

Résumé du rapport de synthèse N°1

Accès Précoce LYNPARZA (olaparib) 100 et 150 mg, comprimé pelliculé

Période du 30 mars 2023 au 30 novembre 2023

INTRODUCTION

Le 30 mars 2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'Accès Précoce post-autorisation de mise sur le marché (post-AMM) ou AP2 pour le médicament Lynparza (olaparib) 100 et 150 mg, comprimé pelliculé dans l'indication : en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. La mise à disposition du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 25 avril 2023. Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication en France le 16 décembre 2022.

DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'AP

1.1. Caractéristiques des patients/prescripteurs

1.1.1. Suivi des patients

Sur la période du 30 mars 2023 au 30 novembre 2023, 75 patients ont fait l'objet d'une demande d'accès au traitement par Lynparza (olaparib) dans le cadre de l'Accès Précoce. Parmi eux, 61 patients (81,3%) remplissaient tous les critères d'utilisation du médicament et ont été inclus dans l'AP. Sur les 14 patients n'ayant pas pu être inclus : 12 patients n'étaient pas en 1^{ère} ligne de CPRCm, 1 patient n'était pas au stade CPRCm et 1 patient était éligible à l'olaparib en monothérapie et non pas à une association à l'abiratérone et la prednisone.

Données manquantes

A la date de DLP (30 novembre 2023), 61 fiches de demandes d'accès et 3 fiches d'arrêt (4,9%) ont été renseignées par les professionnels de santé. Parmi les fiches reçues, les données complétées étaient relativement exhaustives avec des taux de données manquantes très faibles (entre 0 et 11,5% selon les paramètres).

Arrêts de traitement

Sur la période du rapport, 3 patients (4,9%) ont arrêté le traitement définitivement, après de courtes durées d'exposition au Lynparza : deux d'entre eux pour effet thérapeutique non satisfaisant (dont un présentait également une progression de la maladie) et un qui est décédé.

1.1.2. Caractéristiques générales des patients

Au moment de leur inclusion dans l'AP, les patients, qui étaient tous des hommes adultes, avaient un âge médian de 76,4 ans [min 46,9 ans – max 87,8 ans]. Plus de la moitié des patients avaient entre 75 et 85 ans (52,5%) et plus d'un tiers d'entre eux avaient entre 65 et 75 ans (36,1%).

1.1.3. Caractéristiques de la maladie

Le délai médian entre le diagnostic initial du cancer de la prostate et la demande d'accès était de 55,2 mois (soit 4,6 ans) [min 4,8 mois – max 324,8 mois]. Ces cancers de la prostate étaient diagnostiqués majoritairement au stade localisé ou localement avancé (dans 59,0% des cas) ou au stade CPHSm (cancer de la prostate hormonosensible métastatique, dans 32,8% des cas) et plus rarement au stade CPRCm (cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, dans 8,2% des cas).

Les métastases des patients de la cohorte étaient majoritairement localisées au niveau osseux (70,5% des cas) et des ganglions à distance (29,5%) ou locorégionaux (24,6%), ce qui est comparable à la population de l'essai clinique de phase III PROpel (Saad F, 2023 Oct). A noter que les patients pouvaient avoir plusieurs sites métastatiques.

Le délai entre le diagnostic de CPRCm et la demande d'accès au traitement était court avec une médiane de 1,4 mois [min 0,0 mois – max 114,6 mois].

Concernant les caractéristiques des patients inclus, ils avaient majoritairement un statut HRR (Réparation par Recombinaison Homologue) inconnu (83,6% des cas). Ils présentaient majoritairement un bon état général avec des scores ECOG de 0 (62,3% des cas) ou 1 (27,9% des cas). Plus de la moitié des patients (55%) présentaient un cancer très agressif avec un score de Gleason de 8 tandis que 23,3% des patients présentaient un score de Gleason de 7 (3+4) et 13,3% d'entre eux un score de 7 (4+3). Une minorité de patients (8,3%) présentaient un cancer de bas grade avec un score de Gleason de 6 au diagnostic.

La tension artérielle au moment de la demande d'accès était également demandée et 36,1% des patients présentaient une hypertension artérielle associée, caractérisée par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mm Hg, ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mm Hg. Il s'agit là d'une différence avec l'essai clinique de phase III PROpel qui excluait les patients présentant une hypertension non contrôlée (Saad F, 2023 Oct). En termes de comorbidités, parmi les 61 patients inclus dans l'AP, 31 (50,8%) présentaient des antécédents médicaux d'intérêt. Un reclassement de ces données a permis d'identifier que 16 de ces 31 patients (51,6%) présentaient une hypertension artérielle (traitée ou non), parfois associée à d'autres comorbidités.

La totalité des patients inclus avait reçu au moins un traitement antérieur au stade antérieur à la résistance à la castration métastatique. La plupart des patients (58 soit 95,1%) avaient reçu une suppression androgénique. Un tiers des patients (21 soit 34,4%) avaient reçu une hormonothérapie de 2^{ème} génération avec la répartition suivante (un patient pouvant avoir reçu plusieurs hormonothérapies de 2^{ème} génération) : 8 patients (38,1%) de l'abiratérone, 7 patients (33,3%) de l'apalutamide, 4 patients (19,0%) de l'enzalutamide et 3 patients (14,3%) du darolutamide. Une minorité de patients (4, soit 6,6%) avaient reçu du docétaxel et aucun patient n'avait reçu d'inhibiteur de PARP.

1.1.4. Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de l'AP, 41 médecins répartis dans 38 centres hospitaliers (16 CHG, 11 centres privés, 6 CLCC et 5 CHU) ont inclus au moins un patient. Ils étaient pour la plupart (40 médecins soit 97,6%) spécialistes en oncologie et l'un d'entre eux était « compétent en cancérologie ».

Le nombre médian de patients inclus par établissement hospitalier était de 1 [min 1 patient – max 7 patients] et la répartition par médecin prescripteur était similaire.

En terme géographique, 9 établissements (23,7%) étaient situés en Auvergne-Rhône-Alpes, 6 établissements (15,8%) dans le Grand Est et 5 (13,2%) dans les Hauts-de-France. La répartition géographique des médecins prescripteurs est similaire.

Au total, il n'a pas été observé d'écart entre la population incluse dans l'AP et les critères d'éligibilité prévus par le PUT-RD. Les patients inclus dans l'AP avaient des caractéristiques globalement similaires aux patients randomisés dans l'étude PROpel (Saad F, 2023 Oct). L'AP a permis également d'inclure une population plus large respectant les critères d'éligibilité du PUT-RD et correspondant à la pratique en vie réelle avec notamment l'inclusion de patients hypertendus et de patients précédemment traités par hormonothérapie de 2^e génération, ce qui n'était pas le cas dans l'étude. Les traitements utilisés avant l'administration de Lynparza étaient conformes à la pratique clinique et aux recommandations en vigueur chez les patients métastatiques hormonosensibles.

1.2. Conditions d'utilisation du médicament

Dans le cadre de l'indication de l'AP, le Lynparza devait être utilisé « en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone ». Ce critère a été respecté puisque 100% des patients avaient au moins un traitement concomitant par abiratéron et prednisone ou prednisolone.

Concernant la posologie à l'initiation, elle correspondait dans la plupart des cas (56 patients soit 91,8%) à la dose standard prévue dans le RCP de 300 mg deux fois par jour. Pour 5 patients (8,2%), la posologie était réduite à 200 mg deux fois par jour, ce qui est recommandé notamment dans le cas de patients insuffisants rénaux. Pour 4 de ces 5 patients, on retrouvait bien la présence d'une insuffisance rénale dans la section « Antécédents médicaux d'intérêt ».

La durée d'exposition au traitement a été approximée en l'absence de fiche d'initiation de traitement en prenant en compte la date de demande d'accès et soit la date d'arrêt définitif (en cas d'arrêt) soit la date de DLP. La durée médiane d'exposition au traitement est de 4,01 mois [min 0,2 mois – max 6,5 mois]. La majorité des patients ont été exposés entre 3 et 6 mois (55,7%), ce qui est cohérent pour un AP ayant démarré depuis 7 mois, 36,1% des patients ont été exposés entre 0 et 3 mois et seulement 8,2% d'entre eux entre 6 et 9 mois.

En conclusion, les conditions d'utilisation du Lynparza (olaparib) sont celles prévues dans le PUT-RD de l'AP, avec la plupart des patients initiant à la dose standard de 600 mg/jour (91,8%) et une minorité de patients initiant à la dose réduite de 400 mg/jour dont la majorité étant insuffisants rénaux comme indiqué dans le RCP. De même tous les patients étaient bien traités en association à l'abiratéron et à la prednisone ou prednisolone.

1.3. Données nationales de pharmacovigilance

Au total, au cours de la période allant du 30 mars 2023 au 30 novembre 2023, dans le cadre de l'AAP PROpel, 11 patients ont présenté au moins un effet indésirable ou un événement indésirable (2 cas graves et 9 cas non graves).

Les 11 cas comprennent :

- 1 effet indésirable :
 - 1 grave
 - 0 non grave
- 8 évènements indésirables :
 - 1 grave
 - 7 non graves
- 7 situations particulières :
 - 0 grave
 - 7 non graves.

L'effet indésirable rapporté était grave et inattendu.

Les PTs des effets indésirables inattendus sont décrits dans le tableau ci-dessous

SOC	Nombre d'effets indésirables graves	Nombre d'effets indésirables non-graves	Nombre total d'effets indésirables
MedDRA PT	Inattendu	Inattendu	Inattendu
Affections hématologiques et du système lymphatique	1	0	1
Pancytopénie	1	0	1
TOTAL	1	0	1

Sur la période couverte par ce rapport, 2 cas comprenant des événements d'évolution fatale ont été rapportés et aucun cas de mise en jeu du pronostic vital n'a été rapporté. Les deux cas d'évolution fatale comprenaient :

- 1 effet indésirable (1 pancytopénie)
- 1 évènement non relié (décès pour cause inconnue).

Sur la période couverte par ce rapport, aucun cas avec un effet indésirable ayant entraîné une modification du traitement, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement par Lynparza (olaparib) n'a été identifié.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié sur les cas rapportés durant la période du premier rapport de l'AAP PROpel. Les données analysées ne modifient pas la balance bénéfice-risque de Lynparza (olaparib).

CONCLUSION

Sur la période du 30 mars 2023 au 30 novembre 2023, 61 patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) ont été inclus dans l'Accès Précoce post-AMM Lynparza (olaparib). Les patients inclus étaient tous des hommes adultes avec un âge médian de 76,4 ans [min 46,9 ans – max 87,8 ans]. Aucun patient n'avait initié le traitement par Lynparza avant le début de l'AP.

Les données au moment de l'inclusion dans l'AP décrivent la sévérité de la maladie à l'initiation du traitement par Lynparza (olaparib). Les patients inclus présentaient majoritairement un bon état général avec des scores ECOG de 0 (62,3% des cas) ou 1 (27,9% des cas). Plus de la moitié des patients (55%) présentaient un cancer très agressif avec un score de Gleason de 8 tandis que 23,3% des patients présentaient un score de Gleason de 7 (3+4) et 13,3% d'entre eux un score de 7 (4+3). Une minorité de patients (8,3%) présentaient un cancer de bas grade avec un score de Gleason de 6. Les métastases des patients de la cohorte étaient majoritairement localisées au niveau des os (70,5% des cas) et des ganglions à distance (29,5%) ou locorégionaux (24,6%), ce qui est comparable à la population de l'essai clinique de phase III PROpel (Saad F, 2023 Oct). A noter que les patients pouvaient avoir plusieurs sites métastatiques.

En termes de comorbidités, 31 patients (50,8%) présentaient des antécédents médicaux d'intérêt. Un reclassement de ces données a permis d'identifier que 16 de ces 31 patients (51,6%) présentaient une hypertension artérielle (traitée ou non), parfois associée à d'autres comorbidités. La majorité des patients (96,7%) n'avaient pas d'autre cancer de moins de 5 ans et la majorité des patients (95,1%) n'avaient pas d'antécédents d'événements thromboemboliques veineux.

La totalité des patients inclus avait reçu au moins un traitement antérieur au stade résistant à la castration métastatique. La plupart des patients (58 soit 95,1%) avaient reçu une suppression androgénique. Un tiers des patients (21 soit 34,4%) avaient reçu une hormonothérapie de 2^{ème} génération. Une minorité de patients (4, soit 6,6%) avaient reçu du docétaxel et aucun patient n'avait reçu d'inhibiteur de PARP.

Concernant les modalités d'utilisation du Lynparza dans le cadre de l'AP, il devait être utilisé « en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone ». Ce critère a été respecté puisque 100% des patients avaient au moins un traitement concomitant par abiratérone et prednisone ou prednisolone. Par ailleurs, 19 patients (31,1%) recevaient également des agents anti-résorptifs (principalement du Denosumab, pour 18 d'entre eux). L'AP a permis également d'inclure une population plus large respectant les critères d'éligibilité du PUT-RD et correspondant à la pratique en vie réelle avec notamment l'inclusion de patients hypertendus et de patients précédemment traités par hormonothérapie de 2^e génération.

La posologie à l'initiation correspondait dans la majorité des cas (56 patients soit 91,8%) à la dose standard prévue dans le RCP de 300 mg deux fois par jour. Pour 5 patients (8,2%), la posologie était réduite à 200 mg deux fois par jour, ce qui est recommandé notamment dans le cas de patients insuffisants rénaux (chez 4 patients sur 5). Le PUT-RD ne comprenant pas de fiches de suivi, il n'est pas possible de discuter l'efficacité du traitement.

A noter que sur la période, seuls 3 patients (4,9%) ont arrêté le traitement définitivement, après de courtes durées d'exposition (chez 4 patients sur 5) au Lynparza (respectivement 1,5 mois, 2,8 mois et 3,4 mois).

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été identifié.

Les données collectées dans le cadre de l'AP ne modifient pas la balance bénéfice-risque de Lynparza (olaparib) et le profil de tolérance connu décrit dans le RCP. AstraZeneca, exploitant de la spécialité pharmaceutique Lynparza (olaparib), poursuit la surveillance de ce médicament.