

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis****12 décembre 2018**

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 novembre 2018  
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 12 décembre 2018.*

***olaparib*****LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé**

B/112 (CIP : 34009 301 441 9 0)

**LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé**

B/112 (CIP : 34009 301 442 1 3)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	<b>L01XX46 (autre antinéoplasique)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« LYNPARZA comprimés pelliculés est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation des gènes BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<b>LYNPARZA comprimé est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LYNPARZA gélule.</b>
<b>ISP</b>	<b>LYNPARZA comprimé, n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>La forme comprimé de l'olaparib (4 comprimés par jour) est une forme galénique avec un dosage plus adapté que la forme gélule (16 gélules par jour) pour le traitement d'entretien à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation des gènes BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	8 mai 2018 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX 46 olaparib

## 02 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription des spécialités LYNPARZA 100 mg et 150 mg, sous forme de comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

L'olaparib (LYNPARZA) est un inhibiteur de l'enzyme PARP (poly-ADP ribose polymérase) destiné au traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

La forme gélule d'olaparib (LYNPARZA 50 mg, gélule) a déjà été évaluée par la CT (avis du 3 juin 2015). Sur la base des résultats d'une étude de phase II randomisée, en double-aveugle, ayant comparé olaparib au placebo chez 265 patientes non sélectionnées selon le statut mutationnel, mais avec une analyse en sous-groupe prévue au protocole selon le statut BRCA 1/2, la CT lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV en termes d'efficacité par rapport au placebo.

La dose recommandée de LYNPARZA gélules est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg ; cette posologie implique l'administration de 16 gélules par jour.

La dose recommandée de LYNPARZA comprimés est de 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg ; soit 4 comprimés par jour.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indication thérapeutique

**« LYNPARZA comprimés pelliculés est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation des gènes BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »**

## 03.2 Posologie

« Lynparza se présente en comprimés de 100 mg et 150 mg.

La dose recommandée de Lynparza est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour, **soit une dose quotidienne totale de 600 mg**. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose.

Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique 5.1 du RCP).

### Différences importantes de posologie entre Lynparza comprimés et gélules

Lynparza comprimés (100 mg et 150 mg) ne doit pas être substitué par Lynparza gélules (50 mg) sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation. Par conséquent, les recommandations posologiques spécifiques à chaque formulation doivent donc être suivies. »

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Dans le cadre de l'inscription de cette nouvelle forme galénique, Le laboratoire a fourni les données cliniques d'efficacité (étude SOLO2) réalisées avec la forme comprimé dans l'indication de l'AMM.

#### 4.1.1 Étude SOLO2 (D0816C00002)

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo réalisée chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (*platinum-sensitive relapsed* ou PSR) avec mutation des gènes *BRCA1/2*.

Cette étude a comparé l'efficacité du traitement d'entretien par Lynparza (300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour) administré jusqu'à la progression de la maladie, à un traitement par placebo chez 295 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire endométrioïde ou séreux de haut grade et PSR (randomisation selon un rapport de 2/1 : 196 olaparib et 99 placebo), en réponse (RC [réponse complète] ou RP [réponse partielle]) à une chimiothérapie contenant du platine, en termes de survie sans progression.

Le critère principal d'évaluation était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1. Les critères secondaires d'efficacité étaient le temps entre la randomisation et la seconde progression ou le décès (SSP2) ; la SG (survie globale), le temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement ou le décès (TDT), le temps entre la randomisation et le premier traitement anticancéreux suivant ou le décès (TFST), le temps entre la randomisation et le début du second traitement anticancéreux suivant ou le décès (TSST) ; et la qualité de vie via le score TOI (Trial Outcome Index), dérivé du questionnaire FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian).

Les patientes ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie contenant du platine et dont la maladie avait récidivé > 6 mois après la fin de l'avant-dernière chimiothérapie à base de platine ont été incluses.

Les patientes ne pouvaient pas avoir reçu auparavant un traitement par l'olaparib ou un autre inhibiteur de PARP. Les patientes pouvaient avoir reçu de traitement antérieur par bévacicumab, sauf dans le cadre de la ligne administrée immédiatement avant la randomisation.

Toutes les patientes présentaient une mutation germinale des gènes *BRCA1/2* (*gBRCA1/2m*) à l'inclusion. Les patientes présentant des mutations des gènes *BRCA1/2* ont été identifiées soit par un test sur la lignée germinale dans le sang avec un test local ou le test Myriad CLIA Integrated BRCA*Analysis*, soit par un test sur un échantillon tumoral avec un test local. D'importants réarrangements des gènes *BRCA1/2* ont été détectés chez 4,7 % (14/295) des patientes randomisées.

## **Résultats**

### **► Caractéristiques des patients inclus**

Les caractéristiques démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient généralement équilibrées entre les groupes olaparib et placebo. L'âge médian était de 56 ans dans les deux groupes.

Le cancer de l'ovaire était la tumeur primaire chez > 80 % des patientes. Le type histologique séreux était le plus fréquent (> 90 %), l'histologie endométrioïde a été rapportée chez 4,6 % des patientes. Dans le bras olaparib, 55 % des patientes n'avaient reçu que 2 lignes de traitement antérieures, 45 % avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus. Dans le bras placebo, 61 % des patientes n'avaient reçu que 2 lignes de traitement antérieures, 39 % avaient reçu 3 lignes de traitement ou plus. La plupart des patientes avaient un statut de performance ECOG 0 (81 %). L'intervalle sans platine était > 12 mois chez 60 % des patientes et > 6-12 mois chez 40 % des patientes. La réponse à la chimiothérapie antérieure avec platine était complète chez 47 % des patientes et partielle chez 53 % des patientes.

Dans les groupes olaparib et placebo, 17 % et 20 % des patientes avaient respectivement reçu du bévacicumab antérieurement.

### **► Résultats sur le critère de jugement principal (survie sans progression évaluée par l'investigateur)**

L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration de la SSP évaluée par l'investigateur avec l'olaparib par rapport au placebo, avec un *hazard ratio* (HR) de 0,30 (IC à 95 % [0,22-0,41] ;  $p < 0,0001$  ; médiane 19,1 mois olaparib vs 5,5 mois pour le groupe placebo).

L'évaluation par l'investigateur de la SSP a été confirmée par l'analyse en aveugle par un comité de revue radiologique indépendant (HR =0,25 ; IC à 95 % [0,18-0,35] ;  $p < 0,0001$  ; médiane 30,2 mois olaparib et 5,5 mois placebo). À 2 ans, 43 % des patientes traitées par olaparib étaient exemptes de progression contre seulement 15 % des patientes traitées par placebo.

Résultats sur les principaux critères secondaires :

### **► Critères de jugement secondaires**

#### **- Délai jusqu'à seconde progression**

La médiane de survie jusqu'à seconde progression a été de 18,4 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe olaparib comprimé (HR=0,50 ; IC95% [0,34 ; 0,72] ;  $p < 0,0002$ ).

#### **- Survie globale**

L'analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée après que 72 décès soient survenus (24,4% de maturité). Les résultats n'ont pas montré de différence entre le groupe olaparib et le groupe placebo dans la population avec mutation du gène BRCA (HR=0,80 IC95% [0,50 - 1,31] ;NS).

Les résultats sur les autres cités sont mentionnés dans le tableau ci-après :

**Tableau 1 : TDT, TFST, TSST – étude SOLO-2 (olaparib 300 mg, 2 fois par jour)**

	<b>Olaparib comprimé n=196</b>	<b>Placebo n=99</b>
<b>TDT (temps jusqu'à l'arrêt du traitement)</b>		
Événements, n (%)	112 (57,1 %)	86 (86,9 %)
Médiane de TDT, mois	19,4	5,6
HR ; IC <sub>95%</sub> ; p	HR = 0,31 ; IC <sub>95%</sub> [0,23 ; 0,42] ; p < 0,0001	
<b>TFST (temps entre la randomisation et le début du 1<sup>er</sup> traitement ultérieur ou le décès)</b>		
Événements, n (%)	92 (46,9 %)	79 (79,8 %)
Médiane de TFST, mois	27,9	7,1
HR ; IC <sub>95%</sub> ; p	HR = 0,28 ; IC <sub>95%</sub> [0,21 ; 0,38] ; p < 0,0001	
<b>TSST (temps entre la randomisation et le début du 2<sup>ème</sup> traitement ultérieur ou le décès)</b>		
Événements, n (%)	68 (34,7 %)	60 (60,6 %)
Médiane de TSST, mois	NA	18,2
HR ; IC <sub>95%</sub> ; p	HR = 0,37 ; IC <sub>95%</sub> [0,26 ; 0,53] ; p < 0,0001	

NA : non atteint

## 04.2 Qualité de vie

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes olaparib comprimé et placebo en termes d'évolution du score TOI moyen entre l'inclusion et à 12 mois (les scores TOI moyens à l'inclusion étaient respectivement de 75,26 et de 77,12).

## 04.3 Tolérance/Effets indésirables

Le pourcentage d'événements indésirables (EI) ayant conduit à l'arrêt du traitement à l'étude était de 10,8 % dans le bras olaparib comprimé versus 2,0 % dans le groupe placebo et ceux ayant conduit à une modification de la dose du traitement ont été rapportés dans 25,1% des cas dans le groupe olaparib comprimé versus 3,0% dans le groupe placebo

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient majoritairement de grade 1 à 2. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (chez plus de 30% des patientes) étaient les nausées (75,9 % vs 33,3% dans le bras placebo), l'anémie (43,1 % vs 7,1%), la fatigue (37,9 % vs 15,2), les vomissements (37,4 % vs 19,2%), la diarrhée (32,8 % vs 20,2 %) et l'asthénie (31,3 % vs 27,3).

Les EI graves étaient plus fréquents dans le bras olaparib comprimé (17,9 %) versus le bras placebo (8,1 %). Au total, 52 et 14 EIG de nature différente ont été rapportés chez 35 et 8 patientes dans les groupes olaparib comprimé et placebo, respectivement.

Les EI graves les plus fréquemment rapportés dans le groupe olaparib comprimé étaient (fréquence ≥ 2 patientes) : anémie (3,6 %), douleur abdominale (1,5 %), occlusion intestinale (1,5 %), thrombose veineuse profonde (1,0 %) et cancer gastrique (1,0 %).

Les EIG rapportés chez seulement une seule patiente étaient un cas de réaction anaphylactique et un cas de réaction d'hypersensibilité, tous deux reliés à l'administration d'un produit de contraste.

Au total, le profil de tolérance de l'olaparib comprimé dans cette étude pivot a été similaire à celui connu pour la forme gélule de l'olaparib.

## 04.4 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de LYNPARZA comprimé ont été évaluées dans une étude pivot de phase III (SOLO-2) qui a inclus des patientes avec mutation des gènes *BRCA1/2*, comme dans le champ de l'AMM actuel de la forme gélule.

Pour rappel, LYNPARZA gélule<sup>1</sup> a déjà été évalué par la Commission dans son avis du 3 juin 2015 sur la base des résultats d'une étude de phase II randomisée, en double-aveugle, ayant comparé olaparib au placebo chez 265 patientes non sélectionnées selon le statut mutationnel, mais avec une analyse en sous-groupe prévue au protocole selon le statut BRCA.

SOLO2 est une étude randomisée, en double aveugle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement d'entretien par olaparib 300 mg [2 comprimés de 150 mg] deux fois par jour comprimé *versus* placebo chez des patientes présentant un cancer de l'ovaire avec une mutation des gènes *BRCA1/2*, en rechute et sensibles au platine et en situation de réponse thérapeutique (complète ou partielle), faisant suite à au moins deux lignes de chimiothérapies à base de sels de platine.

Un total de 295 patientes a été randomisé. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (PFS), évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. Les résultats présentés correspondent à l'analyse principale, réalisée après un suivi médian de 22,1 mois dans le groupe *olaparib* comprimé et de 19,6 mois dans le groupe placebo.

L'étude a atteint son objectif principal, en démontrant une amélioration de la SSP évaluée par l'investigateur avec l'olaparib par rapport au placebo, avec un HR =0,30 (IC à 95 % [0,22-0,41] ;  $p < 0,0001$  ; médiane 19,1 mois sous olaparib versus 5,5 mois sous placebo).

L'analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée après que 72 décès soient survenus (24,4% de maturité). Les résultats n'ont pas montré de différence entre le groupe olaparib et le groupe placebo dans la population avec mutation du gène BRCA (HR=0,80 IC95% [0,50 - 1,31] ;NS).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquents (rapportés chez plus de 30% des patientes) dans le groupe olaparib comprimé ont été des nausées, une anémie, une fatigue, des vomissements, une diarrhée et une asthénie. Les EI de grades  $\geq 3$  ont été rapportés dans une proportion supérieure dans le groupe olaparib comprimé (36,9%) versus le groupe placebo (18,2%). Les EI de grades  $\geq 3$  les plus fréquemment rapportés dans le groupe olaparib comprimé ont été l'anémie (19,5 %).

Globalement le profil de tolérance de l'olaparib comprimé dans cette étude pivot a été similaire à celui connu pour la forme gélule de l'olaparib.

## 04.5 Stratégie thérapeutique

Le diagnostic définitif et l'identification du stade du cancer de l'ovaire reposent sur la chirurgie et l'examen cytologique ou histologique des échantillons de tissus. Conformément à la classification FIGO, on distingue les cancers diagnostiqués à un stade précoce (stade I) et les autres considérés comme des stades avancés (stades II, III, IV).

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique pour les stades avancés est une combinaison de platine et de taxane (habituellement le carboplatine et le paclitaxel) associé ou pas à un antiVEGF (bevacizumab). Un traitement d'entretien par antiVEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été introduit en première ligne.

En cas de rechute sensible au platine (rechute survenue dans délai d'au moins 6 mois après la fin de la dernière cure par sels de platine), le protocole est modifié en associant au sel de platine un autre médicament notamment gemcitabine ou doxorubicine liposomale pégylée. A l'issue de cette seconde ligne de traitement, les patientes sont surveillées activement sans traitement médicamenteux spécifique. Pour les patientes qui n'auraient pas reçu de bevacizumab en première ligne, il est possible de l'introduire en association au carboplatine-gemcitabine. En dépit d'un taux de réponse élevé, la récurrence reste fréquente.

---

<sup>1</sup> La dose recommandée de LYNPARZA gélules est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg ; cette posologie implique l'administration de 16 gélules par jour.

La recherche de mutation des gènes *BRCA1/2*, qu'elle soit d'origine constitutionnelle ou somatique, réalisée en routine, dans le cadre du dispositif national d'oncogénétique, est recommandée chez l'ensemble des femmes présentant un cancer de l'ovaire, par l'INCa<sup>2</sup>. En effet, la détermination du statut *BRCA1/2* dès le diagnostic permettrait d'envisager un traitement d'entretien par olaparib au moment d'une éventuelle rechute.

En cas de deuxième rechute sensible, le traitement préconisé est le niraparib (ZEJULA) quel que soit le statut de la mutation BRCA 1/2 et olaparib (LYNPARZA) uniquement en cas de mutation de celui-ci.

En cas de mutation du gène BRCA, la place de l'olaparib vis-à-vis du niraparib comme traitement d'entretien n'est pas connue du fait de l'absence de donnée comparative entre ces deux médicaments.

Place dans la stratégie thérapeutique :

**Dans ce contexte la forme comprimé de l'olaparib (4 comprimés par jour) est une forme galénique avec un dosage mieux adapté que la forme gélule (16 gélules par jour) pour un traitement au long cours.**

**La Commission souligne que LYNPARZA comprimés (100 mg et 150 mg) ne doit pas être substitué par LYNPARZA gélules (50 mg) sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation.**

---

<sup>2</sup> INCa. Principales recommandations de prise en charge des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Avril 2017

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer de l'ovaire engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer de l'ovaire à visée curative.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement d'entretien après au moins deux lignes de chimiothérapies à base de platine
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse en cas de mutation du gène BRCA 1/2.

▮ Intérêt de santé publique :

Les cancers de l'ovaire, des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primitif représentent des situations cliniques graves mais relativement peu fréquentes et constituent donc un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau représenté par la population atteinte d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, sensible au platine, en rechute et dont la tumeur présente une mutation (somatique ou germinale) des gènes BRCA est faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2014-2019).

Au vu des données disponibles (amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par olaparib par rapport au groupe surveillance seule, absence d'impact sur la survie globale), l'impact sur la morbi-mortalité est difficilement quantifiable.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LYNPARZA dans cette indication.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYNPARZA est important dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique) et qui répondent (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. ».**

### 05.2 Amélioration du Service Médical Rendu

**LYNPARZA comprimé est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à LYNPARZA gélule.**

### 05.3 Population cible

La population cible de l'olaparib (LYNPARZA) comprend les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire haut grade séreux récidivant, sensible au platine, porteuses d'une mutation germinale et/ou somatique BRCA, en réponse à une seconde ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.

L'Institut de Veille Sanitaire a estimé l'incidence du cancer de l'ovaire en 2017 à 4 714 cas par an. Les cancers de l'ovaire sont le plus souvent des carcinomes épithéliaux (90%)<sup>3</sup> et comprennent différents types histologiques dont le type séreux est le plus commun et représente 80 à 85% de ces cancers, suivi du type endométrioïde (10%).

Le type séreux de haut grade était présent dans 85% des cas (avis d'experts).

<sup>3</sup> Colombo N, Peiretti M, Parma G, et al. on Behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of Oncology 2010 ; 21 (Supplement 5) : v23-v30.

En intégrant les corrélations entre les aberrations moléculaires et les différents types histologiques, la fréquence du haut grade séreux est aujourd'hui revue à la hausse, mais sans donnée chiffrée, elle a été prise en compte dans 85% des cas, soit entre 2 825 et 3000 patientes.

Le taux de mutation *BRCA* diffère selon les sources entre 10 et 38%. Une revue de la littérature suggère que ce taux est plus élevé en cas de type histologique haut grade séreux et de sensibilité au platine. Le taux de mutation germinale (*gBRCA*) est estimé en première ligne à 14% en population générale et 17,1% chez la patiente de haut grade séreux<sup>4</sup>. Si on considère les mutations germinales (*gBRCA*) et somatiques (*tBRCA*), le taux est estimé à 22,6%, soit entre 638 et 678 patientes par an.

Les rechutes suite à une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base de platine surviennent chez 75% des patientes en stade avancé, soit 478 à 508 patientes.

Lorsque l'intervalle libre est supérieur à 6 mois, les patientes ont une rechute dite sensible au platine et leur fréquence est estimée entre 70%<sup>5</sup> et 80%<sup>6</sup> dans la population générale, et à 85%<sup>3</sup> chez les patientes présentant une mutation, soit 406 à 432 patientes.

Le traitement standard de deuxième ligne comprend une association à base de sels de platine qui permet d'obtenir un taux de réponse de 50% à 60% dans la population générale des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, voire 50 à 70% chez les patientes sensibles au platine. Des données sur les patientes mutées sur les gènes *BRCA* montrent qu'elles répondent dans 65%<sup>4</sup> des cas. Nous retiendrons le taux de réponse de 60%.

A noter que le laboratoire a proposé une valeur sur le taux de réponse issue d'un recueil rétrospectif d'une cohorte française, cependant, le nombre de patientes ayant une mutation du *BRCA* était très faible (n=13) et ne permet pas de retenir cette référence.

La population cible de LYNPARZA serait de l'ordre de **250 patientes par an**.

Un certain nombre de patients n'ayant pas bénéficié de l'olaparib en traitement d'entretien en deuxième ligne pourraient en bénéficier lors des lignes suivantes. Sur avis d'expert, il est estimé que 50 patientes environ seraient éligibles à ce traitement, et principalement les dix-huit premiers mois à partir de la mise à disposition de ce médicament.

## 05.4 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène *BRCA* 1/2 (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. » et à la posologie de l'AMM.**

### ► Taux de remboursement proposé : 100 %

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

<sup>4</sup> Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30 : 2654-63

<sup>5</sup> Référentiel Bon usage, cancers gynécologiques 2012

<sup>6</sup> Haute Autorité de Santé Avis de la commission de Transparence Yondelis