

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

olaparib
LYNPARZA 100 et 150 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2¹

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à une monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine ou éribuline)

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le choix du traitement systémique du cancer du sein localement avancé ou métastatique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique, du délai avant la rechute, de l'état général du patient et des comorbidités.

Pour les patients ayant un cancer du sein HER2-/RH-, après traitement par anthracyclines et/ou taxanes, il n'existe pas de traitement standard au stade avancé. Plusieurs monochimiothérapies sont utilisées de façon séquentielle : capécitabine ou éribuline ou vinorelbine. La gemcitabine, un retraitement par anthracyclines ou taxanes et les sels de platine représentent d'autres alternatives. La polychimiothérapie est une alternative décidée au cas par cas.

¹ Pour l'indication précise, cf. page 3

Pour les patients ayant un cancer du sein HER2-/RH+, en cas de maladie sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital et d'évolution lente, le traitement privilégié est l'hormonothérapie éventuellement associée à un inhibiteur CDK4/6 ou à un inhibiteur sélectif mTOR. En cas de progression sous différentes lignes d'hormonothérapie ou d'évolution rapide de la maladie (avec notamment le développement de métastases viscérales), la chimiothérapie devient le traitement standard avec une prise en charge similaire à celle des cancers HER2-/RH-.

Place de LYNPARZA dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé HER2- :

Chez les patients ayant reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, et ayant un cancer avec des mutations germinales BRCA1/2, la monothérapie par LYNPARZA (olaparib), administrée par voie orale, est une alternative thérapeutique aux monochimiothérapies recommandées dans le traitement de 1^{ère} ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-.

En cas d'expression de récepteurs hormonaux (RH+), du fait de l'absence de donnée comparative à une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6, la place de LYNPARZA n'est pas déterminée face à cette option de traitement qui a récemment intégré la stratégie thérapeutique. Conformément au libellé d'indication et aux critères d'inclusion de l'étude, la commission considère que la place de LYNPARZA se situe après l'hormonothérapie, notamment en association à un inhibiteur de CDK 4/6, ce qui peut conduire à une utilisation à une ligne de traitement plus tardive. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement avec les monochimiothérapies utilisées de façon séquentielle.

Compte tenu du développement concomitant avec TALZENNA (talazoparib) dans cette indication, la place de LYNPARZA (olaparib) n'est pas connue vis-à-vis de cet autre inhibiteur de PARP. Le choix entre LYNPARZA (olaparib) et TALZENNA (talazoparib) sera fait au cas par cas en prenant notamment en compte le profil de tolérance de chacun de ces traitements.

Par ailleurs, en l'absence de donnée comparative, la place de LYNPARZA n'est pas connue vis-à-vis des sels de platine.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	<p>« Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients devaient avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs devaient également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. »</p>
SMR	Important
ASMR	<p>Tenant compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'un gain démontré en termes de médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) avec l'olaparib versus une monochimiothérapie au choix de l'investigateur mais de pertinence clinique modeste de 2,9 mois (7,03 versus 4,17 mois ; HR = 0,58 ; IC_{95%} [0,43 ; 0,80] ; p=0,0009), - de l'absence de gain démontré sur la survie globale lors de l'analyse finale, - de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative, <p>la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à une monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine ou éribuline).</p>
ISP	LYNPARZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les patients ayant reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, et ayant un cancer avec des mutations germinales BRCA1/2, la monothérapie par LYNPARZA (olaparib), administrée par voie orale, est une alternative thérapeutique aux monochimiothérapies recommandées dans le traitement de 1^{ère} ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-.</p> <p>En cas d'expression de récepteurs hormonaux (RH+), du fait de l'absence de donnée comparative à une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6, la place de LYNPARZA n'est pas déterminée face à cette option de traitement qui a récemment intégré la stratégie thérapeutique. Conformément au libellé d'indication et aux critères d'inclusion de l'étude, la commission considère que la place de LYNPARZA se situe après l'hormonothérapie, notamment en association à un inhibiteur de CDK 4/6, ce qui peut conduire à une utilisation à une ligne de traitement plus tardive. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement avec les monochimiothérapies utilisées de façon séquentielle.</p> <p>Compte tenu du développement concomitant avec TALZENNA (talazoparib) dans cette indication, la place de LYNPARZA (olaparib) n'est pas connue vis-à-vis de cet autre inhibiteur de PARP. Le choix entre LYNPARZA (olaparib) et TALZENNA (talazoparib) sera fait au cas par cas en prenant notamment en compte le profil de tolérance de chacun de ces traitements.</p> <p>Par ailleurs, en l'absence de donnée comparative, la place de LYNPARZA n'est pas connue vis-à-vis des sels de platine.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de LYNPARZA (olaparib), comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Ce médicament a obtenu une AMM centralisée le 08/04/2019 dans l'extension d'indication suivante : « Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients devaient avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs devaient également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. »

L'olaparib est un inhibiteur sélectif des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), dont PARP-1, PARP-2 et PARP-3, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. L'inhibition des PARP provoque l'apoptose des cellules tumorales avec mutation des gènes BRCA, déficientes dans le processus de recombinaison homologue.

A ce jour, un autre inhibiteur de PARP a également obtenu une indication (AMM en date du 20/06/2019) dans le cancer du sein avec mutation BRCA : TALZENNA (talazoparib). Son évaluation est réalisée par la commission de la Transparence en parallèle de celle de LYNPARZA.

LYNPARZA a déjà été évalué par la Commission, dans le traitement d'entretien du cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) chez les patientes en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine :

- en 2^{ème} ligne ou plus (SMR important et ASMR IV en termes d'efficacité par rapport au placebo²) ;
- en 1^{ère} ligne (en cours d'évaluation - phase contradictoire).

A noter également que la forme gélule de LYNPARZA n'est pas concernée par le présent avis (pas d'AMM dans l'indication concernée).

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Cancer de l'ovaire

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le :

- traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.
- 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 et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

Cancer du sein

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec

² HAS. Avis de la commission de la Transparence du 3 juin 2015. LYNPARZA

une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP).

Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. »

03 POSOLOGIE

« *Posologie*

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.

Durée de traitement

Cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation gBRCA1/2 :

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable.

Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité sur un re-traitement d'entretien par Lynparza après une première ou une nouvelle rechute chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou sur un re-traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (voir rubrique 5.1 du RCP).

Adaptations de la dose lors d'effets indésirables

Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique 4.8).

La réduction de dose recommandée est de 250 mg (un comprimé de 150 mg et un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 500 mg).

Si une nouvelle réduction de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) est recommandée.

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés. Les données cliniques sont limitées chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min).

Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients. Lynparza peut être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patients, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement.

Insuffisance hépatique

Lynparza peut être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classification de Child-Pugh A ou B) sans ajustement de dose (voir rubrique 5.2 du RCP). Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C), car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients.

Patients non caucasiens

Les données cliniques disponibles chez les patients non caucasiens sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.»

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés pour l'année 2018³, le cancer du sein représente 31,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus⁴. Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018³.

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique. Cette prédisposition est liée le plus souvent à la présence d'une mutation des gènes BRCA1/2. Les femmes atteintes d'un cancer du sein avec mutation des gènes BRCA présentent un risque plus élevé de développer le cancer à un âge précoce et un risque plus élevé de développer un second cancer sur le sein controlatéral⁵.

Approximativement 60% des cancers du sein avec mutation BRCA1 sont des cancers HER2- / non hormonodépendant ou RH- (20% en cas de mutation BRCA2). Les cancers avec mutation BRCA2 sont plus susceptibles d'être hormonodépendants (RH+)^{6,7}.

Le principal objectif recherché dans la prise en charge du cancer du sein avancé est une amélioration cliniquement significative de la survie globale des patients tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie.

Jusqu'à présent, en l'absence de traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein BRCA muté, le cancer du sein HER2- est pris en charge indépendamment du statut des gènes BRCA. Ainsi, jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs de PARP, la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé HER2- avec ou sans mutation BRCA était la suivante :

Cancer du sein avancé HER2- / RH- (environ 15% des cancers du sein⁸) :

En 1^{ère} ligne, la prise en charge repose sur la chimiothérapie séquentielle par anthracycline ou par taxane (docétaxel ou paclitaxel) pour les patientes naïves de ces traitements.

Après traitement par anthracyclines et/ou taxanes, il n'existe pas de traitement standard. Les traitements recommandés en monothérapie et utilisés de façon séquentielle sont les suivants : XELODA (capécitabine) ou HALAVEN (éribuline) ou NAVELBINE (vinorelbine) et leurs génériques. La gemcitabine ou un retraitement par anthracyclines ou taxanes représentent d'autres alternatives qui pourront être utilisés en deuxième intention. Récemment, la chimiothérapie à base

³ Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

⁴ Jéhannin-Ligier K et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France. 2017.

⁵ INCa. Recommandations et référentiels - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Avril 2017

⁶ Atchley DP et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4282–4288.

⁷ Mavaddat, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 ; 21 : 134-47.

⁸ ESME Academic Real World Data Platform on Metastatic Breast Cancer Statistical outputs V 0.7- 22 Mars 2019

de sels de platine est également devenue une option de traitement, notamment en cas de mutation des gènes BRCA^{9,10,11}.

La polychimiothérapie est réservée pour les cas de cancers avec facteurs de mauvais pronostic (progression rapide de la tumeur, métastases viscérales ou besoin de contrôle rapide des symptômes ou de la maladie).

A noter que la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab) en association au nab-paclitaxel a obtenu une AMM en août 2019 dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 ≥ 1 % et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique (en cours d'évaluation).

Cancer du sein avancé HER2- / RH+ (environ 60% des cancers du sein⁸) :

En cas de maladie sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital et d'évolution lente, le traitement privilégié est l'hormonothérapie (comprenant notamment le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase et le fulvestrant). Plusieurs lignes d'hormonothérapies sont recommandées. Une autre option thérapeutique est représentée par l'association de l'hormonothérapie à un inhibiteur CDK4/6 (abémaciclib, palbociclib, ribociclib) ou à un inhibiteur sélectif mTOR en 2^{nde} ligne en cas de résistance avérée (évérolimus).

En cas de progression sous différentes lignes d'hormonothérapie ou d'évolution rapide de la maladie (avec notamment le développement de métastases viscérales), la chimiothérapie devient le traitement standard avec une prise en charge similaire à celle des patients ayant un cancer RH-.

Chez les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et précédemment traités par anthracycline et taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique et par hormonothérapie, selon l'éligibilité, le besoin médical, en première ligne ou plus, est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Il persiste toutefois un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale des patients tout en améliorant ou maintenant leur qualité de vie.

⁹ NCCN guidelines - Breast Cancer – 2019

¹⁰ 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer - 2018

¹¹ Saint Paul de Vence 2015

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Jusqu'à l'AMM de TALZENNA (talazoparib) obtenue le 20/06/2019 et dont le développement a été concomitant avec celui de LYNPARZA (olaparib), aucun autre médicament ne disposait d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients étaient traités indépendamment de leur statut BRCA.

Ainsi, au regard du libellé de l'indication de LYNPARZA et en l'absence de traitement spécifique des cancers du sein BRCA mutés, les comparateurs cliniquement pertinents sont des traitements anticancéreux du cancer du sein HER2- utilisés en monothérapie, en 1^{ère} ligne ou plus au stade avancé ou métastatique et après traitement par une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique et par hormonothérapie en cas de cancer RH+ (sauf si inéligibles). Il n'existe pas de traitement standard dans ces situations.

Les hormonothérapies (seules ou en association à un inhibiteur de CDK4/6 ou à l'évérolimus) ne sont pas des comparateurs de LYNPARZA en raison du libellé de l'indication qui stipule que les patients doivent avoir été précédemment traités par hormonothérapie selon l'éligibilité.

► Cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec mutation germinale des gènes BRCA1/2

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
TALZENNA (talazoparib) <i>Pfizer PFE France</i>	Oui	En monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant des mutations germinales BRCA1/2. Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein positif aux récepteurs hormonaux (RH) doivent préalablement avoir reçu une hormonothérapie ou être considérés comme non-éligibles à une hormonothérapie			<i>En cours d'évaluation</i>	

*classe pharmaco-thérapeutique

► **Cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec ou sans mutation des gènes BRCA1/2**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
XELODA (capécitabine) et ses génériques <i>Roche</i>	Non	XELODA est également indiqué en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.	03/10/2018 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
NAVELBINE (vinorelbine) et ses génériques <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Non	Cancer du sein métastatique	16/03/2016 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
HALAVEN (éribuline) <i>Eisai</i>	Non	HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.	21/11/2018 (réévaluation SMR et ASMR)	Important	ASMR V en 2 ^{ème} ligne ASMR IV en 3 ^{ème} ligne et plus	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La gemcitabine ne dispose d'une AMM qu'en association dans le cancer du sein : elle est indiquée en association au paclitaxel dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie (néo)adjuvante. Sur la base des recommandations en vigueur, elle peut également être utilisée en monothérapie (en dehors de son indication AMM)^{9,10}. Elle est donc retenue comme comparateur cliniquement pertinent de LYNPARZA.

Les sels de platine (carboplatine ou cisplatine) sont recommandés dans les cancers du sein avancés triple négatifs ou résistants à l'hormonothérapie, associés ou non à une mutation des gènes BRCA et après traitement par un taxane ou une anthracycline^{9,10,11}. Ainsi, bien que non approuvés par l'indication de l'AMM dans le traitement du cancer du sein, ils sont retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents de LYNPARZA.

A noter que la spécialité TECENTRIQ (atezolizumab), qui a obtenu une AMM en août 2019, en association au nab-paclitaxel, dans le traitement du cancer du sein triple négatif localement avancé non résecable ou métastatique, dont les tumeurs présentent une expression de PD-L1 $\geq 1\%$ et n'ayant pas précédemment reçu de chimiothérapie en situation métastatique (en cours d'évaluation par la Commission), n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de LYNPARZA. En effet, l'association de TECENTRIQ à un taxane (nab-paclitaxel) ne se situe pas au même

niveau que LYNPARZA dans la stratégie thérapeutique : les patients éligibles aux inhibiteurs de PARP doivent avoir été précédemment traités notamment par un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique selon l'éligibilité et conformément au libellé d'indication de LYNPARZA.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

A ce jour, les médicaments cités ci-dessus (dans et sous les tableaux) sont les comparateurs cliniquement pertinents de LYNPARZA dans l'indication concernée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Aux Etats-Unis, LYNPARZA dispose d'une AMM depuis le 16/10/2018 dans l'indication suivante :
« Patients with deleterious or suspected deleterious gBRCAm, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative metastatic breast cancer who have previously been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting.

Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should have been treated with a prior endocrine therapy or be considered inappropriate for endocrine treatment. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza.»

Aucune condition concernant les traitements antérieurs par anthracyclines et taxanes n'est mentionnée dans ce libellé d'indication, à la différence de l'AMM européenne dont le libellé précise que « Les patients doivent avoir déjà reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. »

► Prise en charge à l'étranger

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Allemagne	Oui	Dans l'indication de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Dans l'indication de l'AMM
Espagne	Evaluation en cours	Dans l'indication de l'AMM
Italie	Evaluation en cours	Dans la sous-population HER2-/RH-
Japon	Oui	Dans l'indication de l'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de LYNPARZA (olaparib) repose sur une étude pivot de phase III (OlympiAD), en ouvert, ayant comparé l'olaparib à une chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi la capécitabine, la vinorelbine ou l'éribuline) chez des patients ayant un cancer du sein HER2- avec mutation germinale des gènes BRCA1/2.

07.1 Efficacité : étude OlympiAD

Référence	Robson M, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 2017 Aug
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02000622
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'olaparib versus une chimiothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 en termes de survie sans progression
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupe parallèles, comparative versus chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi capécitabine, vinorelbine et éribuline) La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - l'antécédent de traitement par chimiothérapie dans le cadre du traitement du cancer du sein métastatique (oui versus non) - le phénotype tumoral (HER2-/RH+ versus triple négatif) - l'antécédent de traitement par chimiothérapie à base de sels de platine dans le cadre du traitement du cancer du sein (oui versus non)
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 27 mars 2014 Fin du recrutement (dernier patient inclus) : 30 octobre 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 9 décembre 2016 Etude réalisée dans 125 centres dans 19 pays (dont 5 centres en France ayant inclus 9 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés de ≥ 18 ans - cancer du sein métastatique HER2- - mutation (délétère ou susceptible de l'être) germinale des gènes BRCA1/2 documentée - ECOG ≤ 1 - patients ayant reçu une anthracycline (sauf si contre-indiquée), et un taxane en traitement néoadjuvant, adjuvant ou métastatique - patients ayant reçu ≤ 2 lignes de traitement antérieures de chimiothérapie cytotoxique pour le cancer du sein métastatique. Les patients étaient donc éligibles à une mono-chimiothérapie de 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne. Les traitements antérieurs par thérapie hormonale ou thérapie ciblée non-hormonale étaient autorisés et n'étaient pas comptés comme des lignes de traitement - les patients RH+ devaient avoir reçu au moins une hormonothérapie (traitement adjuvant ou métastatique) et avoir progressé au cours de ce traitement, ou devaient être considérés comme inéligibles à une hormonothérapie - en cas de traitement antérieur par sels de platine : <ul style="list-style-type: none"> o pour un cancer du sein au stade avancé, les patients étaient éligibles s'ils n'avaient pas eu de progression de la maladie au cours de ce traitement. o pour un cancer du sein au stade (néo)adjuvant, les patients étaient éligibles s'ils avaient reçu la dernière dose de ce traitement ≥ 12 mois avant la randomisation. o comme traitement curatif pour un cancer autre qu'un cancer du sein sans présenter de signe de la maladie, les patients étaient éligibles s'ils avaient reçu ce traitement ≥ 5 ans avant l'entrée dans l'étude. - femmes non-enceintes ou ménopausées

	<p><i>A noter que les patients ayant un cancer du sein localement avancé ne rentrent pas dans les critères d'inclusion de l'étude.</i></p>
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - cancer du sein HER2+ - mutation des gènes BRCA1 et/ou BRCA2 considérée comme non délétère - chimiothérapie cytotoxique ou thérapie ciblée non-hormonale dans les 21 jours précédant le début du traitement de l'étude. Les patients recevant une hormonothérapie devaient avoir arrêté leur traitement au moins 7 jours avant le début du traitement de l'étude. Toute radiothérapie palliative devait être finie au moins 14 jours avant le début du traitement de l'étude. Les patients pouvaient recevoir une dose stable de biphosphonates ou dénosumab pour les métastases osseuses, avant ou pendant l'étude, si le traitement avait été débuté au moins 5 jours avant le début du traitement de l'étude. - traitement antérieur avec un inhibiteur de PARP, y compris l'olaparib - patients atteints d'un deuxième cancer primitif* - autre cancer dans les 5 ans précédant l'inclusion <p>*à l'exception des cancers de la peau autres que le mélanome traités de manière adéquate, cancers du col de l'utérus traités, carcinomes canaux in situ, carcinomes de l'endomètre de stade 1, grade 1 ou autres tumeurs solides, y compris lymphomes (sans atteinte de la moelle osseuse) traités de manière curative à ≥ 5 ans avant l'entrée dans l'étude</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Au cours de la période de sélection des patients, le statut mutationnel du gène BRCA a été confirmé chez tous les patients. Des visites étaient programmées toutes les semaines au cours des 3 premières semaines, puis toutes les 3 semaines jusqu'à la fin du traitement.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: flex-start;"> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> - cancer du sein métastatique avec mutation germinale BRCA1/2 - triple négatif (HER2-/HR-) ou HER2-/HR+ - ayant reçu ≤ 2 lignes de traitement antérieures de chimiothérapie cytotoxique pour le cancer du sein métastatique - ayant reçu une anthracycline et une taxane - patients HR+ devaient avoir progressé sous ≥ 1 hormonothérapie - patients ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine devaient : <ul style="list-style-type: none"> - ne pas avoir présenté de progression de la maladie au cours de ce traitement - avoir reçu la dernière dose de ce traitement ≥ 12 mois avant la randomisation en cas de traitement (néo)adjuvant - statut ECOG 0 ou 1 - ≥ 1 lésion évaluable selon les critères RECIST </div> <div style="width: 45%; text-align: center;"> <p>125 sites répartis dans 19 pays 5 centres en France</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> <p>Randomisation 2:1 N=302</p> </div> <p><i>Critères de stratification :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent de CT pour le cancer du sein métastatique - phénotype tumoral - antécédent de CT à base de sels de platine </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px;"> <div style="background-color: #800080; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> <p>Olaparib 300mg per os 2x/j</p> </div> <div style="background-color: #FFD700; padding: 5px; text-align: center;"> <p>Chimiothérapie standard choisie par l'investigateur (capécitabine, vinorelbine ou éribuline)</p> </div> <div style="background-color: #4B0082; color: white; padding: 5px;"> <p>Critère principal • SSP (RECIST 1.1, comité de revu indépendant)</p> <p>Critères secondaires • SG • SSP2 • ORR • Qualité de vie (EORTC-QLQ-C30) • Tolérance</p> </div> </div>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 2 :1, groupe olaparib : groupe contrôle) pour recevoir :</p> <p>Groupe olaparib :</p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparib, 300 mg (2 comprimés de 150 mg) 2 fois par jour (matin et soir à heures fixes, espacées de 12 heures). Les comprimés à 100 mg ont été utilisés pour gérer les réductions de dose. <p>Groupe chimiothérapie, selon le choix de l'investigateur : le patient recevait l'un des traitements suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - soit la capécitabine par voie orale à la dose de 2 500 mg/m²/j pendant 14 jours tous les 21 jours, - soit la vinorelbine par voie IV à la dose de 30 mg/m² à J1 et J8 tous les 21 jours, - soit l'éribuline mésylate par voie IV à la dose de 1,4 mg/m² (ou l'éribuline à la dose de 1,23 mg/m²) à J1 et J8 tous les 21 jours. <p>La durée de traitement correspondait au temps jusqu'à progression radiologique de la maladie selon les critères RECIST 1.1 ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité trop importante. Le cross-over n'était pas autorisé.</p>

<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans progression (SSP), évaluée par un comité de revue indépendant (BICR, Blinded Independent Central Review) et définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de progression radiologique de la maladie (selon les critères RECIST version 1.1) ou du décès quelle qu'en soit la cause, quel que soit l'événement survenant en premier. L'analyse a été réalisée sur la population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Survie sans progression 2 (SSP2) évaluée par l'investigateur et définie comme le temps entre la date de randomisation et la date de seconde progression documentée de la maladie ou du décès, quel que soit l'événement survenant le premier. 2. Survie globale (SG) défini comme le temps entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause. <p>Ces deux critères étaient évalués sur la population ITT</p> <p><u>Autres critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de réponse objective (ORR), évalué chez les patients ayant une maladie mesurable à l'inclusion, défini comme la proportion de patients ayant obtenu une RC (réponse complète) ou une RP (réponse partielle). La réponse tumorale était évaluée par le BICR en aveugle selon les critères RECIST 1.1. - Délai avant le début du premier traitement anticancéreux suivant ou décès (TFST), défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la date de début du premier traitement anticancéreux suivant la fin de l'arrêt du traitement de l'étude ou le décès. - Délai avant le début du second traitement anticancéreux suivant ou décès (TSST), défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la date de début du second traitement anticancéreux suivant la fin de l'arrêt du traitement de l'étude ou le décès. - Qualité de vie évaluée selon le questionnaire QLQ-C30
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence de 2,3 mois entre les deux groupes de traitement en termes de SSP, la valeur médiane attendue dans le groupe contrôle étant de 4 mois et celle dans le groupe traité de 6,3 mois, avec une puissance de 90% et un risque alpha de 2,5% par un test unilatéral, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 310 patients.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyse du critère de jugement principal : SSP Analyse principale : La progression de la maladie était évaluée par le comité de revue indépendant (BICR). L'analyse statistique a été conduite selon un test du log-Rank stratifié (prenant en compte les facteurs de stratification de la randomisation). L'évaluation principale de la SSP était prévue après la survenue d'environ 230 événements de progression radiologique ou décès. L'évaluation radiologique des tumeurs était réalisée toutes les 6 semaines (± 1 semaine) au cours des 24 premières semaines suivant la randomisation, puis toutes les 12 semaines (± 1 semaine). Une analyse de sensibilité de la SSP, évaluée par les investigateurs, était prévue au protocole.</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires L'analyse des critères secondaires a été réalisée lors de l'analyse du critère principal. De plus,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour la SG, une seconde analyse était prévue après la survenue d'environ 190 décès (maturité des données de 60%). - Le TFST et le TSST étaient évalués lors de la visite de suivi de 30 jours suivant l'arrêt du traitement de l'étude, puis toutes les 8 semaines. L'analyse de ces critères a été conduite selon la même méthodologie et le même modèle que l'analyse de la SSP et devait être réalisé lorsque les données de SG atteindraient une maturité de 60% (analyse finale de la SG après la survenue d'environ 190 événements). - L'évolution de la qualité de vie était mesurée par rapport à l'inclusion. Un changement cliniquement pertinent de la qualité de vie était défini par une variation ≥ 10 points pour le questionnaire QLQ-C30. Pour l'analyse des données de qualité

de vie, un modèle mixte de mesures répétées (MMRM, Mixed Model for Repeated Measures) a été utilisé. Le questionnaire était réalisé toutes les 6 semaines jusqu'à la progression de la maladie. Un seuil de 10 points était fixé au plan d'analyse statistique de l'étude pour définir la différence minimale cliniquement importante.

Analyses en sous-groupe

Des analyses exploratoires de la SSP (sans gestion de la multiplicité des tests) en 9 sous-groupes étaient prévues au protocole.

Contrôle du risque alpha

L'analyse du critère de jugement principal (SSP) ainsi les principaux critères secondaires d'efficacité (SSP2 et SG) ont fait l'objet d'un contrôle du risque α global de 5% (test bilatéral). Ils ont été testés selon une séquence hiérarchique prévue au protocole.

Les seuils de significativité à atteindre étaient les suivants :

- 1) Pour le critère principal SSP, une différence statistiquement significative entre les groupes était assurée si $p < 0,05$.
- 2) Pour le premier critère secondaire clé SSP2, une différence statistiquement significative entre les groupes était assurée si $p < 0,014$.
- 3) Pour le second critère secondaire clé SG, une différence statistiquement significative entre les groupes était assurée si $p < 0,008$.

En cas de non significativité des résultats pour la SSP2 ou la SG, ces critères étaient de nouveau testés lors de l'analyse finale de la SG (conduite à 60% de maturité, correspondant à la survenue d'environ 190 décès). Les seuils de significativité à atteindre étaient alors les suivants :

- 1) Pour le premier critère secondaire clé SSP2, une différence statistiquement significative entre les groupes était assurée si $p < 0,046$.
- 2) Pour le second critère secondaire clé SG, une différence statistiquement significative entre les groupes était assurée si $p < 0,048$.

Résultats :

► Effectifs

Au total, entre le 27 mars 2014 et 30 octobre 2015, 302 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 205 dans le groupe olaparib et
- 97 dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur :
 - 41 (42,3%) patients ont reçu la capécitabine,
 - 34 (35,1%) l'éribuline,
 - 16 (16,5%) la vinorelbine et
 - 6 (6,2%) patients randomisés dans le groupe chimiothérapie n'ont pas reçu de traitement (en raison de la décision du patient).

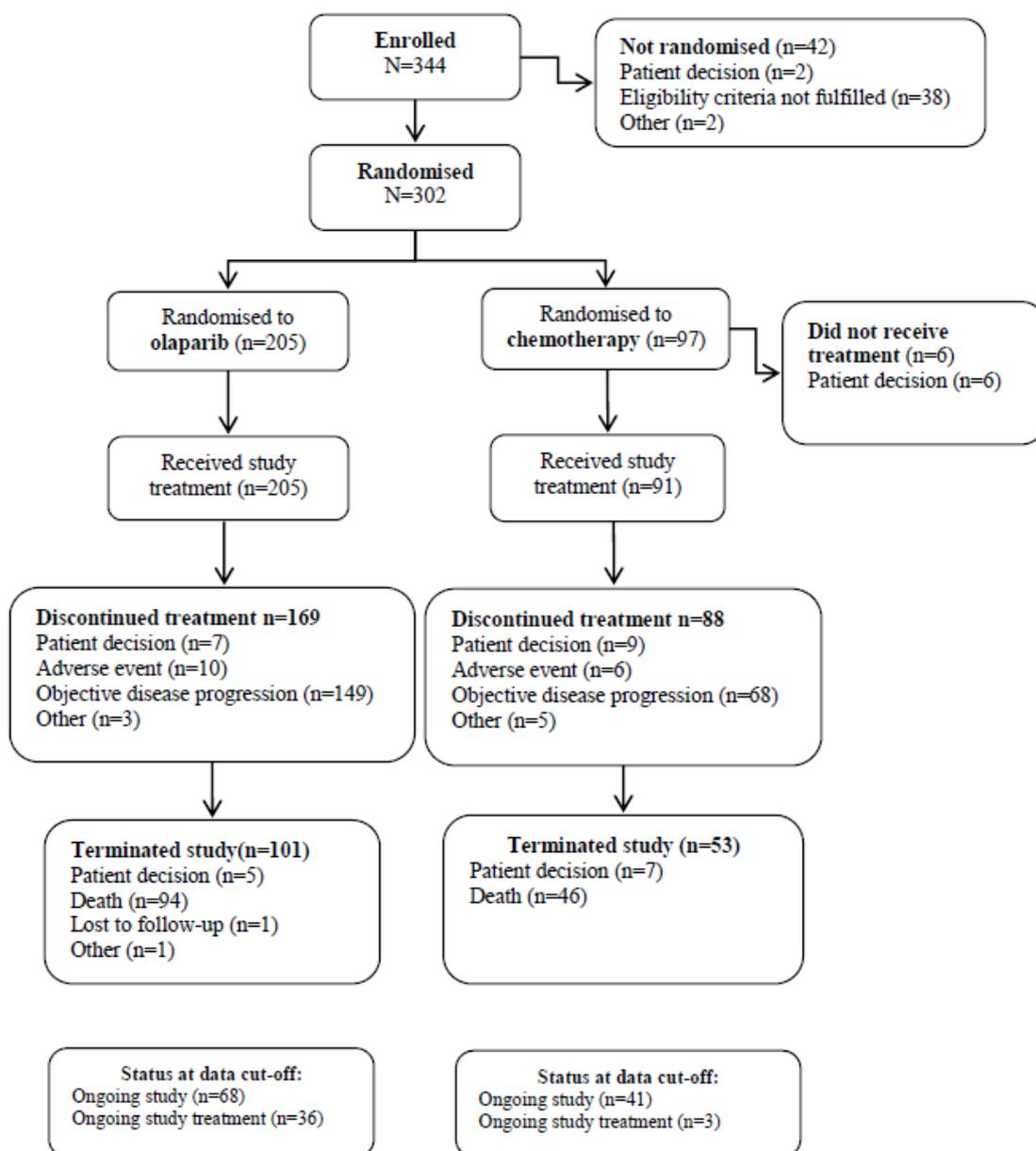


Figure 1 : Répartition des patients – OlympiAD – Population ITT

► Principales caractéristiques à l'inclusion

Les patients étaient majoritairement des femmes (97,7%), avec un âge médian de 44 ans et en bon état général (ECOG 0 : 69,5% et ECOG 1 : 30,5%). La majorité des patients était d'origine caucasienne (65,2%).

Les patients avaient un cancer du sein métastatique HER2-, avec une mutation germinale BRCA1/2, hormonodépendant dans la moitié des cas (50,3%). En médiane, les patients avaient reçu antérieurement 1 ligne de chimiothérapie. Les chimiothérapies antérieures les plus fréquemment reçues au stade métastatique étaient le paclitaxel (31,5%), la capécitabine (18,2%), le docétaxel (16,2%) ainsi que le cyclophosphamide, la gemcitabine, le carboplatine et la doxorubicine.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion dans l'étude OlympiAD

	Groupe Olaparib (N =205)	Groupe chimiothérapie (N =97)	Total (N =302)
Sexe, n (%)			
Femme	200 (97,6)	95 (97,9)	295 (97,7)
Age, ans			
Moyenne	45,0	45,9	45,3
Médiane	44,0	45,0	44,0
Origine, n (%)			
Caucasienne	134 (65,4)	63 (64,9)	197 (65,2)
Asiatique	66 (32,2)	28 (28,9)	94 (30,6)
ECOG, n (%)			
0	148 (72,2)	62 (63,9)	210 (69,5)
1	57 (27,8)	35 (36,1)	92 (30,5)
Phénotype, n (%)			
HER2-/RH+	103 (50,2)	49 (50,5)	152 (50,3)
HER2-/RH-	102 (49,8)	48 (49,5)	150 (49,7)
Stade du cancer			
Métastatique	205 (100)	97 (100)	302 (100)
Localement avancé	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Statut BRCA selon le test Myriad CDx, n (%)			
BRCA 1 positif	114 (55,6)	50 (51,5)	164 (54,3)
BRCA 2 positif	84 (41,0)	45 (46,4)	129 (42,7)
BRCA1 et BRCA 2 positifs	4 (2,0)	0 (0)	4 (1,3)
Information manquante/non confirmée par ce test	3 (1,5)	2 (2,1)	5 (1,7)
Délai depuis le diagnostic (années)			
Moyenne (ET)	4,8 (4,21)	4,7 (3,49)	4,8 (3,99)
Nombre de sites métastatiques à l'inclusion, n (%)			
1	46 (22,4)	25 (25,8)	71 (23,5)
≥ 2	159 (77,6)	72 (74,2)	231 (76,5)
Localisation des métastases à l'inclusion, n (%)			
Métastases osseuses ou locomotrices uniquement	16 (7,8)	6 (6,2)	22 (7,3)
Autres (dont métastases viscérales)	189 (92,2)	91 (93,8)	280 (92,7)
Métastases cérébrales	17 (8,3)	8 (8,2)	25 (8,3)
Nombre de lignes antérieures de chimiothérapie au stade métastatique, n (%)			
0	68 (33,2)	31 (32,0)	99 (32,8)
1	80 (39,0)	42 (43,3)	122 (40,4)
2	57 (27,8)	24 (24,7)	81 (26,8)
Médiane	1,0	1,0	1,0
Traitement antérieur par sel de platine, n (%)			
Au stade métastatique	43 (21,0)	14 (14,4)	57 (18,9)
Au stade (néo)adjuvant	15 (7,3)	7 (7,2)	22 (7,3)
Hormonothérapie antérieure chez les patients RH+, n (% des patients RH+)			
Au stade métastatique	68 (66,0)	30 (61,2)	98 (64,5)
Au stade (néo)adjuvant	80 (77,7)	36 (73,5)	116 (76,3)

► Critères de jugement principal : survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant (population ITT)

A la date d'analyse (09/12/2016), un total de 234 événements (progression de la maladie ou décès) étaient survenus, 163 (79,5 %) dans le groupe olaparib et 71 (73,2 %) dans le groupe chimiothérapie.

A cette date, la médiane de SSP, évaluée par un CRI comité indépendant, a été de 7,03 mois (IC_{95%} de [5,68 ; 8,31]) dans le groupe olaparib versus 4,17 mois (IC_{95%} : [2,79 ; 4,27]) dans le

groupe chimiothérapie, soit une différence absolue de + 2,9 mois en faveur d'olaparib, HR = 0,58 ; IC_{95%} [0,43 ; 0,80] ; p=0,0009.

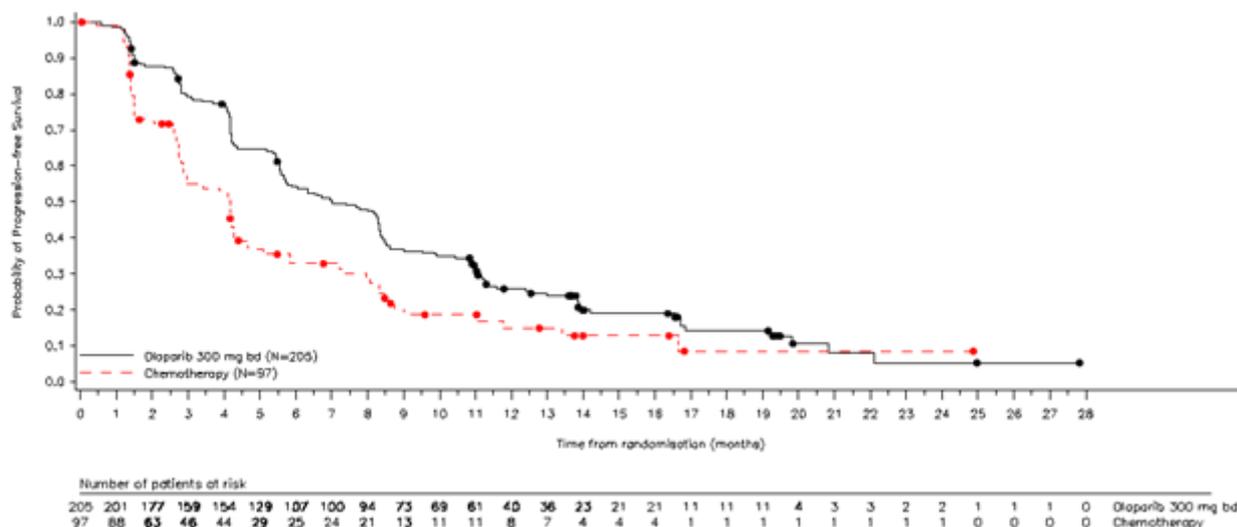


Figure 2 : Survie sans progression évaluée selon l'analyse Kaplan Meier (Population ITT) - OlympiAD

Les résultats de l'analyse de sensibilité (réalisée avec l'évaluation de la SSP par l'investigateur) ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, HR = 0,50 ; IC_{95%} [0,36 ; 0,68] ; p<0,0001. Les résultats des analyses en sous-groupes prévues au protocole sont présentés en annexe de ce document à titre descriptif. Ces résultats sont concordants avec les résultats de l'analyse principale.

▸ Critères de jugements secondaires hiérarchisés (population ITT)

▪ Survie sans progression 2 (SSP2) évaluée par l'investigateur

A la date d'analyse (09/12/2016), 157 événements de SSP2 ont été répertoriés, 104 (50,7 %) dans le groupe olaparib et 53 (54,6 %) dans le groupe chimiothérapie.

La médiane de SSP2 a été de 13,2 mois IC_{95%} [10,94 ; 15,34] dans le groupe olaparib versus 9,3 mois IC_{95%} [7,29 ; 10,35] dans le groupe chimiothérapie, soit une différence en valeur absolue de +3,9 mois en faveur d'olaparib, HR = 0,57 ; IC_{95%} [0,40 ; 0,83] ; p=0,0033 soit inférieur au seuil alpha bilatéral fixé à 1,4 %.

▪ Survie globale (SG)

- Analyse intermédiaire (en date du 09/12/2016)

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale (réalisée au moment de l'analyse de la SSP), il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes: la médiane de survie globale a été de 19,25 mois (IC_{95%} de [16,66 ; 21,82]) dans le groupe olaparib versus 19,61 mois (IC_{95%} de [14,09 ; 24,18]) dans le groupe chimiothérapie, HR=0,90 ; IC_{95%} [0,63 ; 1,29] ; NS.

- Analyse finale (en date du 25/09/17) :

Conformément au plan d'analyse statistique de l'étude, l'analyse finale a été réalisée après la survenue d'environ 190 décès (correspondant à une maturité des données de SG de 60%) avec un seuil de significativité fixé à 4,8%.

A la date d'analyse du 25/09/2017, 192 décès étaient survenus dont 130 décès dans le groupe olaparib et 62 décès dans le groupe contrôle. Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes : la médiane de survie globale a été de 19,3 mois (IC_{95%} [17,15 ; 21,55]) dans le groupe olaparib versus 17,1 mois (IC_{95%} [13,86 ; 21,85]) dans le groupe chimiothérapie, HR=0,90 ; IC_{95%} [0,66 ; 1,23] ; NS.

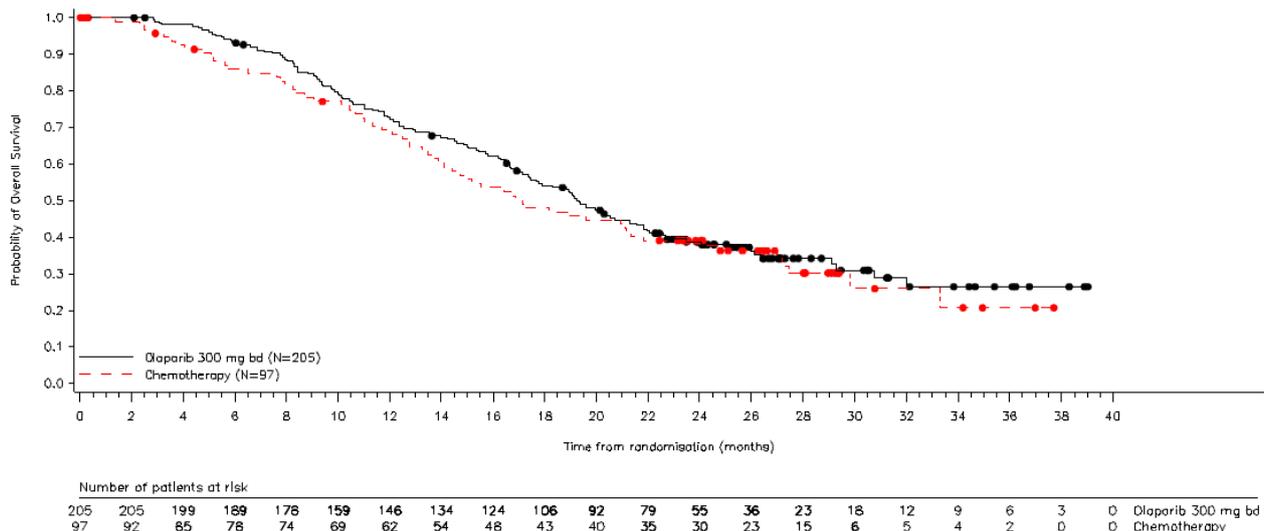


Figure 3 : Survie globale évaluée selon l'analyse Kaplan Meier (Population ITT) - OlympiAD

► Critères de jugements secondaires exploratoires

Les résultats des critères de jugement secondaires non hiérarchisés sont présentés à titre exploratoire puisque n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des analyses.

Taux de réponse objective (ORR)

Ce critère a été évalué sur les patients de la population ITT présentant une maladie mesurable à l'inclusion, soit 167 (81,5%) dans les groupe olaparib et 66 (68%) dans le groupe chimiothérapie. A la date du 09/12/2016, le taux de réponse objective a été de 59,9% (IC_{95%} [52,03; 67,38]) dans le groupe olaparib et de 28,8% (IC_{95%} [18,30 ; 41,25]) dans le groupe chimiothérapie

Délai jusqu'au premier traitement anticancéreux suivant ou décès (TFST)

A la date du 09/12/2016, sur la population ITT, la médiane de TFST a été de 9,4 mois dans le groupe olaparib et de 4,2 mois dans le groupe chimiothérapie.

Délai jusqu'au second traitement anticancéreux suivant ou décès (TSST)

A la date du 09/12/ 2016, sur la population ITT, la médiane de TFST a été de 14,3 mois dans le groupe olaparib et de 10,5 mois dans le groupe chimiothérapie.

► Autres résultats

Traitements anticancéreux ultérieurs au traitement de l'étude

Un total de 133 patients (65%) du groupe olaparib et 76 (78%) du groupe chimiothérapie ont reçu un traitement anticancéreux après l'arrêt du traitement de l'étude. Environ un tiers des patients de l'étude (29,3% des patients du groupe olaparib et 42,3% des patients du groupe chimiothérapie) ont reçu une chimiothérapie par sels de platine. Les inhibiteurs PARP ont été administrés en traitement ultérieur chez 8,2% des patients du groupe chimiothérapie. L'hormonothérapie a constitué le traitement ultérieur de 46 patients de l'étude, soit 30% des patients RH+.

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude OlympiAD, la qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ C30 de l'EORTC¹² à l'inclusion puis toutes les six semaines jusqu'à la progression de la maladie. Aucune évaluation avec un questionnaire spécifique du cancer du sein n'a été prévue.

La qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires non hiérarchisés. Aucun contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'a été prévu au protocole. La qualité de vie a donc été évaluée de manière exploratoire.

De plus, cette étude a été réalisée en ouvert avec un groupe contrôle comportant différentes chimiothérapies administrées selon des schémas d'administration variables (notamment par voie injectable ou par voie orale pour la capécitabine), ce qui rend l'interprétation des données de qualité de vie difficile.

Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude clinique OlympiAD

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 205 patients du groupe olaparib et 91 du groupe chimiothérapie (6 patients du groupe chimiothérapie n'ayant pas reçu le traitement). La durée médiane d'exposition au traitement a été de 8,2 mois dans le groupe olaparib et de 3,4 mois dans le groupe chimiothérapie. La durée médiane de suivi de l'ensemble des patients de l'étude a été d'environ 14 mois. Les données présentées correspondent aux données disponibles à la date d'analyse du 25 septembre 2017.

Au total, 5% (10/205) des patients du groupe olaparib et 8% (7/91) du groupe chimiothérapie ont arrêté leur traitement à la suite d'un événement indésirable (EI). Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient principalement hématologiques. L'anémie a entraîné un arrêt du traitement chez 4 (2%) patients du groupe olaparib et 2 (2,2%) patients du groupe chimiothérapie.

La fréquence des événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 38% dans le groupe olaparib (78/205) et de 50% dans le groupe chimiothérapie (45/91). Une proportion plus élevée d'anémies de grades ≥ 3 a été rapportée dans le groupe olaparib (15,6% versus 4,4%) et une proportion plus élevée de neutropénies de grades ≥ 3 dans le groupe chimiothérapie (5,4% versus 13,2%). Aucune neutropénie fébrile n'a été rapportée dans le groupe olaparib versus 3 (3,3%) dans le groupe chimiothérapie.

Les événements indésirables graves ont été rapportés à des incidences similaires dans les groupes olaparib et chimiothérapie (17% dans les deux groupes). L'événement indésirable grave le plus fréquemment rapporté a été l'anémie, rapportée, dans les deux groupes, chez 2% des patients. La dyspnée est un EI grave qui a été rapporté uniquement dans le groupe olaparib chez 3 patients.

Une prise en charge de l'anémie par transfusion de globules rouges a été nécessaire chez 37 (18%) patients du groupe olaparib (versus 5 (6%) patients du groupe chimiothérapie) et les agents stimulants l'érythropoïèse ont été utilisés chez 12 (6%) patients du groupe olaparib (versus 1 (1%) patient du groupe chimiothérapie).

¹² Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993 ; 85 : 365–376.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 20 % des patientes dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 : EI les plus fréquents - étude OlympiAD (population de tolérance)

	Groupe olaparib (n = 205) n (%)	Groupe chimiothérapie (n = 91) n (%)
Total	200 (97,6)	87 (95,6)
Nausées	119 (58,0)	32 (35,2)
Anémie	81 (39,5)	23 (25,3)
Vomissements	66 (32,2)	14 (15,4)
Fatigue	61 (29,8)	22 (24,2)
Diarrhées	42 (20,5)	20 (22,0)
Céphalées	42 (20,5)	14 (15,4)
Neutropénie	37 (18,0)	28 (30,8)
Diminution du nombre de globules blancs	33 (16,1)	19 (20,9)
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	1 (0,5)	19 (20,9)

Aucun décès n'a été considéré comme consécutif à un événement indésirable lié au traitement de l'étude.

S'agissant des événements d'intérêt particulier :

- aucun cas de syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë n'a été rapporté dans cette étude dont la durée médiane de suivi a été courte (environ 14 mois) ;
- 1 cas de nouvelle tumeur primitive (mélanome malin in situ de grade 1) a été rapporté chez un patient du groupe olaparib qui avait des antécédents de mélanome. Cet événement n'a pas été considéré comme relié au médicament de l'étude ;
- aucun cas de pneumopathie n'a été rapporté.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Tableau 3 : Liste des risques importants et informations manquantes - PGR LYNPARZA 2018

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë - Nouvelles tumeurs malignes primitives - Pneumopathie - Erreurs médicamenteuses associées à la double disponibilité des gélules et des comprimés - Effets sur la survie embryo-fœtale et le développement anormal
Informations manquantes	- Exposition à long terme/potentielle toxicité d' <i>olaparib</i>

Pour information, l'anémie a été retirée des risques importants identifiés de LYNPARZA sur demande du PRAC et suite à la révision des bonnes pratiques de pharmacovigilance européennes (Good Pharmacovigilance Practices) car l'olaparib montre un mécanisme de survenue de l'anémie similaire aux autres agents anticancéreux et que sa prise en charge rentre dans la pratique clinique courante de ces agents.

7.3.3 Données issues du RCP

Le résumé du profil de tolérance présenté ci-après est extrait du RCP.

« Résumé du profil de sécurité »

Le traitement par Lynparza en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant Lynparza en monothérapie (≥10 %) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une

diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une douleur abdominale haute, une toux, une dyspnée, une anémie, une neutropénie, une thrombocytopénie et une leucopénie.

Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez > 2 % des patients étaient une anémie (16 %), une neutropénie (6 %), une fatigue/asthénie (6 %), une leucopénie (3 %), une thrombocytopénie (2 %) et des vomissements (2 %).

Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose étaient l'anémie (13,9 %), les vomissements (7,1 %), les nausées (6,6 %), la fatigue/asthénie (6,1 %) et la neutropénie (5,8 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,3 %), la nausée (0,8 %) et la thrombocytopénie (0,5 %). »

Les informations ci-dessous concernent des événements d'intérêt particulier et sont issues de la rubrique « Mises en gardes et précautions d'emploi » du RCP.

« Toxicité hématologique

Une toxicité hématologique a été rapportée chez des patients traités par Lynparza, incluant des diagnostics cliniques et/ou des résultats biologiques d'anémie, de neutropénie, de thrombocytopénie et de lymphopénie généralement légère ou modérée (grade 1 ou 2 évalué selon les Critères de Terminologie Standard pour les Événements Indésirables (CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)). [...]

Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde

L'incidence globale des syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes (SMD/LAM) chez les patientes traitées par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques était $< 1,5$ % et la majorité des événements ont eu une évolution fatale. La durée du traitement par l'olaparib chez les patients ayant développé un SMD/une LAM allait de < 6 mois à > 2 ans ; les données avec des durées d'exposition plus longues sont limitées. Tous les patients présentaient des facteurs potentiels favorisant le développement de SMD/LAM, et avaient reçu auparavant une chimiothérapie à base de sels de platine. Beaucoup avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des cas rapportés concernaient des patients porteurs d'une mutation germinale du gène de prédisposition au cancer du sein 1 ou 2 (*gBRCA1/2*). L'incidence des cas de SMD/LAM était semblable chez les patientes portant la mutation *gBRCA1* et *gBRCA2* (1,7 % contre 1,4 %, respectivement). Certains de ces patients avaient des antécédents de cancers ou de dysplasie de la moelle osseuse. Si le SMD et/ou la LAM sont confirmés pendant le traitement par Lynparza, il est recommandé d'interrompre le traitement et de traiter le patient de façon appropriée.

Pneumopathie

Des cas de pneumopathie, y compris d'issue fatale, ont été rapportés chez $< 1,0$ % des patients traités par Lynparza dans les études cliniques. Les cas rapportés de pneumopathie ne présentaient pas de profil clinique cohérent et leur interprétation était rendue difficile par la présence d'un certain nombre de facteurs de prédisposition (cancer et/ou métastases pulmonaires, maladie pulmonaire sous-jacente, antécédents tabagiques et/ou traitement antérieur par chimiothérapie et radiothérapie). [...] Si la pneumopathie est confirmée, le traitement par Lynparza doit être arrêté et le patient traité de manière appropriée. »

07.4 Données d'utilisation

Dans l'indication concernée par le présent avis, aucune donnée d'utilisation n'est disponible.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de LYNPARZA (olaparib) dans le cancer avancé du sein HER2- avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 repose sur les résultats d'une étude pivot (OlympiAD) de phase III, ouverte, randomisée, contrôlée versus une chimiothérapie au choix de

l'investigateur (parmi la capécitabine, la vinorelbine et l'éribuline) dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'olaparib en termes de survie sans progression.

► Efficacité

L'étude OlympiAD a inclus 302 patients (205 dans le groupe olaparib et 97 dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur) ayant un cancer du sein HER2-métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 documentée. Ils avaient reçu au maximum 2 lignes de chimiothérapie et en médiane une ligne de chimiothérapie antérieure (33% étaient en 1^{ère} ligne, 40% en 2^{ème} ligne et 27% en 3^{ème} ligne de traitement du stade métastatique). Les traitements antérieurs devaient avoir compris une anthracycline (sauf contre-indication) et un taxane. Si éligibles, les patients atteints d'un cancer RH+ devaient avoir reçu au moins une hormonothérapie et avoir progressé sous ce traitement. En cas de traitement antérieur par sels de platine au stade avancé, les patients ne devaient pas avoir eu de résistance à ce cytotoxique pour être inclus.

La supériorité de l'olaparib versus une chimiothérapie au choix de l'investigateur (parmi la capécitabine, la vinorelbine ou l'éribuline) a été démontrée sur la survie sans progression (SSP, critère de jugement principal évalué par le comité de revue indépendant) : la médiane de SSP a été de 7,03 mois dans le groupe olaparib versus 4,17 mois dans le groupe chimiothérapie, soit une amélioration en valeur absolue de +2,9 mois en faveur de l'olaparib (HR=0,58 ; IC_{95%} [0,43 ; 0,80] ; p=0,0009). L'efficacité de l'olaparib a également été démontrée sur la SSP2 (1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé, évalué par l'investigateur) avec une amélioration de +3,9 mois en faveur de l'olaparib (HR de 0,57 ; IC_{95%} [0,40 ; 0,83] ; p=0,0033).

En revanche, la supériorité de l'olaparib n'a pas été démontrée sur la survie globale (2^{ème} critère de jugement secondaire hiérarchisé). Lors de l'analyse finale, la médiane de survie globale a été de 19,3 mois dans le groupe olaparib versus 17,1 mois dans le groupe chimiothérapie (HR=0,90 ; IC_{95%} [0,66 ; 1,23] ; NS).

Dans cette étude réalisée en ouvert, aucune conclusion ne peut être tirée des données de qualité de vie. Ce critère faisait partie des critères de jugement secondaires exploratoires n'ayant pas fait l'objet d'un contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests.

► Tolérance

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 5% (10/205) dans le groupe olaparib et de 8% (7/91) dans le groupe chimiothérapie. Celle des événements indésirables de grades ≥ 3 a été de 38% dans le groupe olaparib et de 50% dans le groupe chimiothérapie. L'anémie, rapportée chez 40% des patients du groupe olaparib (versus 25% des patients du groupe chimiothérapie), est l'événement indésirable de grade 3/4 qui a été le plus fréquemment rapporté (15,6% vs 4,4%). Une proportion plus élevée de neutropénies de grades ≥ 3 (13,2%) a été rapportée dans le groupe chimiothérapie (versus 5,4% dans le groupe olaparib). Des transfusions de globules rouges ont été nécessaires chez 18% des patients du groupe olaparib (versus 6% dans le groupe chimiothérapie). Un cas de nouvelle tumeur maligne primitive a été rapporté dans le groupe olaparib.

Des données de tolérance complémentaires et au long court sont nécessaires en particulier pour statuer sur le risque de survenue d'un syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde et de nouvelles tumeurs malignes primitives.

► Discussion

Il convient de noter que :

- l'étude pivot a porté sur des patients en situations cliniques variées, notamment en termes de statut des récepteurs hormonaux et de lignes de traitements antérieurs (les patients pouvant être en 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} ligne métastatique) ;
- les patients ayant un cancer au stade localement avancé ne pouvaient être inclus alors que la prise en charge est similaire à celle du stade métastatique. Par extrapolation, l'AMM a inclus le stade localement avancé ;

- bien que cités dans les recommandations européennes¹³, les sels de platine ne faisaient pas partie des chimiothérapies laissées au choix de l'investigateur. Par conséquent, faute de comparaison directe aux sels de platine, la place de LYNPARZA vis-à-vis de cette option thérapeutique n'est pas connue ;
- les patients ayant eu une résistance à un traitement antérieur par sels de platine pour le cancer du sein au stade avancé ne pouvaient être inclus ; l'efficacité de LYNPARZA chez ces patients n'a donc pas été évaluée ;
- la gestion de la multiplicité des analyses n'a pas concerné l'analyse dans le sous-groupe HER2-/HR-, aucune revendication spécifique ne peut donc être faite dans cette sous-population ;
- des données de tolérance au long cours sont nécessaires, en particulier sur le risque de survenue de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde et de nouvelles tumeurs malignes primitives;
- seuls les patients avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2 pouvaient être inclus ; l'efficacité n'a pas été extrapolée et l'AMM n'a pas été élargie aux mutations somatiques (contrairement aux indications des autres inhibiteurs PARP validées dans le cancer de l'ovaire).

Au total, compte tenu :

- des données issues d'une étude randomisée en ouvert démontrant un bénéfice modeste de l'olaparib par rapport à une monochimiothérapie au choix de l'investigateur (capécitabine ou vinorelbine ou éribuline) en termes de survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant (gain de 2,9 mois) et de SSP2 évaluée par l'investigateur (gain de 3,9 mois),
- de l'absence d'impact sur la mortalité : pas de différence significative entre le groupe olaparib et le groupe chimiothérapie lors des analyses intermédiaire et finale de la survie globale (critère secondaire hiérarchisé),
- de l'absence de conclusion pouvant être tirée des résultats de qualité de vie en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples,
- du profil de tolérance de l'olaparib marqué principalement par une toxicité hématologique (principalement l'anémie),

il est attendu un impact de LYNPARZA uniquement sur la morbidité. En conséquence, LYNPARZA (olaparib) n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert.

07.6 Programme d'études

► Dans le cancer du sein

Deux études sont en cours en France :

- VIOLETTE (NCT03330847 - menée par AstraZeneca) : étude de phase II dans le cancer du sein métastatique triple-négatif. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'olaparib en association à des agents ciblant la réparation de l'ADN versus olaparib en monothérapie ;
- OlympiA (NCT02032823 - menée par AstraZeneca) : étude de phase III dans le cancer du sein à un stade précoce et avec mutation germinale du gène BRCA1/2. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'olaparib comme traitement adjuvant après la chirurgie et la chimiothérapie.

► Dans d'autres cancers

Trois études de phase III sont en cours :

- cancer du pancréas : POLO (NCT02184195)
- cancer de la prostate : PROFOUND (NCT02987543)
- cancer de l'ovaire : PAOLA-1 (NCT02477644)

¹³ 3th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer - 2017

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement¹⁴ systémique dépend des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique, du délai avant la rechute, de l'état général du patient et des comorbidités.

Jusqu'à l'arrivée des inhibiteurs de PARP, la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé HER2- (avec ou sans mutation BRCA) était la suivante :

- **chez les patients ayant un cancer du sein non hormonodépendant (RH-)**, après traitement par anthracyclines et/ou taxanes, il n'existe pas de traitement standard au stade avancé. Plusieurs monochimiothérapies sont utilisées de façon séquentielle : capécitabine ou éribuline ou vinorelbine. La gemcitabine ou un retraitement par anthracyclines ou taxanes représentent d'autres alternatives qui pourront être utilisés en deuxième intention. Selon les recommandations actuelles, la chimiothérapie à base de sels de platine est également une option thérapeutique, notamment en cas de cancer du sein HER2-/RH- avec mutation des gènes BRCA^{9,10,11}. La polychimiothérapie est une alternative décidée au cas par cas, notamment en cas de facteurs de mauvais pronostic (progression rapide de la tumeur, métastases viscérales ou besoin de contrôle rapide des symptômes ou de la maladie).
- **chez les patients ayant un cancer du sein hormonodépendant (RH+)**, en cas de maladie sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital et d'évolution lente, le traitement privilégié est l'hormonothérapie. Une autre option thérapeutique est représentée par l'association de l'hormonothérapie à un inhibiteur CDK4/6 en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne et plus (abémaciclib, palbociclib, ribociclib), ou à un inhibiteur sélectif mTOR (évérolimus). En cas de progression sous différentes lignes d'hormonothérapie ou d'évolution rapide de la maladie (avec notamment le développement de métastases viscérales), la chimiothérapie devient le traitement standard avec une prise en charge similaire à celle des patients ayant un cancer RH-.

Place de LYNPARZA dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein avancé HER2-

Chez les patients ayant reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, et ayant un cancer avec des mutations germinales BRCA1/2, la monothérapie par LYNPARZA (olaparib), administrée par voie orale, est une alternative thérapeutique aux monochimiothérapies recommandées dans le traitement de 1^{ère} ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-

En cas d'expression de récepteurs hormonaux (RH+), du fait de l'absence de donnée comparative à une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6, la place de LYNPARZA n'est pas déterminée face à cette option de traitement qui a récemment intégré la stratégie thérapeutique. Conformément au libellé d'indication et aux critères d'inclusion de l'étude, la commission considère que la place de LYNPARZA se situe après l'hormonothérapie, notamment en association à un inhibiteur de CDK4/6, ce qui peut conduire à une utilisation à une ligne de traitement plus tardive.

Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement avec les monochimiothérapies utilisées de façon séquentielle.

Compte tenu du développement concomitant avec TALZENNA (talazoparib) dans cette indication, la place de LYNPARZA (olaparib) n'est pas connue vis-à-vis de cet autre inhibiteur de PARP. Le choix entre LYNPARZA (olaparib) et TALZENNA (talazoparib) sera

¹⁴ HAS/INCA - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

fait au cas par cas en prenant notamment en compte le profil de tolérance de chacun de ces traitements.

Par ailleurs, en l'absence de donnée comparative, la place de LYNPARZA n'est pas connue vis-à-vis des sels de platine.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer du sein métastatique ou localement avancé est une pathologie grave, qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer du sein avancé à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Après traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique et par hormonothérapie en cas d'expression des récepteurs hormonaux (RH+), selon l'éligibilité, il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-, avec mutation germinale des gènes BRCA 1/2 lorsqu'une monochimiothérapie est envisagée (cf. Paragraphe 08 Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2- avec une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et de sa faible prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin médical identifié (du fait d'un gain modeste en survie sans progression et en survie sans progression 2 par rapport à une monochimiothérapie, de l'absence de gain en survie globale, de l'absence de donnée démonstrative sur la qualité de vie et du profil de tolérance),
- de l'absence de donnée démonstrative de qualité de vie,
- de la transposabilité qui n'est pas complètement assurée compte tenu notamment de l'intégration de nouvelles modalités de traitement dans la stratégie thérapeutique telle que l'association des inhibiteurs de CDK4/6 à l'hormonothérapie en cas de cancer RH+.

LYNPARZA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYNPARZA est important dans l'indication de l'AMM.

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 et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Tenant compte :

- d'un gain démontré en termes de médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) avec l'olaparib versus une monochimiothérapie au choix de l'investigateur mais de pertinence clinique modeste de 2,9 mois (7,03 versus 4,17 mois ; HR = 0,58 ; IC_{95%} [0,43 ; 0,80] ; p=0,0009),
 - de l'absence de gain démontré sur la survie globale lors de l'analyse finale,
 - de l'absence de donnée de qualité de vie à valeur démonstrative,
- la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à une monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine ou éribuline).

09.3 Population cible

La population cible de LYNPARZA correspond aux patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique (sauf si non éligibles) et les patients atteints d'un cancer du sein RH+ doivent également avoir eu une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.

Cette population cible est estimée à partir des données suivantes :

- en l'absence de données fiables sur la prévalence du cancer du sein, l'estimation de la population cible est basée sur l'incidence. En 2017, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a été estimé à 58 968 d'après une projection^{15,4} ;
- on estime qu'environ 5 à 10% des cancers du sein seraient d'emblée diagnostiqués au stade métastatique¹⁶ (2 948 - 5 897) et que 20 à 30% (10 614 - 16 806) des patients diagnostiqués initialement à un stade localisé évolueront vers le stade avancé ou métastatique^{17,18} ;

Selon ces chiffres, le nombre de patients avec un cancer du sein métastatique serait compris entre 13 562 et 22 703 patients par an.

De plus, en prenant en compte les estimations suivantes provenant de la base de données ESME⁸ :

- 76% des cancers du sein métastatiques ont un statut HER2 négatif (parmi la cohorte des 22 451 patients ayant un cancer métastatique, 16 962 ont un statut HER2-) ;
- environ 3% des cancers du sein métastatiques ont été diagnostiqués comme porteurs d'une mutation des gènes BRCA1/2 (sur un total de 16 962 patients ayant un cancer du sein métastatique, la mutation BRCA1/2 a été recherchée dans 2 336 cas et a été positive dans 479 cas).

Sur ces bases, entre 10 307 et 17 254 patients auraient un cancer métastatique et HER2-. Parmi eux, entre 309 et 517 patients auraient un statut BRCA1/2 muté.

Il conviendrait ensuite d'estimer la part des patients préalablement traités par anthracycline et taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique (sauf si non éligibles) et ceux ayant été traités par hormonothérapie antérieure (selon le statut hormonal et l'éligibilité). Des données précises pour faire ces estimations ne sont pas disponibles en raison de la variabilité des situations cliniques

¹⁵ INVS Juillet 2013. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.

¹⁶ Avis de la commission de la Transparence relative à la réévaluation de la population cible d'AFINITOR en date du 18/12/2013

¹⁷ O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. The oncologist. 2005;10 Suppl 3:20-9.

¹⁸ Référentiel cancers du sein localement avancé et métastatique - Janvier 2013. Réseau ONCO-Languedoc Roussillon.

rencontrées, notamment en termes de phénotype (HER2-/RH- et HER2+/RH+) et de traitements antérieurs. De ce fait, une estimation précise des patients relevant de l'indication de LYNPARZA en première ligne ou au-delà n'est pas possible.

Ainsi, la population cible de LYNPARZA dans cette indication serait comprise approximativement entre 309 et 517 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements**

A raison d'une posologie de 4 comprimés par jour, le conditionnement par boîte de 112 comprimés contient le total des comprimés nécessaires pour un traitement de 28 jours. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 20 novembre 2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 11 décembre 2019
Présentations concernées	<u>LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé B/112 (CIP : 34009 301 441 9 0)</u> <u>LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé B/112 (CIP : 34009 301 442 1 3)</u>
Demandeur	Laboratoire ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 16/12/2014 Extensions d'indications : - en 1 ^{ère} ligne du cancer de l'ovaire : 12/06/2019 (en cours d'évaluation par la commission) - dans le cancer du sein : 08/04/2019 (objet du présent avis) Ce médicament fait l'objet d'un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement Médicament d'exception : ● Non ○ Oui
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Agents antinéoplasiques L01XX Autres agents antinéoplasiques L01XX46 olaparib

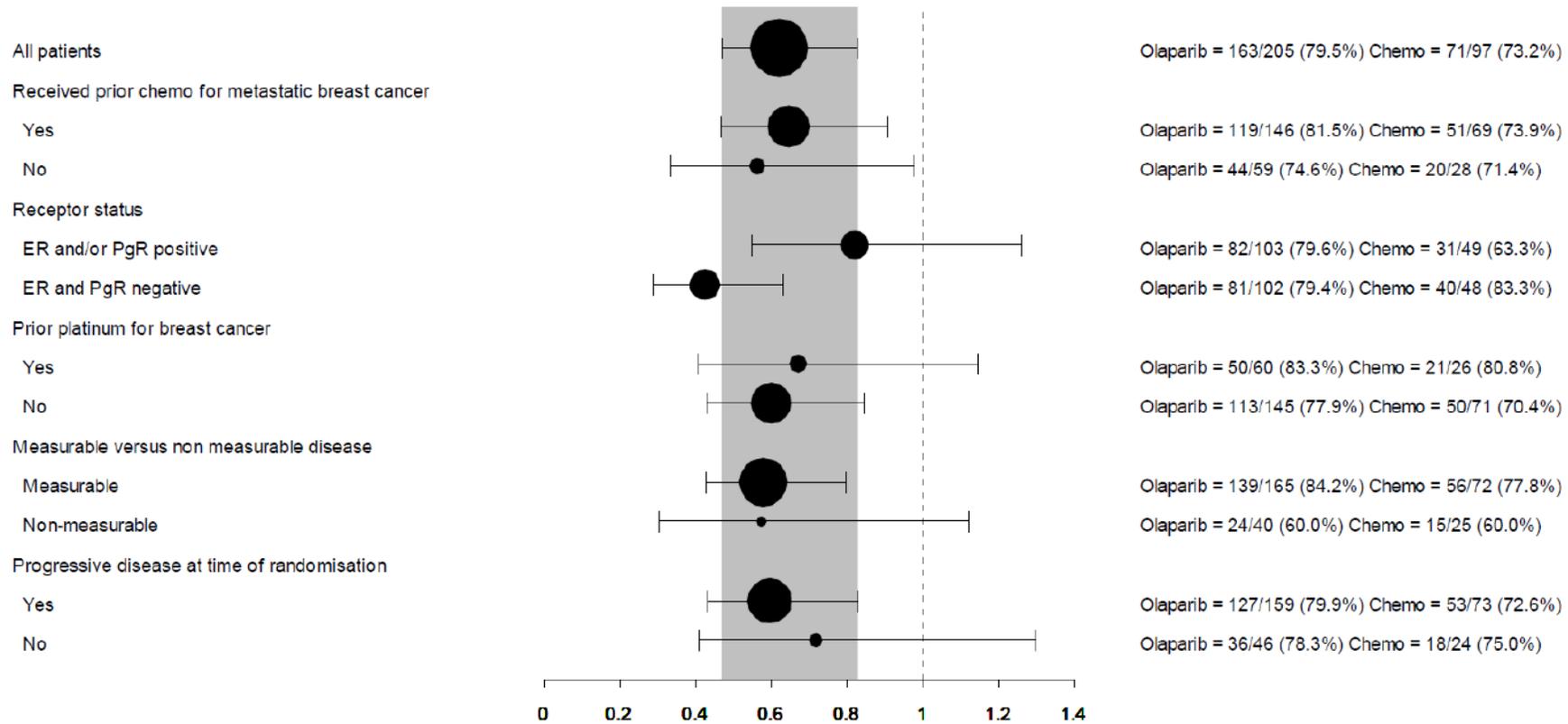
011.1 Autres indications de l'AMM

« Cancer de l'ovaire »

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le :

- traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine (en cours d'évaluation par la Commission - phase contradictoire).
- 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 et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.»

Résultats des analyses exploratoires de la SSP en sous-groupes prévues au protocole (Population ITT) :



BRCA mutation type

BRCA1

BRCA2

Age (years)

<65

>=65

Age Group 2 (years)

<median 44

>=median 44

Region

Asia

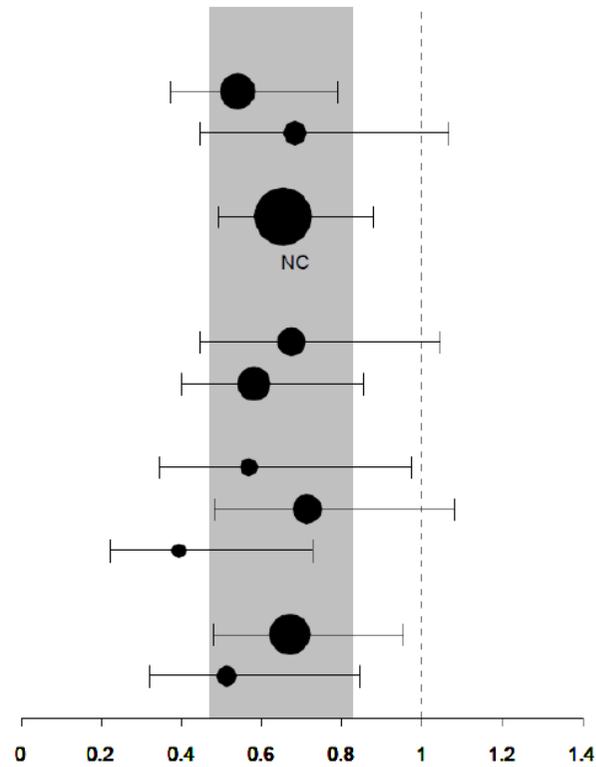
Europe

North and South America

Race

White

Other



Olaparib = 94/114 (82.5%) Chemo = 41/50 (82.0%)

Olaparib = 64/84 (76.2%) Chemo = 30/45 (66.7%)

Olaparib = 154/194 (79.4%) Chemo = 67/93 (72.0%)

Olaparib = 9/11 (81.8%) Chemo = 4/4 (100.0%)

Olaparib = 77/99 (77.8%) Chemo = 30/39 (76.9%)

Olaparib = 86/106 (81.1%) Chemo = 41/58 (70.7%)

Olaparib = 46/59 (78.0%) Chemo = 21/28 (75.0%)

Olaparib = 77/97 (79.4%) Chemo = 34/45 (75.6%)

Olaparib = 40/49 (81.6%) Chemo = 16/24 (66.7%)

Olaparib = 109/134 (81.3%) Chemo = 47/63 (74.6%)

Olaparib = 54/71 (76.1%) Chemo = 24/34 (70.6%)