaparib) a été prescrit par des spécialistes en oncologie ou des médecins compétents en cancérologie.

La **Figure 5** présente les différentes populations de médecins depuis le début de l'AP.

Figure 5 : Population de médecins (Période cumulée)



Parmi les 155 médecins actifs* :

- 60 (38,5 %) exerçaient en centre de lutte contre le cancer (CLCC),
- 47 (30,1 %) exerçaient en centre privé,
- 26 (16,7%) exerçaient en centres hospitaliers universitaires (CHU),
- 23 (14,7 %) exerçaient en centres hospitaliers généraux (CHG),

* Un médecin exerce dans 2 centres différents sur la période couverte par le rapport (ce qui explique un total de 156 et non 155).

La répartition géographique des médecins actifs depuis le début de l'AP est présentée **Tableau 7**.

Tableau 7 : Répartition géographique de médecins actifs (Période cumulée)

Région	Total (N=155*)
Grand-Est	22 (14.1%)
Auvergne-Rhône-Alpes	19 (12.2%)
Hauts-de-France	18 (11.5%)
Occitanie	16 (10.3%)
Normandie	15 (9.6%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	14 (9%)
Île-de-France	14 (9%)
Pays de la Loire	11 (7.1%)
Bourgogne-Franche-Comté	8 (5.1%)
Nouvelle-Aquitaine	7 (4.5%)
Bretagne	4 (2.6%)
Centre-Val de Loire	4 (2.6%)
La Réunion	3 (1.9%)
Guyane	1 (0.6%)

* Un médecin exerce dans 2 centres différents sur la période couverte par le rapport (ce qui explique un total de 156 et non 155).

b. Conditions d'utilisation du médicament

		Période couverte par le rapport N = 7	Période cumulée N = 141
Posologie envisagée à l'initiation	Dose prescrite standard 300 mg (2 comprimés de 150 mg) 2 fois par jour soit 600 mg par jour	7 (100%)	139 (98.6%)
	Posologie réduite du fait d'une insuffisance rénale	0	2 (1.4%)
Au moins une modification de traitement au cours du suivi (interruption et/ou modification de posologie)	Oui	2 (28.6%)	78 (55.3%)
	Non	5 (71.4%)	63 (44.7%)
Durée de traitement jusqu'au cut off (mois)*	N	3	122
	Moyenne ± ET	1.10 ± 0.61	6.12 ± 4.23
	Médiane	0.80	5.55
	Q1 ; Q3	0.70 ; 1.80	2.70 ; 10.10
	Min. ; Max.	0.7 ; 1.8	0 ; 13.7
	Manquant	4 (57.1%)	19 (13.5%)

* Durée de traitement (mois) = (Date de dernière prise de traitement par Lynparza – Date de début de traitement par Lynparza) / (365.25/12). 33 patients ont arrêté leur traitement, les autres patients sont toujours en cours de traitement à la date du cut off.

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 sauf 2 patients qui ont eu une initiation à dosage réduite liée à une insuffisance rénale (aucun sur la période couverte par le rapport et 2 sur la période cumulée). Soixante-dix-huit patients (soit 55,3 % des patients exposés) ont présenté au moins un changement de traitement (interruption et/ou modification de dose) au cours du suivi depuis le début de l'AP.

Les effets indésirables ayant conduit à des modifications de traitement (modification de posologie, une interruption du traitement ou un arrêt du traitement) liées à un effet indésirable sont présentées dans la section « e. Données nationales de pharmacovigilance ».

Les arrêts définitifs de traitement chez les patients exposés sont présentés dans le **Le résultat à l'inclusion de l'examen histopathologique est présenté dans le Tableau 4.**

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

8.

Tableau 8 : Arrêt définitif de traitement chez les patients exposés

		Période couverte par le rapport N = 7	Période cumulée N = 141
Nombre d'arrêt du traitement par Lynparza		0	33 (23.4%)
Délai avant l'arrêt de traitement			
En classes	< 12 mois	Non applicable	18 (54.5%)
	≥ 12 mois		15 (45.5%)
	Manquant		0
Raison d'arrêt (% sur les patients ayant arrêté leur traitement)			
Fin de traitement (définie dans le RCP)		Non applicable	21 (63.6%)
Souhait du patient			4 (12.1%)
Effet indésirable			3 (9.1%)
Récidive de la maladie			3 (9.1%)
Effet indésirable + Souhait du patient			2 (6.1%)
Posologie à l'arrêt du traitement (% sur les patients ayant arrêté leur traitement)			
Dose standard - 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour		Non applicable	23 (69.7%)
Réduction de dose - 200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois par jour			7 (21.2%)
250 mg 2 fois par jour			1 (3.0%)
500 mg par jour			1 (3.0%)
200mg matin 250mg le soir			1 (3.0%)

Manquant		0
----------	--	---

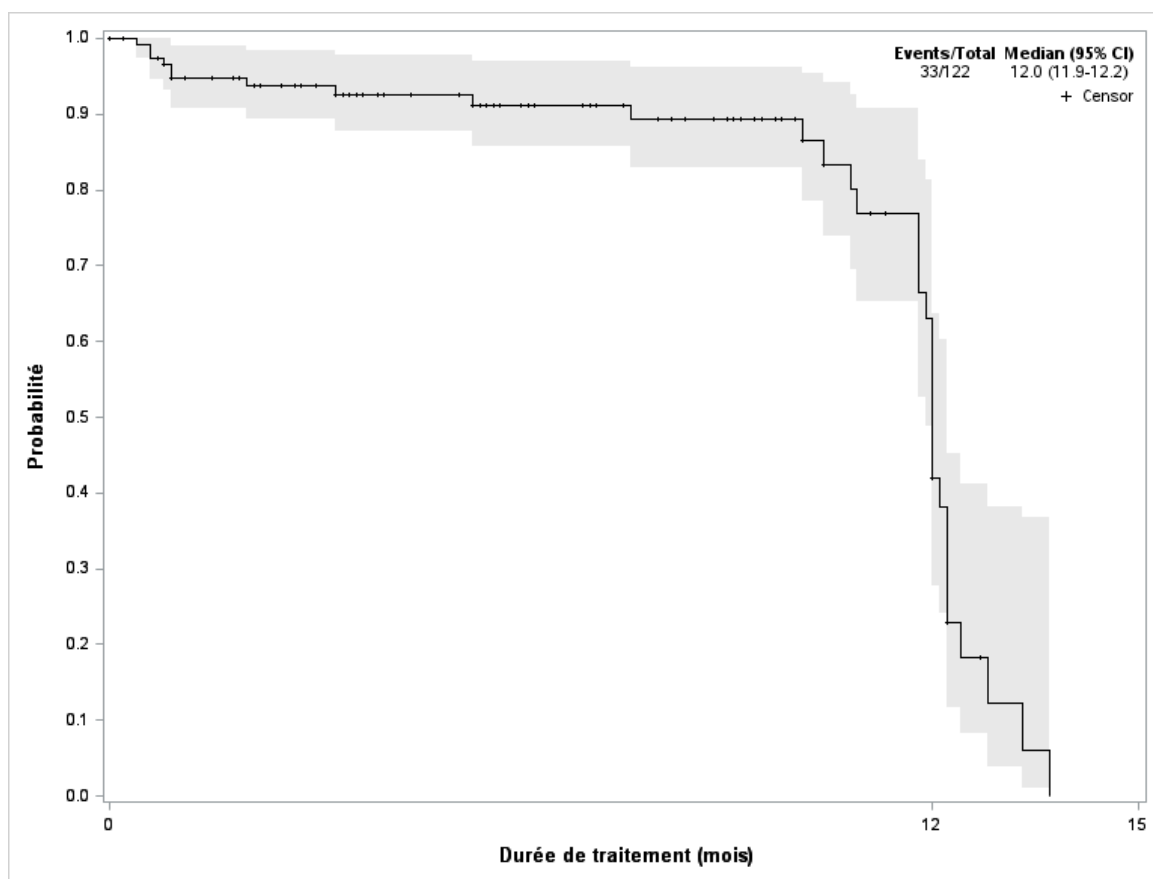
c. Données d'efficacité

L'évaluation de l'efficacité de LYNPARZA à partir des données issues de cette extraction est limitée par le faible nombre de patients exposés et la durée de suivi courte (médiane de 5,9 mois) au cours de laquelle peu d'événements ont été rapportés :

- 4 patients étaient en récurrence dont 1 avec poursuite du traitement car cela ne remettait pas en cause le bénéfice général du traitement (récurrence à 0,6 mois, 3,3 mois, 5,5 mois et 10,9 mois),
- 33 patients ont arrêté définitivement leur traitement,
- Absence de décès rapporté,

Toutefois, la médiane de la durée de traitement estimée par la méthode de Kaplan Meier a été atteinte et est de 12,0 mois (IC95% : [11,9 - 12,2]). L'estimation de la durée de traitement par la méthode de Kaplan Meier chez les patients exposés est présentée dans la **Figure 6**.

Figure 6 : Estimation de la durée de traitement par la méthode de Kaplan Meier chez les patients exposés



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 contient 30 items et 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, nausées et vomissements, 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 M12.
- Pour certains patients, malgré la complétion de l'auto-questionnaire, il n'a pas été possible de déterminer certaines dimensions de qualité de vie. Cela explique la différence entre le nombre de patients pour lesquels la dimension était disponible et le nombre d'auto-questionnaires reçus.
- Le nombre limité d'auto-questionnaire reçu est une limitation à l'interprétation de l'évolution des dimensions de qualité de vie.

Depuis le début de l'AP (données cumulées), le score QLQ-C30 moyen à l'inclusion était de $71,29 \pm 18,50$ pour la santé globale. Ce score restait assez stable au cours du suivi et variait de $64,97 \pm 22,67$ à M1 à $64,38 \pm 20,77$ à M12.

L'ensemble des capacités fonctionnelles (physique / cognitive / sociale / émotionnelle ou psychologique et les limitations dans les activités quotidiennes) ont légèrement diminué en moyenne au cours du suivi (les variations des score moyens varient entre 7,6 et 21,7 points entre l'initiation et M12). Cette diminution est d'autant plus remarquable pour la dimension émotionnelle ou psychologique (score de $78,47 \pm 18,96$ à l'initiation versus $74,31 \pm 24,85$ à M1 et $56,82 \pm 29,77$ à M12). Le score des capacités physiques, cognitives, et celui concernant la limitation dans les activités quotidiennes restent globalement stables au cours de suivi sur un an. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait du peu de données disponibles.

A l'initiation, en moyenne, les patients ont rapporté peu de symptômes. La symptomatologie était un peu plus marquée pour la fatigue (score de $29,65 \pm 24,11$), les insomnies (score $36,40 \pm 34,22$) et les douleurs (score de $21,80 \pm 25,16$) même si ces 3 symptômes restaient peu importants avant l'administration du traitement. Le score de nausées et vomissements à l'inclusion ($4,36 \pm 10,74$) était notamment faible et comparable aux valeurs de référence moyennes (SD) correspondantes de la population de référence de l'EORTC, soit 3,7 (11,7)¹. Concernant l'évolution des symptômes (hors problèmes financiers et insomnies), ceux-ci ont légèrement augmenté un mois après l'initiation du traitement puis restaient stables au cours du suivi. Les insomnies, quant à elles, après une légère majoration à M1 sont devenues nettement plus marquées à M12 (les valeurs étaient de $36,40 \pm 34,22$ à l'initiation, $42,62 \pm 38,56$ à M1 et $63,32 \pm 39,92$ à M12). Cette évolution de la symptomatologie des insomnies est à interpréter avec prudence car seulement 10 patients ont un score disponible à M12 versus 65 patients à l'initiation.

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 9 : Santé globale chez les patients exposés

	Période couverte par le rapport N = 7	Période cumulée N = 141
Initiation		
N	4	63
Moyenne ± ET	45.83 ± 15.99	71.29 ± 18.50
Médiane	41.65	75.00
Min. ; Max.	33.3 ; 66.7	33.3 ; 100
Manquant	3 (42.9%)	78 (55.3%)
M1		
N	1	59
Moyenne ± ET	50.00	64.97 ± 22.67
Médiane		66.70
Min. ; Max.		16.7 ; 100
Manquant	5 (71.4%)	82 (58.2%)
M2		
N	0	50
Moyenne ± ET	-	65.17 ± 18.65
Médiane	-	66.70
Min. ; Max.	-	25 ; 100
Manquant	7 (100.0%)	91 (65.4%)
M3		
N	0	40
Moyenne ± ET	-	64.58 ± 18.56
Médiane	-	66.70
Min. ; Max.	-	16.7 ; 100
Manquant	7 (100.0%)	101 (71.6%)
M6		
N	0	25
Moyenne ± ET	-	63.01 ± 21.52
Médiane	-	66.70
Min. ; Max.	-	16.7 ; 100
Manquant	7 (100.0%)	116 (82.3%)

	Période couverte par le rapport N = 7	Période cumulée N = 141
M9		
N	0	21
Moyenne ± ET	-	66.66 ± 19.36
Médiane	-	66.70
Min. ; Max.	-	8.3 ; 91.7
Manquant	7 (100.0%)	120 (85.1%)
M12		
N	0	11
Moyenne ± ET	-	64.38 ± 20.77
Médiane	-	66.70
Min. ; Max.	-	25 ; 83.3
Manquant	7 (100.0%)	130 (92.2%)

e. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période couverte par le rapport :

Au cours de la période de référence allant du 1^{er} Septembre 2023 au 30 Novembre 2023, dans le cadre de l'AAP OLYMPIA, 19 cas comprenant 24 effets indésirables ou des événements indésirables ou des situations particulières dans la population de tolérance ont été enregistrés dans la base de données internationale de Pharmacovigilance AstraZeneca.

Les 19 cas comprenaient 5 effets indésirables (1 EI graves et 4 EI non graves), 8 événements indésirables (2 graves et 6 non graves) et 11 situations particulières.

Ces 19 cas concernaient 18 patients identifiés (Un patient parmi les 19 patients possède 2 cas associés).

L'effet indésirable grave (n=1) comprenait un effet indésirable grave et inattendu (pancytopenie).

Aucun cas comprenant un effet indésirable d'évolution fatale ou entraînant la mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Les effets indésirables non graves (n=4) comprenaient 1 effet indésirable non grave et attendu (anémie) et 3 effets indésirables non graves et inattendus (augmentation des transaminases et 2 effets indésirables non spécifiés).

Sur la période couverte par ce rapport, 5 cas comprenaient un effet indésirable ayant entraîné une modification, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement par LYNPARZA.

Sur la période cumulée :

Au cours de la période cumulée allant du 31 mars 2022 au 30 Novembre 2023 pour l'AAP OLYMPIA, 135 cas comprenant 288 effets ou 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 135 cas comprenaient 67 effets indésirables (19 graves et 48 non graves), 112 événements indésirables (33 graves et 79 non graves), et 109 situations particulières.

Ces 135 cas concernaient 132 patients identifiés.

Les effets indésirables graves (n=19) comprenaient 15 effets indésirables graves et attendus et 4 effet indésirable grave et inattendu.

Aucun cas comprenant un effet indésirable d'évolution fatale ou entraînant la mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté.

Les effets indésirables non graves (n=48) comprenaient 29 effets indésirables non graves et attendus et 19 effets indésirables non graves et inattendus dont 3 rapportés dans la période du 1^{er} rapport (effet indésirable non spécifié, arthralgie, constipation), 6 dans la période du 2ème rapport (mauvaise tolérance, trouble de la motilité gastro-intestinale, reflux duodéno-gastrique, 2 perte de poids, bouffée de chaleur).

Sur la période cumulée, 30 cas comprenaient un effet indésirable ayant entraîné une modification, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement par LYNPARZA.

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

3- Conclusion

Ce troisième rapport couvre les données recueillies dans le cadre du PUT-RD chez les patients inclus dans l'AP :

- sur la période du 01 septembre 2023 au 30 novembre 2023.
- sur la période du 31 mars 2022 au 30 novembre 2023 (période cumulée).

Sur la période couverte par ce rapport, au total, 41 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 18 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 7 patients (patients exposés).

Depuis le début de l'AP, au total, 294 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 217 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 141 patients (patients exposés).

Les patients inclus dans l'AP avaient des caractéristiques globalement similaires aux patients randomisés dans l'étude pivot OlympiA (majorité de cancer de type TNBC). L'AP a également permis d'étudier une population plus large correspondant à la pratique en vie réelle, notamment chez les patients plus âgés (20,3% 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 récives (majorité de chimiothérapie néoadjuvante, tous les patients avaient subi une chirurgie).

Les conditions d'utilisation de LYNPARZA (olaparib) sont conformes aux conditions d'utilisation prévues dans le PUT-RD. En effet, tous les 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 sauf 2 patients qui ont eu une initiation à dosage réduit liée à une insuffisance rénale et 78 patients (soit 55,3 % des patients exposés) ont présenté au moins un changement de traitement (interruption et/ou modification de dose) au cours du suivi.

L'évaluation de l'efficacité de LYNPARZA à partir des données issues de cette extraction est limitée par le faible nombre de patients exposés et la durée de suivi courte (médiane de 5,9 mois) au cours de laquelle peu d'événements ont été rapportés. Au cours de la période couverte par le rapport :

- Quatre patients étaient en récive,
- Trente-trois patients ont arrêté définitivement leur traitement
- Aucun décès n'a été rapporté.

Toutefois, la durée médiane de traitement a été atteinte et était de 12,0 mois.

L'absence de décès et le très faible nombre d'événements de récives 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 ganglionnaire²).

Afin d'avoir un taux de retour de fiches acceptable, 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 2023, le taux de retour des fiches d'initiation était de 66,8 % et celui des fiches de suivi variait de 39,3 % à 86,8 %.

L'ensemble des caractéristiques observées et analysées sur la période couverte par le rapport ne diffèrent pas de celles de la période précédente.

Au total, 135 cas comprenant 288 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 AstraZeneca.

Les 135 cas comprenaient 67 effets indésirables (19 graves et 48 non graves), 112 événements indésirables (33 graves et 79 non graves), et 109 situations particulières.

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

En conclusion, depuis le début de la commercialisation de LYNPARZA dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM (31 mars 2022) puis post-AMM et au cours de la 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>.

concernée (jusqu'au 30 novembre 2023), Lynparza est prescrit dans l'indication concernée conformément à la posologie, le mode d'administration et les contre-indications énoncées dans le Résumé des caractéristiques du produit. Les caractéristiques des patients sont cohérentes avec celles des patients inclus dans l'essai clinique international OlympiA. De ce fait, aucune variabilité de l'effet du traitement ne peut être attendue sur la base des caractéristiques des patients dans cette analyse et ces résultats ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de la Commission de la Transparence dans son avis d'accès précoce du 31 mars 2022.