
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [LYNPARZA - Olaparib]

Rapport n°2 Période du 1^{er} décembre 2022 au 31 août 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 1^{er} 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 CT est paru le 18 janvier 2023.

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

2- Données recueillies

Le présent rapport est le second de l'AP. La période couverte par le rapport s'étend du 1^{er} décembre 2022 au 31 août 2023. La période cumulée correspond à la période entre le 31 mars 2022 et le 31 août 2023.

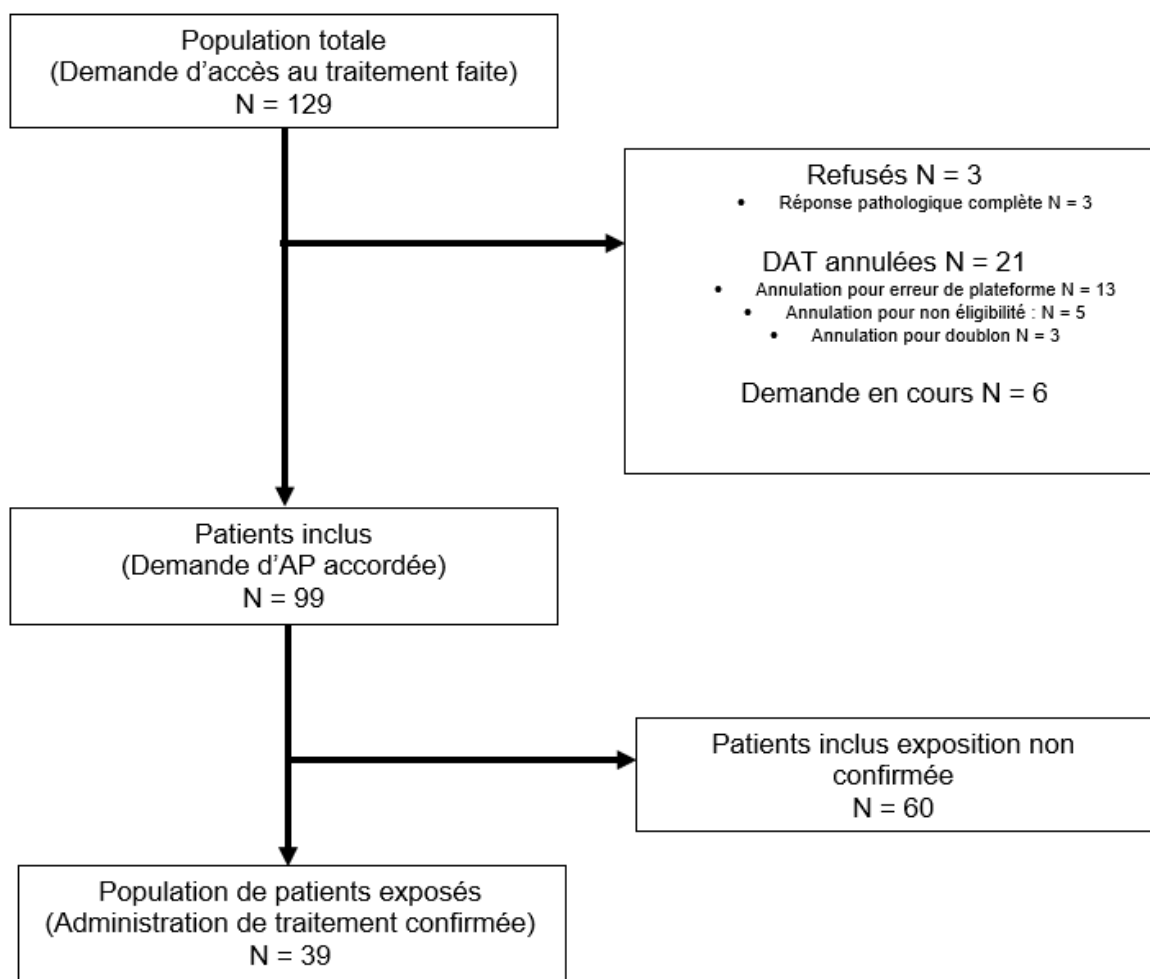
a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients sur la période du rapport

Au cours de la période, 129 demandes d'accès au traitement (DAT) ont été reçues et 99 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 39 patients (patients exposés), soit 39,4 % des patients inclus.

La répartition des patients est présentée dans la Figure 1

Figure 1 : Disposition des patients (Période du rapport)



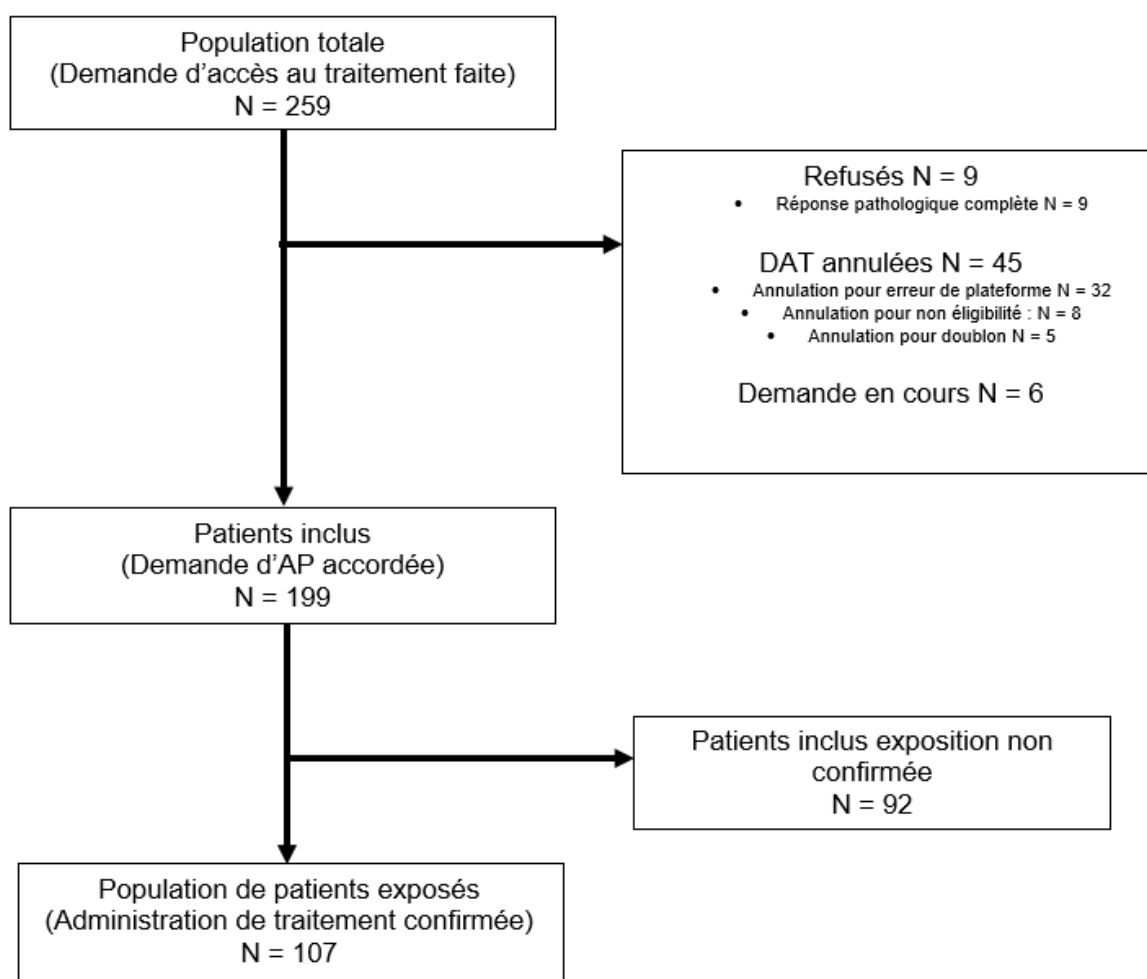
DAT en cours : DAT non finalisée par le centre ou non signée par le médecin et/ou pharmacien

Suivi des patients depuis le début de l'AP

Depuis le début de l'AP, 259 demandes d'accès au traitement ont été reçues, ces demandes ont été accordées selon les critères d'éligibilité du PUT-RD pour 199 patients. Des données confirmant l'administration dsuspiu traitement ont été renseignées pour 107 patients (patients exposés), soit 53,8 % des patients inclus.

La répartition des patients est présentée dans la Figure 12.

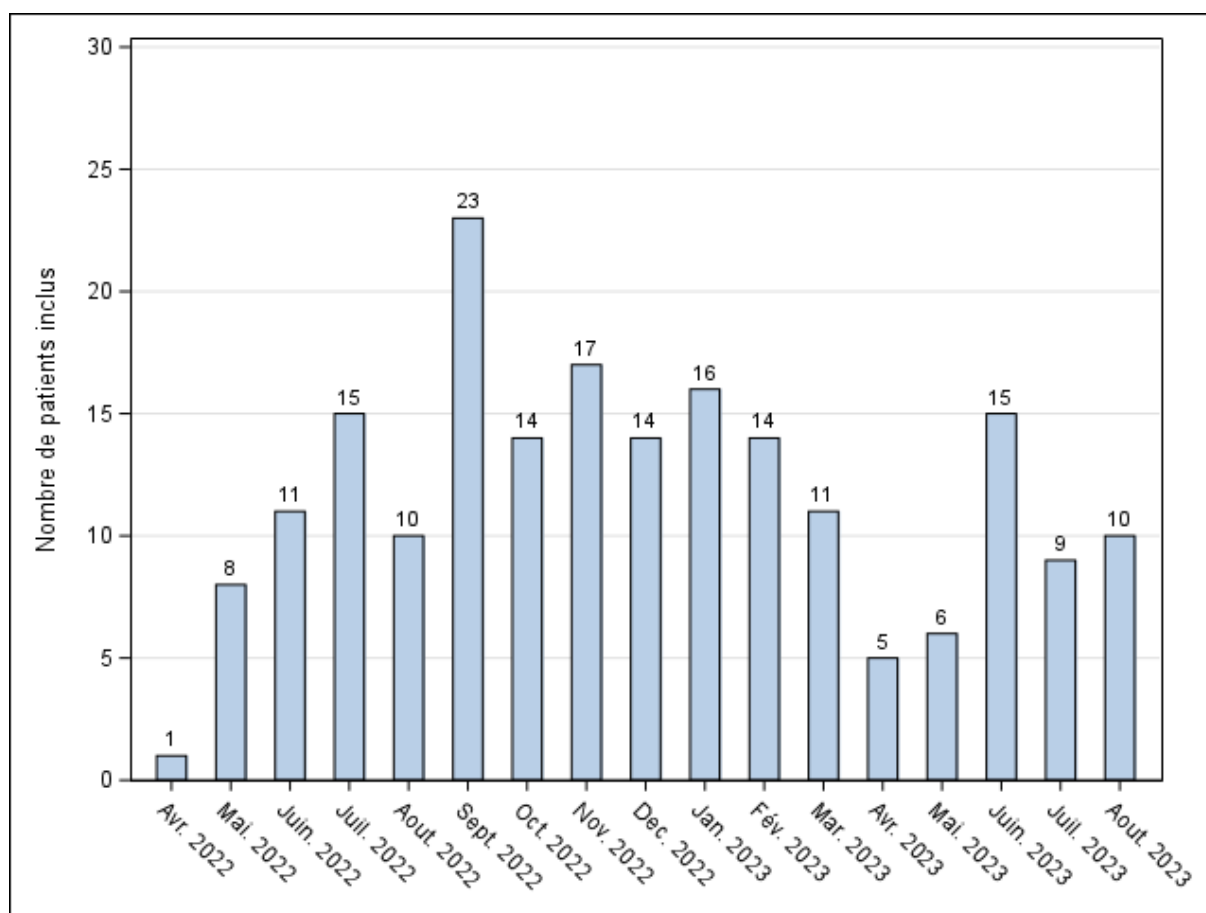
Figure 2 : Disposition des patients (depuis le début de l'AP)



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= 87) était de 4,00 mois (min : 0,9 – max 14,5, 20 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=99	Période cumulée N = 199
Age (ans)	N	99	199
	Moyenne $\pm$ ET	48.5 $\pm$ 13.5	48.2 $\pm$ 13.2
	Médiane	46.0	46.0
	Min. ; Max.	26 ; 76	24 ; 78
	Manquant	0	0
Sexe	Femme	97 (98.0%)	197 (99.0%)
	Homme	2 (2.0%)	2 (1.0%)
Poids	N	99	199
	Moyenne $\pm$ ET	69.1 $\pm$ 16.7	69.4 $\pm$ 16.8
	Médiane	64.0	65.0
	Min. ; Max.	43 ; 130	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=99	Période cumulée N=199
Ancienneté du diagnostic initial (mois)	N	97	197
	Moyenne ± ET	11.22 ± 3.20	11.01 ± 3.12
	Médiane	10.40	10.40
	Min. ; Max.	5.8 ; 26.5	1.7 ; 26.5
	Manquant	2 (2.0%)	2 (1.0%)
Stade actuel	IA	2 (2.0%)	3 (1.5%)
	IIA	47 (47.5%)	103 (51.8%)
	IIB	20 (20.2%)	30 (15.1%)
	IIIA	18 (18.2%)	43 (21.6%)
	IIIB	3 (3.0%)	6 (3.0%)
	IIIC	9 (9.1%)	14 (7.0%)
Type de cancer du sein	RH+/HER2-	44 (44.4%)	74 (37.2%)
	TNBC	55 (55.6%)	125 (62.8%)
Statut ECOG	0	79 (79.8%)	162 (81.4%)
	1	19 (19.2%)	36 (18.1%)
	2	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Mutation des gènes BRCA1/BRCA2	BRCA1	46 (46.5%)	98 (49.2%)
	BRCA2	51 (51.5%)	98 (49.2%)
	BRCA1 et BRCA2	2 (2.0%)	3 (1.5%)

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=99	Période cumulée N=199
Chimiothérapie néoadjuvante		N = 59 (59.6%)	N = 139 (69.8%)
Dans cette section, les calculs sont établis sur le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante.			
Ancienneté de la chimiothérapie néoadjuvante (mois) <i>Date de début de traitement – Date de fin de la chimiothérapie néoadjuvante</i>	N	23	79
	Moyenne ± ET	5.76 ± 2.43	5.80 ± 2.30
	Médiane	5.60	5.40
	Min. ; Max.	2.1 ; 12.4	2.1 ; 12.4
	Manquant	36 (61.0%) *	60 (43.2%) *
Nombre de cycles en classe	< 6 cycles	3 (5.1%)	5 (3.6%)
	≥ 6 cycles	53 (89.8%)	129 (92.8%)
	Manquant	3 (5.1%)	5 (3.6%)
Chirurgie		N = 99 (100%)	N = 199 (100%)
Dans cette section, les calculs sont établis sur le nombre de patients avec chirurgie			
Ancienneté (mois) <i>Date de début de traitement – Date de la chirurgie</i>	N	21	41
	Moyenne ± ET	6.55 ± 3.20	5.90 ± 2.94

	Médiane	5.50	4.80
	Min. ; Max.	1 ; 13.8	1 ; 13.8
	Manquant	78* (78.8%)	158* (79.4%)
Chimiothérapie adjuvante		N = 49 (49.5%)	N =78 (39.2%)
Dans cette section, les calculs sont établis sur le nombre de patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante			
Ancienneté de la chimiothérapie adjuvante (mois) <i>Date de début de traitement – Date de fin de la dernière chimiothérapie adjuvante</i>	N	21	41
	Moyenne ± ET	4.96 ± 2.77	4.71 ± 2.72
	Médiane	5.70	5.70
	Min. ; Max.	0.3 ; 11.1	0.3 ; 11.1
	Manquant	28* (57.1%)	37* (47.4%)
Nombre de cycles de chimiothérapie adjuvante	N	46	74
	Moyenne ± ET	4.8 ± 2.6	4.7 ± 2.3
	Médiane	4.0	4.0
	Min. ; Max.	1 ; 16	1 ; 16
	Manquant	3 (6.1%)	4 (5.1%)
Chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante			
	Néoadjuvante uniquement	50 (50.5%)	121 (60.8%)
	Adjuvante uniquement	40 (40.4%)	60 (30.2%)
	Néoadjuvante et Adjuvante	9 (9.1%)	18 (9.0%)

Radiothérapie		N = 87 (87.9%)	N = 171 (85.9%)
Ancienneté de la radiothérapie (mois) Date de début de traitement – Date de fin de la radiothérapie	N	33	89
	Moyenne ± ET	1.76 ± 1.82	1.72 ± 1.71
	Médiane	1.10	1.10
	Min. ; Max.	0.1 ; 7.9	0.1 ; 7.9
	Manquant	54* (62.1%)	82* (48.0%)
Nombre de cycles	N	75	152
	Moyenne ± ET	25.1 ± 4.0	25.4 ± 4.4
	Médiane	25.0	25.0
	Min. ; Max.	12 ; 34	12 ; 41
	Manquant	12 (13.8%)	19 (11.1%)

** 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.*

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

Variable(s)		Période couverte par le rapport N=99	Période cumulée N=199
		Patients en situation néoadjuvante N = 59	Patients en situation néoadjuvante N = 139
		TNBC (N = 37)	TNBC (N = 94)
Réponse pathologique complète	Oui	1* (2.7%)	1 (1.1%)
	Non	36 (97.3%)	93 (98.9%)
	Manquant	0	0
		RH+/HER2- (N = 22)	RH+/HER2- (N = 45)
Réponse pathologique complète	Oui	0	0
	Non	22 (100%)	45 (100 %)
	Manquant	0	0
* ce patient a été validé car considéré à haut risque par le médecin demandeur.			
		Patients en situation adjuvante N = 49	Patients en situation adjuvante N = 79
		TNBC (N = 27)	TNBC (N = 49)
Ganglions axillaires positifs (≥ pN1, quelle que soit la taille de la tumeur primitive)		6 (22.2%)	13 (26.5%)
Ganglions axillaires négatifs (pN0) avec une tumeur primitive invasive mesurant > 2 cm (≥ pT2).		18 (66.7%)	30 (61.2%)
Manquant		2 cas complexes 1 patient avec également un traitement néoadjuvant	3 cas complexes 3 patients avec également un traitement néoadjuvant
		RH+/HER2- (N = 22)	RH+/HER2- (N=29)
≥ 4 ganglions lymphatiques positifs confirmés par l'anatomo-pathologie.		18 (81.9%)	24 (82.7%)
Manquant		4* (18.1 %)	5 (17.3 %)

* ces patients ont été validés car considérés à haut risque par les médecins demandeurs.

Tableau 5 : Antécédents médicaux / comorbidités des patients inclus

Variable(s)	Période couverte par le rapport N=99	Période cumulée N=199
Maladie chronique	12 (12.1%)	26 (13.1%)
Antécédent de cancer du sein de plus de 5 ans	3 (3.0%)	6 (3.0%)
Antécédent de cancer du sein de moins de 5 ans	4 (4.0%)	6 (3.0%)
Antécédent d'autres cancers de plus de 5 ans (hors sein)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Antécédent d'autres cancers de moins de 5 ans (hors sein)	3 (3.0%)	7 (3.5%)
Chirurgie prophylactique (hystérectomie)	1 (1.0%)	1 (0.5%)
Chirurgie (autre que pour cancer)	1 (1.0%)	4 (2.0%)

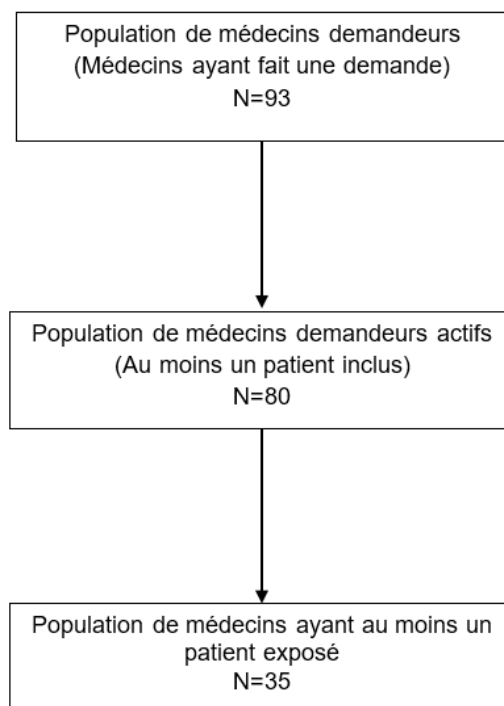
Caractéristiques des prescripteurs

Sur la période couverte par le rapport

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

La Figure 14 présente les différentes populations de médecins.

Figure 4 : Population de médecins (Période du rapport)



Parmi les 80 médecins actifs :

- 33 (40,7 %) exerçaient en centre de lutte contre le cancer (CLCC),
- 27 (33,3 %) exerçaient en centre privé,
- 8 (9,9 %) exerçaient en centres hospitaliers universitaires (CHU),
- 12 (14,8 %) exerçaient en centres hospitaliers généraux (CHG),
- 1 (1,2 %) exerçait dans un autre type d'établissement.

* Un médecin exerce dans 2 centres différents sur la période couverte par le rapport ce qui explique le total de 81 et non 80.

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

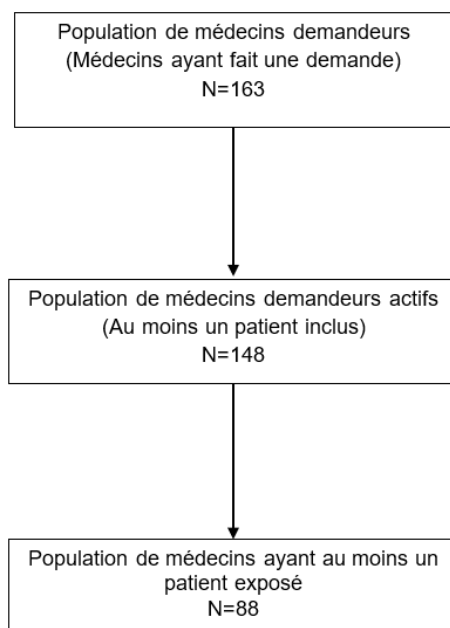
Tableau 6 : Répartition géographique de médecins actifs sur la période couverte par le rapport

Région	Total (N=81*)
Grand-Est	14 (17.3%)
Auvergne-Rhône-Alpes	11 (13.6%)
Occitanie	11 (13.6%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	8 (9.9%)
Hauts-de-France	7 (8.6%)
Normandie	7 (8.6%)
Île-de-France	6 (7.4%)
Bourgogne-Franche-Comté	6 (7.4%)
Pays de la Loire	3 (3.7%)
Nouvelle-Aquitaine	2 (2.5%)
Bretagne	2 (2.5%)
Centre-Val de Loire	2 (2.5%)
La Réunion	2 (2.5%)

* Un médecin exerce dans 2 centres différents sur la période couverte par le rapport (ce qui explique le total de 81 et non 80)

Depuis le début de l'AP

Figure 5 : Population de médecins (Période cumulée)



Parmi les 148 médecins actifs :

- 56 (37,6 %) exerçaient en centre de lutte contre le cancer (CLCC),
- 45 (30,2 %) exerçaient en centre privé,
- 24 (16,1%) exerçaient en centres hospitaliers universitaires (CHU),
- 22 (14,8 %) exerçaient en centres hospitaliers généraux (CHG),
- 2 (1,3 %) exerçait dans un autre type d'établissement.

* Un médecin exerce dans 2 centres différents sur la période depuis le début de l'AP ce qui explique ce total de 149 et non 148.

Tableau 7 : Répartition géographique de médecins actifs

Région	Total (N=149*)
Grand-Est	21 (14.1%)
Auvergne-Rhône-Alpes	19 (12.8%)
Hauts-de-France	17 (11.4%)
Occitanie	16 (10.7%)
Île-de-France	14 (9.4%)
Normandie	14 (9.4%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	13 (8.7%)
Pays de la Loire	10 (6.7%)
Nouvelle-Aquitaine	7 (4.7%)
Bourgogne-Franche-Comté	7 (4.7%)
Bretagne	4 (2.7%)
Centre-Val de Loire	4 (2.7%)
La Réunion	3 (2.0%)

*un médecin exerce dans 2 centres différents ce qui explique le total sur 149 et non 148.

b. Conditions d'utilisation du médicament

		Période couverte par le rapport N = 39	Période cumulée N = 107
Posologie à l'initiation	Dose prescrite standard 300 mg (2 comprimés de 150 mg) 2 fois par jour soit 600 mg par jour	38 (97.4%)	105 (98.1%)
	Posologie réduite du fait d'une insuffisance rénale	1 (2.6%)	2 (1.9%)
Au moins une modification de traitement au cours du suivi (interruption et/ou modification de posologie)	Oui	14 (35.9%)	36 (33.7%)
	Non	25 (64.1%)	71 (66.4%)
Durée de traitement jusqu'au cut off (mois)*	N	32	87
	Moyenne ± ET	3.11 ± 2.48	4.81 ± 3.89
	Médiane	2.65	3.50

		Période couverte par le rapport N = 39	Période cumulée N = 107
	Q1 ; Q3	1.30 ; 4.35	1.60 ; 7.80
	Min. ; Max.	0 ; 12.1	0 ; 12.8
	Manquant	7(17.9%)	20 (51.3%)

* Durée de traitement (mois) = (Date de dernière prise de traitement par Lynparza – Date de début de traitement par Lynparza) / (365.25/12). 15 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 (1 sur la période couverte par le rapport et 2 sur la période cumulée). Trente-six patients soit 33.6 % 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 partie 4.5 « données nationales de pharmacovigilance ».

Les arrêts définitifs de traitement chez les patients exposés sont présentés dans le **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 = 39	Période cumulée N = 107
Nombre d'arrêt du traitement par Lynparza	3 (7.7%)	15 (14.0%)
Raison d'arrêt (% sur les patients ayant arrêté leur traitement)		
Fin de traitement (définie dans le RCP)	1 (33.3%)	7 (46.7%)
Effet indésirable	1 (33.3%)	2 (13.3%)
Effet indésirable + Souhait du patient	1 (33.3%)	2 (13.3%)
Souhait du patient	0	2 (13.3%)

Récidive de la maladie	0	2 (13.3%)
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	0	7 (46.7 %)
Réduction de dose - 200 mg (2 comprimés de 100 mg) deux fois par jour	2 (66.6%)	4 (26.7%)
Manquant	1 (33.3%)	4 (26.7%)

c. Données d'efficacité

Du fait de la courte période de suivi médian (4,0 mois), d'un nombre de patients exposés relativement faible (107 patients) et du peu d'évènements :

- 3 patients étaient en récurrence (1 récurrence rapportée via une fiche de suivi uniquement et 2 via une fiche d'arrêt uniquement) (récurrence à 0,6 ; 5,5 mois et 10,9 mois),
- 15 patients ont arrêté définitivement leur traitement,
- Absence de décès rapporté,

Les données collectées depuis le début de l'AP 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 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, à l'inclusion, le score QLQ-C30 était de 73.1 ($\pm$ 16.7) en moyenne à l'initiation pour la santé globale. Ce score était comparable à celui observé à l'inclusion dans l'étude OlympiA pour le bras olaparib, à la fois chez les patients ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante (69.4 $\pm$ 19.2) et adjuvante (71.3 $\pm$ 19.1). Dans l'AP, le score restait assez stable sur les deux premiers mois (63.7 $\pm$ 22.32 à M1 et 65.1 $\pm$ 19.6 à M2). De M3 (64.8 $\pm$ 19.0) à M9 (64.0 $\pm$ 22.6), les valeurs du score QLQ-C30 restent très proches. Le nombre de données

manquantes à M12 (94.4% à M12) ne permettait pas d'interprétation fiable de ces valeurs bien que les scores restaient assez similaires.

Dans l'étude Pivot, les données de qualité de vie EORTC QLQ-C30 sont recueillies tous les 6 mois sur 24 mois (au moment de l'analyse intermédiaire), les scores évoluent peu tout au long de cette période et semblent proches des valeurs observées dans l'AP à M6 (64.03 ± 22.61).

L'ensemble des capacités fonctionnelles (physique / cognitive / sociale / émotionnelle ou psychologique et limitations dans les activités quotidiennes) ont légèrement diminué en moyenne (les scores moyens ont diminué d'environ 15 points) au cours du temps depuis l'inclusion jusqu'à M6. Cette diminution est d'autant plus remarquable pour les limitations dans les activités quotidiennes 85.1 ± 19.2 à l'initiation versus 63.8 ± 32.0 à M6.

Pour l'ensemble des valeurs c'est à M6 que les capacités fonctionnelles sont les plus faibles cependant les 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 à l'exception de la fatigue, des insomnies et des douleurs qui restaient stables au cours du suivi. Pour les insomnies les valeurs étaient de 35.1 ± 33.9 à l'initiation, 43.6 ± 38.4 à M1, 40.3 ± 36.8 à M2, 35.4 ± 30.5 à M3, 47.8 ± 37.4 à M6 45.6 ± 34.2 à M9. Une nette augmentation du score des insomnies est rapportée à M12 (score moyen de 72.2 ± 44.3 mais cette donnée est à interprétée avec prudence car seulement 6 patients ont un score disponible. Pour les douleurs, les valeurs étaient de 20.1 ± 23.9 à l'initiation, 27.0 ± 29.5 à M1, 26.4 ± 28.7 à M2, 26.3 ± 28.9 à M3 et 27.5 ± 29.1 à M6, 32.3 ± 33.0 à M9 et 25.0 ± 25.3 à M12. Le score de nausée et vomissement à l'inclusion (3.17 ± 7.30) était notamment faible et comparable à ceux observés dans l'étude OlympiA (3.2 ± 9.23 et 3.1 ± 8.73 chez les patients traités par chimiothérapie néoadjuvant et adjuvant respectivement) et aux valeurs de référence moyennes (SD) correspondantes de la population de référence de l'EORTC, soit 3,7 (11,7)¹.

Les scores de QLQ-C30 sur les symptômes restent généralement stables au cours du suivi, à l'exception des scores associés à la fatigue qui augmentent de façon importante à M1 puis se stabilisent (27.3 ± 23.1 à l'initiation, 45.6 ± 29.4 M1, 46.8 ± 26.1 à M2, 40.9 ± 23.7 à M3 et 43.5 ± 27.2 à M6).

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= 39	Période cumulée N = 107
Initiation		
N	18	56
Moyenne ± ET	71.29 ± 14.62	73.06 ± 16.66
Médiane	70.85	75.00
Min. ; Max.	50 ; 100	33.3 ; 100
Manquant	21 (53.8%)	51 (47.7%)
M1		
N	16	54
Moyenne ± ET	56.78 ± 19.29	63.74 ± 22.32
Médiane	62.50	66.70
Min. ; Max.	16.7 ; 83.3	16.7 ; 100
Manquant	23 (59.0%)	53 (49.5%)
M2		
N	11	42
Moyenne ± ET	62.88 ± 19.85	65.08 ± 19.58
Médiane	66.70	66.70
Min. ; Max.	33.3 ; 100	25 ; 100
Manquant	28 (71.8%)	65 (60.7%)
M3		
N	7	32
Moyenne ± ET	69.06 ± 7.92	64.84 ± 19.02
Médiane	66.70	66.70
Min. ; Max.	58.3 ; 83.3	16.7 ; 100
Manquant	32 (82.1%)	75 (70.1%)
M6		
N	4	22
Moyenne ± ET	62.50 ± 36.94	64.03 ± 22.61
Médiane	66.65	66.70
Min. ; Max.	16.7 ; 100	16.7 ; 100
Manquant	35 (89.7%)	85 (79.4%)

	Période couverte par le rapport N= 39	Période cumulée N = 107
M9		
N	1	16
Moyenne ± ET	83.30 ± .	66.66 ± 21.30
Médiane	83.30	66.70
Min. ; Max.	83.3 ; 83.3	8.3 ; 91.7
Manquant	38 (97.4%)	91 (85.0%)
M12		
N	1	6
Moyenne ± ET	83.30 ± .	65.27 ± 21.99
Médiane	83.30	70.85
Min. ; Max.	83.3 ; 83.3	25 ; 83.3
Manquant	38 (97.4%)	101 (94.4%)

e. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période couverte par le rapport :

Au cours de la période de référence allant du 01 Décembre 2022 au 31 Août 2023, dans le cadre de l'AAP OLYMPIA, 79 cas comprenant 151 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 79 cas comprenaient 34 effets indésirables (9 EI graves et 25 EI non graves), 66 événements indésirables (19 graves et 47 non graves) et 51 situations particulières.

Ces 79 cas concernaient 77 patients identifiés (Un patient parmi les 77 patients possède 3 cas associés).

Les effets indésirables graves (n=9) comprenaient 1 effet indésirable grave et inattendu (hématotoxicité) et 8 effets indésirables graves et attendus.

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=25) comprenaient 19 effets indésirables non graves et attendus et 6 effets indésirables non graves et inattendus (Mauvaise tolérance, Trouble du transit intestinal, Reflux gastrique, Perte de poids (3Kg), Perte de poids (5Kg), Bouffée de chaleur).

Sur la période couverte par ce rapport, 17 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 31 Août 2023 pour l'AAP OLYMPIA, 116 cas comprenant 227 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 116 cas comprenaient 49 effets indésirables (11 graves et 38 non graves), 86 événements indésirables (21 graves et 65 non graves) et 92 situations particulières.

Ces 116 cas concernaient 114 patients identifiés.

Les effets indésirables graves (n=11) comprenaient 10 effets indésirables graves et attendus et 1 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=38) comprenaient 29 effets indésirables non graves et attendus et 9 effets indésirables non graves et inattendus dont 3 rapportés dans la période du 1^{er} rapport (Effet indésirable non spécifié, Arthralgie, Constipation).

Sur la période couverte par ce rapport, 23 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 deuxième rapport couvre les données recueillies dans le cadre du PUT-RD chez les patients inclus dans l'AP :

- sur la période du 01 décembre 2022 au 31 août 2023.
- sur la période du 31 mars 2022 au 31 août 2023 (période cumulée).

Sur la période couverte par ce rapport, au total, 129 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 99 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 39 patients (patients exposés).

Depuis le début de l'AP, au total, 259 demandes d'accès au traitement ont été reçues et 199 patients ont été inclus. Des données confirmant l'administration du traitement ont été renseignées pour 107 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 patientes plus âgées (21,6% 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 et sont identiques aux conditions d'utilisation de l'étude pivot OlympiA et au libellé de l'AMM octroyée le 02 août 2022. 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 réduit liée à une insuffisance rénale (1 sur la période couverte par le rapport et 2 sur la période cumulée) et 36 patients (soit 33.7 % 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 basée sur les données issues de cette extraction était limitée. Du fait de la courte période de suivi médian (4,0 mois), d'un nombre de patients exposés très faible et du peu d'événements :

- Trois patients étaient en récurrence sur la période couverte par le rapport,
- Quinze patients ont arrêté définitivement leur traitement,
- Absence de décès rapporté,

Bien qu'aucune conclusion ou comparaison aux résultats de l'étude pivot OlympiA ne puisse être apportée sur l'efficacité de LYNPARZA (olaparib) dans cet AP, l'absence de décès et le très faible nombre d'événements de récurrences 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).

Au total, 116 cas comprenant 227 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 116 cas comprenaient 49 effets indésirables (11 graves et 38 non graves), 86 événements indésirables (21 graves et 65 non graves) et 92 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 taux de 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 31 août 2023, le taux de retour des fiches d'initiation était de 58.4 % et celui des fiches de suivi variait en fonction de la durée de traitement de 41,2 % à 85 %.

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

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>.