

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

olaparib
LYNPARZA, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire avec une mutation BRCA et qui ont répondu à une première ligne de chimiothérapie¹.

► Quel progrès ?

LYNPARZA apporte un progrès thérapeutique de faible ampleur dans la prise en charge du cancer de l'ovaire.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge du cancer de l'ovaire repose principalement sur une chirurgie initiale suivie, pour les stades avancés, d'une chimiothérapie standard de première ligne. Certaines recommandations préconisent, chez les patientes de mauvais pronostic, l'utilisation de l'AVASTIN (bevacizumab) en association à la chimiothérapie puis en monothérapie d'entretien.

¹ Pour plus de précisions, se reporter à la page 3

Place du médicament

LYNPARZA est un traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire, avec mutation BRCA et qui ont répondu à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle qu'il n'existe pas de données concernant l'utilisation d'une monothérapie par LYNPARZA en traitement d'entretien chez les patientes traitées par une première ligne de chimiothérapie associée au bevacizumab (AVASTIN).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	LYNPARZA comprimé pelliculé est indiqué en monothérapie dans 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.
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de la supériorité de l'olaparib en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur par rapport au placebo (médiane non atteinte dans le groupe olaparib vs 13,8 mois dans le groupe placebo ; HR = 0,30 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,41] ; p < 0,0001), sans supériorité démontrée sur la survie globale lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, - le profil de tolérance de l'olaparib marqué principalement par des événements gastro-intestinaux et hématologiques et l'absence de données de tolérance à long terme dans un contexte où ce médicament peut être administré de façon prolongée et que des cas d'hémopathies malignes ont été rapportés, <p>la Commission considère que LYNPARZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge 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.</p>
ISP	LYNPARZA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>LYNPARZA est un 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.</p> <p>La Commission rappelle que les patientes traitées par bévacizumab en association à la chimiothérapie n'ont pas été incluses dans l'étude. Par conséquent, il n'existe pas de données d'efficacité et de tolérance d'une monothérapie par olaparib en traitement d'entretien chez ces patientes.</p>
Population cible	La population cible incidente de LYNPARZA en traitement d'entretien chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade avancé (stade FIGO III et IV) de l'ovaire en réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie à base de platine est estimée entre 350 et 580 patientes par an.

Recommandations

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de l'étude SOLO-1 (notamment ceux de survie globale) qui doivent être soumis dans le cadre de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) afin de confirmer l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de platine chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope et péritonéal primitif avec une mutation BRCA 1/2.

► Autres

La Commission préconise, dans le cas de patientes qui ne sont pas connues comme étant porteuses d'une mutation des gènes BRCA, une détermination du statut BRCA rapide.

La Commission insiste sur l'importance de la consultation d'oncogénétique et de l'accompagnement nécessaire aux femmes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA qui exposent ces patientes à une majoration du risque de cancer nécessitant un accompagnement et une prise en charge spécifique de la patiente et des apparentés selon une procédure clairement identifiée par l'INCA.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande de modification des conditions d'inscription des spécialités LYNPARZA, comprimés pelliculés², sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, suite à leur extension d'indication obtenue le 12 juin 2019 : « *en monothérapie dans 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* ».

Le laboratoire revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans l'indication de l'AMM, soit en traitement d'entretien après une chimiothérapie de première ligne à base de platine pour les patientes nouvellement diagnostiquées et présentant une mutation BRCA. Cette indication a fait l'objet d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM en date du 11 mars 2019.

Pour rappel, LYNPARZA (sous sa forme galénique en gélule dosée à 50 mg) a initialement obtenu une AMM en monothérapie dans le traitement d'entretien du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant (soit en 2^{ème} ligne ou plus), chez les patientes adultes en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine et présentant une mutation BRCA (germinale et/ou somatique). Dans son avis du 3 juin 2015, la commission a considéré que le SMR était important dans cette indication et lui a octroyé une ASMR IV en termes d'efficacité par rapport au placebo. La forme comprimé dosée à 100 et 150 mg a par la suite été développée par la firme, pour laquelle la commission a considéré qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la forme gélule (avis du 12 décembre 2018).

A noter que LYNPARZA a également obtenu une extension de ses indications en avril 2019 dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du sein localement avancé ou métastatique, indication faisant l'objet d'un avis séparé en date du 11 décembre 2019.

L'olaparib (LYNPARZA) est un inhibiteur sélectif de l'enzyme PARP (poly-ADP ribose polymérase) impliquée dans la réparation des cassures simple-brins d'ADN. L'inhibition de PARP induit une non réparation des cassures et une apoptose des cellules cancéreuses. Les mutations des gènes BRCA1/2 sensibilisent les cellules à l'inhibition de PARP.

02 INDICATIONS

« 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.

² Cette extension d'indication ne concerne pas la forme gélule qui dispose seulement d'une AMM en 2^{ème} ligne ou plus.

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 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).

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. » (Cette indication fait l'objet d'un avis séparé en date du 11 décembre 2019).

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.

Les patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (PSR) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de la dernière dose de leur schéma de traitement à base de platine.

Durée de traitement

Traitement d'entretien de première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé ayant une mutation du gène BRCA :

Les patientes peuvent poursuivre le traitement jusqu'à progression radiologique de la maladie, jusqu'à toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans. »

04 BESOIN MEDICAL

En France, on estime en 2018 le nombre de nouveaux cas de cancers de l'ovaire à 5 193 et le nombre de décès à 3 479³.

Les adénocarcinomes épithéliaux sont les tumeurs malignes les plus fréquemment rencontrées puisqu'ils représentent d'après la littérature 90% des cancers primitifs de l'ovaire⁴.

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

³ Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, 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 Ledermann, J. A. *et al.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 2013 ; 24 : 24-32

FIGO⁵ (cf. Annexe 1), on distingue les cancers diagnostiqués à un stade précoce (stade I) et les autres considérés comme des stades avancés (stades II, III, IV).

Les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA 1 ou BRCA 2 ont un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire au cours de leur vie. On estime entre 19 et 31 % les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses d'une mutation des gènes BRCA⁶. A noter que la mutation du gène BRCA 2 expose essentiellement à la survenue de cancers du sein. L'âge au diagnostic est plus élevé en cas de mutations du gène BRCA 1.

La recherche d'une prédisposition génétique liée aux gènes BRCA 1 et 2 permet à la fois d'évaluer le niveau de risque des femmes de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, et de proposer une stratégie de prise en charge spécifique préventive chez les personnes atteintes et les apparentés, fondée sur la surveillance plus active et/ou la chirurgie prophylactique.

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique de première ligne pour les stades avancés (stade FIGO II à IV) est une association de platine et de taxane (habituellement carboplatine-paclitaxel). Malgré une chirurgie initiale optimale et l'administration de chimiothérapie par paclitaxel-carboplatine, environ 70% des patientes rechuteront dans les 3 premières années. Pour ces femmes, la survie à 5 ans est estimée à 30 %⁶. Certaines recommandations récentes⁷ préconisent l'utilisation d'un anti-VEGF, l'AVASTIN (bevacizumab), indépendamment du statut BRCA, en association à la chimiothérapie chez les patientes de mauvais pronostic (stade FIGO IV, chirurgie sous-optimale, forte masse tumorale...). Un traitement d'entretien par anti-VEGF seul peut ensuite être administré lorsque celui-ci a été prescrit initialement. Ce traitement est administré pour une durée maximale de 15 mois ou jusqu'à progression de la maladie.

Chez les patientes nouvellement diagnostiquées ayant une mutation des gènes BRCA et en réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie par sel de platine, il n'existait pas de traitement utilisé uniquement en entretien. Seul le bevacizumab, recommandé chez les patientes ayant un mauvais pronostic et indépendamment du statut BRCA, peut être utilisé en entretien que s'il a été administré initialement en association à la chimiothérapie standard. De ce fait, dans cette indication le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert.

⁵ FIGO COMMITTEE ON GYNECOLOGIC ONCOLOGY. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2009 ; 105 ; 3–4.

⁶ *Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique*, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017

⁷ Colombo N. *et al.* ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019 ; 30: 672–705.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de LYNPARZA sont les traitements médicamenteux ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en traitement d'entretien chez les 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 nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui ont répondu à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une indication superposable à celle de LYNPARZA. Chez les patientes nouvellement diagnostiquées, seul l'AVASTIN (bevacizumab) dispose d'une AMM depuis décembre 2011 « en association au carboplatine et au paclitaxel, en traitement de première ligne des stades avancés (stade FIGO IIIB, IIIC et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes ». Cependant, son utilisation en monothérapie en traitement d'entretien est indépendante du statut BRCA et n'est possible que s'il a été administré d'emblée en association à la chimiothérapie. De plus, les recommandations soulignent son bénéfice modeste et préconisent son utilisation chez les patientes de mauvais pronostic (stade FIGO IV, forte masse tumorale, résection incomplète...).

A noter que deux autres inhibiteurs de PARP, ZEJULA (niraparib) et RUBRACA (rucaparib), ont l'AMM en 2^{ème} ligne et plus comme traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial avancé récidivant de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui ont répondu à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ils ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à LYNPARZA dans l'indication évaluée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population
Royaume-Uni	Evaluation en cours	Dans l'indication de l'AMM européenne
Allemagne	Oui	Dans l'indication de l'AMM européenne
Pays-Bas	Evaluation en cours	Dans l'indication de l'AMM européenne
Belgique	Evaluation en cours	Dans l'indication de l'AMM européenne
Espagne	Evaluation en cours	Dans l'indication de l'AMM européenne
Italie	Evaluation en cours	Dans l'indication de l'AMM européenne
USA	Oui	Dans l'indication de l'AMM
Canada	Oui	Dans l'indication de l'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription des spécialités LYNPARZA (olaparib) dans cette extension d'indication repose principalement sur les données cliniques issues de l'étude pivot de phase III, SOLO-1, qui l'a évalué par rapport au placebo. La posologie utilisée dans cette étude (300 mg 2 fois par jour par voie orale) correspond à celle de l'AMM.

Le laboratoire a également fourni des données issues de la période sous ATU qui seront développées dans le paragraphe 05.5 ci-dessous.

07.1 Efficacité clinique

7.1.1 Etude SOLO-1

7.1.1.1 Méthode

Référence	Etude SOLO-1 (D0818C00001) <i>K. Moore et al. Maintenance olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. NEJM. 27 December 2018 vol. 379 no. 26</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01844986
Type d'étude	Étude pivot de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, contrôlée versus placebo, randomisée (randomisation stratifiée sur le type de réponse à la chimiothérapie de première ligne), menée en double aveugle sur deux groupes parallèles.
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité d'un traitement d'entretien par olaparib en monothérapie comparativement au placebo en termes de survie sans progression (SSP) chez des patientes adultes atteintes d'un cancer nouvellement diagnostiqué épithélial de haut grade de l'ovaire avec une mutation des gènes BRCA1/2 ayant répondu (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine en 1 ^{ère} ligne.
Date et durée et cadre de l'étude	<u>Début du recrutement (1^{ère} patient inclus)</u> : 26 août 2013 <u>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale</u> : 17 mai 2018
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 118 centres dans 15 pays (dont 6 centres en France ayant inclus 27 patientes).
Schéma de l'étude	<p>Le schéma de l'étude illustre la randomisation 2:1 stratifiée selon la réponse aux sels de platine. Les patientes sont réparties en deux groupes : Olaparib 300 mg 2 fois/jour (n = 260) et Placebo (n = 131). Les critères d'inclusion sont listés à gauche, et les critères de poursuite du traitement sont listés à droite. Une flèche indique une durée de 2 ans de traitement si pas de maladie.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientes adultes ≥ 18 ans ▪ ECOG 0 à 1 ▪ Atteintes d'un cancer nouvellement diagnostiqué de l'ovaire épithélial avancé (stade FIGO III ou IV) de haut grade (ou des trompes de Fallope ou péritonéal primitif ou cancer endométrioïde) confirmé histologiquement ▪ Avec une mutation des gènes BRCA 1/2 documentée (somatique et/ou germinale) ▪ Ayant eu une tentative de chirurgie de cytoréduction initiale ou intervalaire pour les patientes de stade III et IV (les patientes au stade IV pouvaient avoir eu seulement une biopsie) ▪ Ayant reçu avant la randomisation entre 6 et 9 cycles de chimiothérapie à base de platine (intraveineuse ou intrapéritonéale) en première ligne de traitement (ou 4 cycles en cas d'arrêt pour toxicité liée au traitement) ▪ Randomisées dans l'étude SOLO-1 dans les 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie ▪ N'ayant pas reçu de traitement à base de bevacizumab lors de la première ligne de traitement, en combinaison et/ou en maintenance

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ayant obtenu une réponse (complète ou partielle*) suite à la chimiothérapie (évaluée sur le scanner post traitement) selon les critères RECIST 1.1 et le dosage CA-125** <p><i>* Une réponse complète était définie par l'absence de signe, mesurable ou non, selon les critères RECIST 1.1, sur le scanner post-traitement, ainsi qu'une CA-125 normale. Une réponse partielle était définie comme une réduction de ≥ 30% du volume de la tumeur entre le début et la fin de la chimiothérapie OU aucun signe mesurable de la maladie selon les critères RECIST 1.1 au scanner post-traitement avec une CA-125 qui n'avait pas diminué jusqu'à la normale.</i></p> <p><i>** Les mesures de CA-125 devaient répondre aux critères suivants : si la première valeur était moins importante ou égale à la valeur limite supérieure de la normale (LNS), la patiente était éligible à la randomisation et un second échantillon n'était pas requis. Si la première valeur était supérieure à la LNS, une seconde évaluation était réalisée au moins 7 jours après la première. Si le taux de CA-125 sur le deuxième prélèvement augmentait de 15% ou plus, la patiente n'était pas éligible.</i></p>
<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutation des gènes BRCA1/2 considérée comme non délétères ▪ Maladie à un stade précoce : Stade FIGO I ou II ▪ Maladie stable ou en progression sur le scanner post-traitement ou cliniquement visible à la fin de la première ligne de chimiothérapie ▪ Patientes ayant déjà été diagnostiquées et traitées pour un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif à un stade précoce ▪ Antécédent de traitement par un inhibiteur de PARP (incluant olaparib), par bevacizumab ou autre produit d'investigation, en 1^{ère} ligne de traitement ▪ Patientes ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie systémique au cours des 3 semaines précédant le traitement de l'étude ▪ Chimiothérapie pour toute tumeur abdominale ou pelvienne, y compris le traitement de leur cancer de l'ovaire à un stade plus précoce ▪ Antécédent d'autres tumeurs malignes dans les 5 ans précédant l'inclusion. Les patientes ayant un antécédent de cancer du sein primitif étaient éligibles à condition d'avoir terminé leur traitement anticancéreux définitif plus de 3 ans auparavant et à condition d'être en rémission du cancer du sein lors du début du traitement de l'étude ▪ Intervalle QT corrigé > 470ms sur deux tests ou plus réalisés au cours d'une période de 24h, ou antécédent familial de syndrome du QT long
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Randomisation centralisée, selon un ratio d'allocation 2 :1 (olaparib vs placebo)* et stratifiée selon le type de réponse à la chimiothérapie par sel de platine (complète vs partielle) évaluée selon les critères RECIST et CA-125 (cf. critères d'inclusions).</p> <p>Les patientes devaient être randomisées dans les 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie.</p> <p><i>* Aucune justification concernant le déséquilibre du ratio d'allocation a été fournie</i></p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p><u>Groupe expérimental</u> : Olaparib comprimés, 300 mg 2x/j <u>Groupe contrôle</u> : Placebo comprimés, 2x/j</p> <p>Les traitements étaient donnés pendant une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à progression radiologique de la maladie évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. A noter cependant que les patientes en réponse partielle (c'est-à-dire avec une maladie mesurable mais stable, sans progression) pouvaient continuer le traitement à l'issue des 2 ans.</p> <p>Le traitement devait être arrêté en cas de progression radiologique évaluée par l'investigateur, de toxicité inacceptable, de découverte d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie aigüe myéloïde, non observance importante du patient ou sur décision du patient d'arrêter le traitement ou de retirer son consentement.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur</u>, définie comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la date de la première progression radiologique documentée de la maladie, selon les critères RECIST v1.1 ou le décès du patient (toutes causes confondues en l'absence de progression).</p> <p>L'évaluation radiologique de la SSP a été réalisée à l'inclusion et toutes les 12 semaines pendant les 3 premières années puis toutes les 24 semaines, jusqu'à progression radiologique confirmée par l'investigateur.</p>

<p>Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Survie sans progression 2 (SSP2), c'est-à-dire le délai jusqu'à la seconde progression, défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et la seconde progression de la maladie ou la date de décès du patient, documentée suivant l'événement de SSP. Survie globale (SG), définie comme le délai entre le jour de la randomisation et la date de décès du patient, toutes causes confondues. <p><u>Autres critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu'à l'arrêt du traitement (TDT : <i>Time to Discontinuation of Treatment</i>), défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement, ou la date de décès du patient ; - Temps jusqu'au premier traitement ultérieur (TFST : <i>Time to First Subsequent Therapy</i>), défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le début du 1er traitement ultérieur au traitement à l'étude, ou la date de décès du patient ; - Temps jusqu'au second traitement ultérieur (TSST : <i>Time to second Subsequent Therapy</i>), défini comme l'intervalle de temps entre la randomisation et le début du 2nd traitement ultérieur au traitement à l'étude, ou la date de décès du patient - Qualité de vie selon le score-TOI (<i>Trial Outcome Index</i>)⁸ dérivé du questionnaire FACT-O (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian</i>).
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Afin de mettre en évidence une différence statistiquement significative de 8 mois en termes de médiane de SSP (21 mois dans le groupe olaparib versus 13 mois dans le groupe placebo, HR = 0,62), avec une puissance de 90 % et au seuil bilatéral alpha de 5%, 206 événements de SSP étaient attendus.</p> <p>Le nombre de sujets nécessaires a donc été calculé à 344 (ratio de randomisation 2:1) afin que les données de SSP soient matures à environ 60%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyses des données</u></p> <p>L'analyse finale de la SSP a été conduite au 17 mai 2018, quand 198 événements sont survenus (maturité d'environ 50%) soit environ 56 mois après la randomisation du premier patient. À cette date, toutes les données d'efficacité, de qualité de vie et de tolérance ont été analysées, en fonction de la quantité de données disponibles à ce moment.</p> <p>L'analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée au moment de la date d'extraction des données pour l'analyse de la SSP et selon la même méthodologie. L'analyse finale de la survie globale sera effectuée lorsque les données seront matures à 60 %. A cette date, des analyses actualisées seront également réalisées pour la SSP2, TFST, TSST et TDT ainsi que la tolérance.</p> <p><u>Populations d'analyses</u></p> <p>Les analyses d'efficacité ont été conduites sur la population en intention de traiter (ITT) définie comme l'ensemble des patientes randomisées dans l'étude SOLO-1 selon leur groupe de randomisation (quel que soit le traitement reçu).</p> <p>Aucune analyse en per protocole n'a été effectuée.</p> <p>Les analyses de tolérance ont été menées sur la population de tolérance définie comme l'ensemble des patientes ayant reçu au moins une dose de traitement (<i>olaparib</i> ou placebo) selon le traitement effectivement reçu.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>L'évaluation des médianes de SSP, SG, SSP2 ainsi que les TFST, TSST et TDT ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier en utilisant un test du Log Rank stratifié (critère de stratification lors de la randomisation). Les Hazard ratio et leur intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) ont été estimés en utilisant un modèle de Cox à risques proportionnels.</p> <p>Une analyse de sensibilité de la SSP a été effectuée selon l'évaluation par un comité de revue indépendant. Des analyses en sous-groupe ont également été réalisées de façon exploratoire sans contrôle du risque alpha.</p> <p>L'évolution du score-TOI de l'inclusion à 24 mois a été analysée via un modèle mixte à mesures répétées (MMMR).</p> <p><u>Contrôle du risque alpha</u></p> <p>Afin de contrôler le risque α global de 5 % (test bilatéral) due à la multiplicité des tests, le critère de jugement principal (SSP) et les principaux critères secondaires d'efficacité (SSP2 et OS) ont été testés de manière séquentielle hiérarchisée (SSP puis SSP2 puis SG) selon la procédure présentée ci-dessous. Un contrôle de l'inflation du risque alpha a également été</p>

⁸ Le score TOI (*Trial Outcomes Index*) est un score qui résume les scores de bien-être physique et fonctionnel du FACT-O et le score issu de l'OCS (*Ovarian Cancer Subscale*). Le score varie de 0 à 100, un score de 100 traduisant une qualité de vie maximale. Une amélioration cliniquement significative est définie dans la littérature comme minimale à partir d'une différence de 5 points, et comme importante à partir d'une différence de 15 points.

réalisé en raison des analyses intermédiaires de la SSP2 et de la SG réalisées lors de l'analyse finale de la SSP.

SSP

- Test bilatéral, $p < 0.05$

SSP2

- Test bilatéral, $p < 0.025$

SG

- (Analyse intermédiaire OS) Rejet H_0 PFS2, valeur $p < 0,0001$ observée

A la date de l'analyse finale de la SSP (analyse intermédiaire de SSP2 et SG), si le test sur le critère de jugement principal était statistiquement significatif, le premier critère secondaire hiérarchisé (SSP2) pouvait être testé au seuil bilatéral prédéfini (0,025). Si celui était également statistiquement significatif, la survie globale pouvait être testée (0,0001). Si le test appliqué lors d'une étape donnée aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient pas valeur de démonstration et restaient purement exploratoire.

Principaux amendements au protocole

L'amendement au protocole n°3 du 19 février 2016 a modifié l'évaluation du critère de jugement principal d'efficacité et la modification du nombre d'événements requis. A partir de cette date, la SSP devait en effet être testée par l'investigateur et non plus par un comité de revue indépendant. Cette modification faisait notamment suite à une différence observée dans l'appréciation de la progression entre les investigateurs et le comité de revue indépendant.

Les autres amendements au protocole ont concerné des modifications mineures des critères d'inclusion et l'ajout de critères secondaires d'efficacité.

7.1.1.2 Résultats

► Effectifs

Au total, 391 patientes ont été randomisées dans l'étude SOLO-1 selon un ratio 2:1 (260 dans le groupe olaparib et 131 dans le groupe placebo), correspondant à la population ITT.

► Suivi et exposition au traitement

A la date d'analyse (17 mai 2018), 183 patientes du groupe olaparib (70,4 %) et 91 patientes du groupe placebo (70,0 %) étaient toujours dans l'étude, dont respectivement 13 (5,0 %) et 1 patientes (0,8 %) toujours sous traitement, pour une durée de suivi médiane de 40,7 mois dans le groupe olaparib versus 41,2 mois dans le groupe placebo.

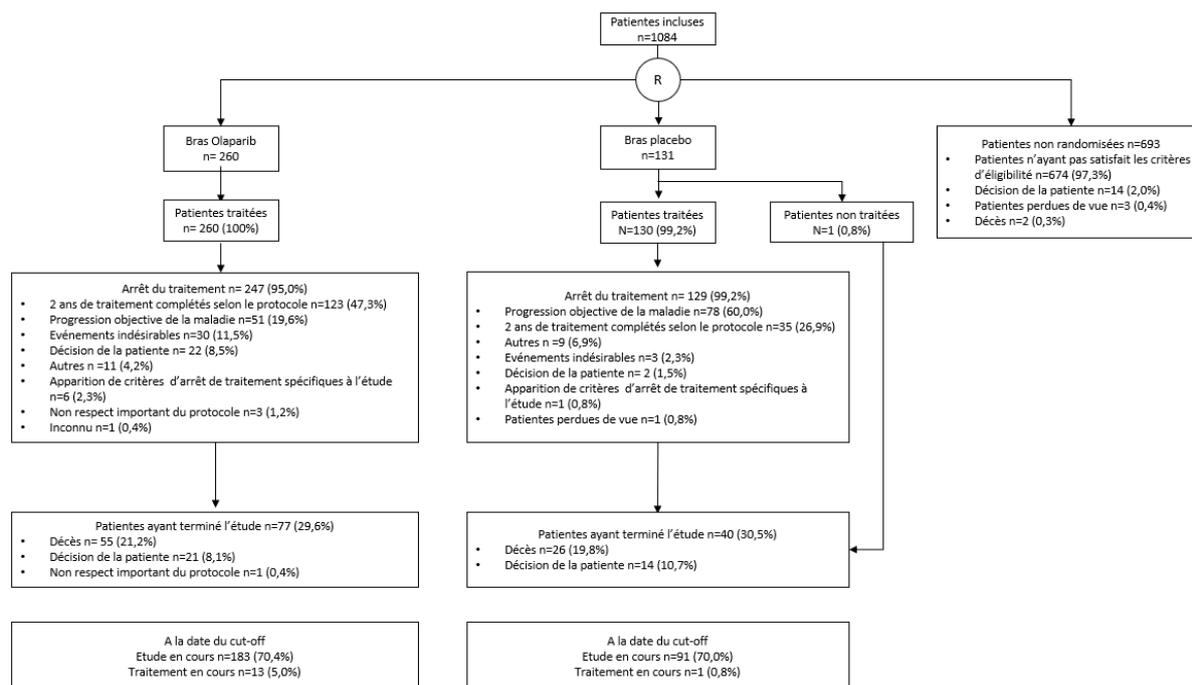
Parmi les 247 patientes du groupe olaparib et les 129 patientes (99,2 %) du groupe placebo ayant arrêté le traitement, 123 (47,3 %) avaient terminé les 2 ans de traitement versus 35 (26,9 %) dans le groupe placebo. Au total, 51 patientes (19,6 %) versus 78 (60,0 %) ont eu une progression radiologique de la maladie.

A noter que 26 patientes du groupe olaparib et 3 du groupe placebo ont continué le traitement après les 2 ans de traitement prévu mais cela était justifié (maladie stable sans progression) pour seulement 15 patientes dans le groupe olaparib et 2 dans le groupe contrôle.

Le nombre de patientes avec au moins une déviation importante au protocole était de 37 (14,2 %) dans le groupe olaparib et de 10 (7,6 %) dans le groupe placebo. La principale source de déviation était la réalisation d'un scan pour l'évaluation de la progression en dehors des fenêtres de visite prévues.

La figure ci-dessous présente la répartition des patientes ainsi que les raisons d'arrêts de traitement et de l'étude.

Figure 1. Diagramme de flux des patientes (étude SOLO-1)



► Caractéristiques des patientes à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques des patientes étaient comparables à l'inclusion. Il s'agissait de femmes d'âge médian 53 ans, d'origine caucasienne dans environ 82 % des cas et de statut de performance ECOG 0 pour environ 78 % d'entre elles.

Les caractéristiques cliniques étaient également comparables entre les groupes. Les patientes étaient principalement atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire (85,2 %), de stade III pour 83 % d'entre elles. La majorité des patientes présentait une mutation de type BRCA1 (73,5% dans le groupe olaparib versus 69,5% dans le groupe placebo), cette mutation était germinale pour 98 % des patientes (dont 324 retrouvées au niveau tumoral) et 2 patientes avaient une mutation BRCA 1/2 uniquement somatique. Enfin, environ 82 % des patientes de chaque groupe étaient en réponse complète après la chimiothérapie de première ligne à base de platine.

Tableau 1. Principales caractéristiques des patientes et de la maladie à l'inclusion (étude SOLO-1, population ITT)

	Groupe olaparib (n = 260)	Groupe placebo (n = 131)	Total (n = 391)
Age – ans			
Moyenne (écart-type)	53,6 (9,38)	53,4 (9,79)	53,5 (9,51)
Médiane (min - max)	53,0 (29 - 82)	53,0 (31 - 84)	53,0 (29 - 84)
Origine - n (%)			
Caucasienne	214 (82,3)	106 (80,9)	320 (81,8)
Afro-américaine	2 (0,8)	2 (1,5)	4 (1,0)
Asiatique	39 (15,0)	20 (15,3)	59 (15,1)
Autres	5 (1,9)	3 (2,7)	8 (2,1)
ECOG PS – n (%)			
0	200 (76,9)	105 (80,2)	305 (78,0)
1	60 (23,1)	25 (19,1)	85 (21,7)
Localisation tumorale primaire – n (%)			
Ovaires	220 (84,6)	113 (86,3)	333 (85,2)
Trompes de Fallope	22 (8,5)	11 (8,4)	33 (8,4)
Péritonéal	15 (5,8)	7 (5,3)	22 (5,6)
Autres	3 (1,2)	0	3 (0,8)
Stade FIGO – n (%)			
III	220 (84,6)	105 (80,2)	325 (83,1)
IV	40 (15,4)	26 (19,8)	66 (16,9)

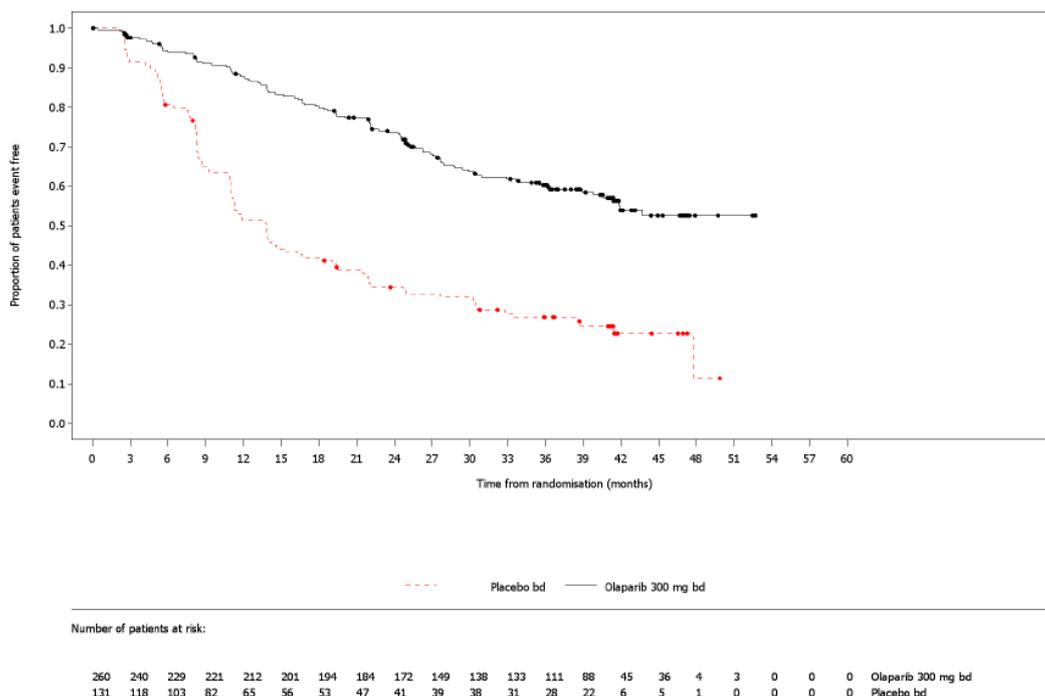
Statut BRCA – n (%)			
BRCA 1	191 (73,5)	91 (69,5)	282 (72,1)
BRCA 2	66 (25,4)	40 (30,5)	106 (27,1)
BRCA 1 et 2	3 (1,2)	0	3 (0,8)
Statut mutationnel germlinal BRCA (Myriad) – n (%)			
Muté	253 (97,3)	130 (99,2)	383 (98,0)
Variant inconnu	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Manquante ou inconnue	6 (2,3)	1 (0,8)	7 (1,8)
Statut mutationnel tumoral BRCA (FMI) – n (%)			
Muté	214 (82,3)	110 (84,0)	324 (82,9)
Variant inconnu	3 (1,2)	2 (1,5)	5 (1,3)
Manquante ou inconnue	43 (16,5)	19 (14,5)	62 (15,9)
Réponse à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne – n (%)			
Réponse complète (RC)	213 (81,9)	107 (81,7)	320 (81,8)
Réponse partielle (RP)	47 (18,1)	24 (18,3)	71 (18,2)
Type de chimiothérapie de 1^{ère} ligne – n (%)			
Carboplatine	241 (92,7)	115 (87,8)	356 (91,0)
Cisplatine	46 (17,7)	32 (24,4)	78 (19,9)
Paclitaxel	253 (97,3)	130 (99,2)	383 (98,0)
Docetaxel	15 (5,8)	7 (5,3)	22 (5,6)
Bevacizumab	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Autres	7 (2,8)	1 (0,8)	8 (2,2)

► Critère de jugement principal : Survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur

A la date de cut-off (17 mai 2018), la durée médiane de traitement était de 106,9 semaines (soit environ 25 mois) dans le groupe olaparib versus 60,3 semaines (environ 14 mois) dans le groupe placebo. A cette date, 198 événements de SSP sont apparus (50,6 % de maturité), 102 dans le groupe olaparib (39,2 %) contre 96 dans le groupe placebo (73,3 %).

Au 17 mai 2018, la médiane de SSP évaluée par l'investigateur a été de 13,8 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe olaparib (HR = 0,30 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,41] ; p < 0,0001).

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression (étude SOLO-1, population ITT)



Analyse de sensibilité de la SSP

Une analyse de sensibilité réalisée selon l'évaluation de la SSP par un comité de revue indépendant a été cohérente avec l'analyse principale : la médiane de SSP a été de 14,1 mois dans le groupe placebo et n'était pas atteinte dans le groupe olaparib (HR = 0,28 ; IC_{95%} [0,20 ; 0,39]).

Analyses en sous-groupe de la SSP

Les résultats des analyses en sous-groupes, exploratoires en l'absence de méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha due aux analyses multiples, sont présentés en annexe 2.

Concernant le facteur de stratification (réponse complète ou partielle à la chimiothérapie par sel de platine), les résultats suggèrent la supériorité de l'olaparib versus placebo dans chacun des sous-groupes.

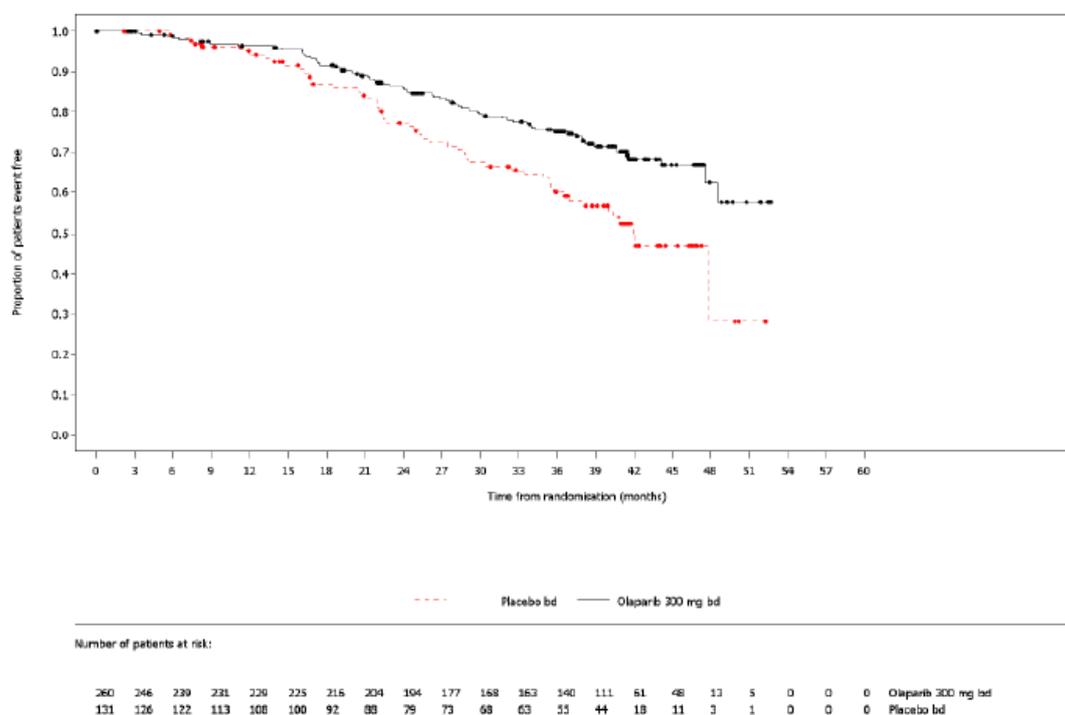
► Critères de jugements secondaires hiérarchisés

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

A la date de l'analyse (17 mai 2018), 121 événements de SSP2 ont été répertoriés (30,9 % de maturité des données), 69 (26,5 %) dans le groupe olaparib et 52 (39,7 %) dans le groupe placebo. A noter qu'à cette date, une plus grande proportion de patientes était toujours en réponse suite à la deuxième ligne de traitement dans le groupe olaparib que dans le groupe placebo (61,2 % vs 40,5 %).

La médiane de SSP2 évaluée par l'investigateur a été de 41,9 mois dans le groupe placebo et n'était pas atteinte dans le groupe olaparib (HR = 0,50 ; IC_{95%} [0,35 ; 0,72] ; p = 0,0002 soit inférieur au seuil bilatéral alpha préspecifié de 0,025).

Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression 2 (étude SOLO-1, population ITT)



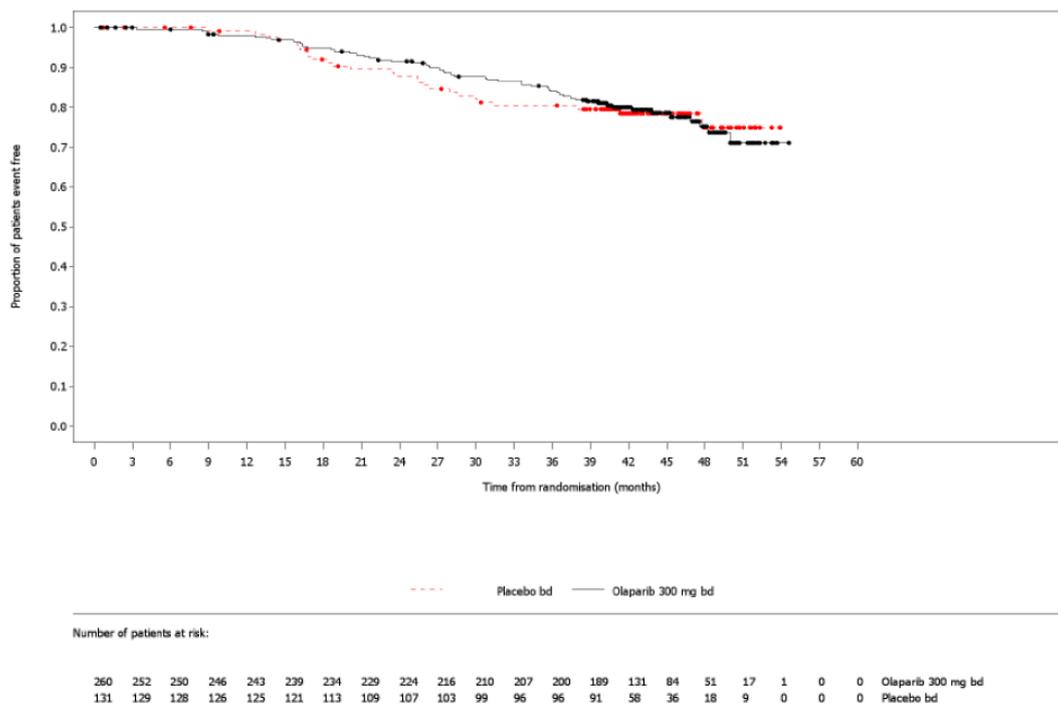
➤ **Survie globale (SG)**

A la date de l'analyse (17 mai 2018), 82 événements de SG ont été répertoriés (21,0 % de maturité), 55 (21,2 %) dans le groupe olaparib et 27 (20,6%) dans le groupe placebo.

A cette date, la médiane de survie globale n'était donc atteinte dans aucun des deux groupes. Il n'y a pas eu de différence lors de cette analyse intermédiaire (HR= 0,95 ; IC_{95%} [0,60 ; 1,53] ; NS).

A noter qu'une analyse finale de la SG est prévue quand les données auront atteint environ 60 % de maturité. A cet égard, afin de confirmer l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de platine chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de haut grade avec une mutation BRCA, le titulaire de l'AMM doit soumettre, à l'EMA, les résultats mis à jour relatifs à la SSP2 et la SG de l'étude SOLO-1 (le rapport d'étude clinique est attendu avant décembre 2023).

Figure 4. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (étude SOLO-1, population ITT)



► Critères de jugements secondaires exploratoires

N'ayant pas fait l'objet d'une procédure de contrôle de l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, les résultats des autres critères de jugements secondaires sont présentés à titre exploratoire.

➤ Temps jusqu'à l'arrêt du traitement (TDT)

A 2 ans, 44,2 % des patientes du groupe olaparib (n = 115) et 27,7 % des patientes du groupe placebo (n = 36) étaient toujours sous traitement. A noter que 26 patientes du groupe olaparib et 3 du groupe placebo ont continué le traitement après les 2 ans de traitement prévu mais cela était justifié (maladie stable sans progression) pour seulement 15 patientes dans le groupe olaparib et 2 dans le groupe contrôle.

La durée médiane entre la randomisation et l'arrêt du traitement était de 24,6 mois dans le groupe olaparib versus 13,8 mois dans le groupe placebo (HR = 0,63 ; IC_{95%} [0,51 ; 0,79]).

➤ Temps jusqu'au premier traitement ultérieur (TFST)

De même, le temps médian entre la randomisation et le premier traitement ultérieur était de 51,8 mois dans le groupe olaparib et de 15,1 mois dans le groupe placebo (HR = 0,30 ; IC_{95%} [0,22 ; 0,40]).

➤ Temps jusqu'au second traitement ultérieur (TSST)

Enfin, le temps médian entre la randomisation et le second traitement ultérieur était de 40,7 mois dans le groupe placebo et n'était pas encore atteint dans le groupe olaparib (HR = 0,45 ; IC_{95%} [0,32 ; 0,63]).

► Autres critères de jugements

➤ Traitements ultérieurs reçus

A la date de l'analyse, 91/260 patientes du groupe olaparib (35,0 %) et 94/131 patientes du groupe placebo (71,8 %) ont reçu un traitement ultérieur. Parmi ces patientes, une proportion plus importante dans le groupe olaparib a reçu une chimiothérapie à base de platine (58/91 ; 63,7 % vs 50/94 ; 53,2 %) alors qu'ils ont été 52,1 % dans le groupe placebo (49/94) à recevoir un inhibiteur de PARP versus 22,0 % (20/91) dans le groupe olaparib. A noter que parmi les 49 patientes du groupe placebo à avoir par la suite reçu un inhibiteur de PARP, presque 90 % ont reçu de l'olaparib (44/49) contre 65 % (13/20) dans le groupe olaparib.

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude SOLO-1, la qualité de vie des patientes a été analysée à l'aide du score TOI (*Trial Outcome Index*) dérivé du questionnaire de qualité de vie FACT-O (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian*).

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne sont pas décrits dans la mesure où cette analyse ne s'est pas positionnée dans une démarche hypothético-déductive. En effet, aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole (hiérarchisation, répartition, réallocation...).

Ces analyses purement exploratoires et descriptives peuvent fournir des hypothèses pour des études futures mais ne permettent pas, en l'état actuel du dossier, de conclure à une non-détérioration de la qualité de vie de LYNPARZA par rapport au placebo. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée de ces analyses.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude SOLO-1

► Population de tolérance

La population de tolérance, c'est-à-dire les patientes randomisées ayant reçu au moins une dose de traitement (olaparib ou placebo) selon le traitement effectivement reçu, était constituée de 390 patientes (260 patientes dans le groupe olaparib et 130 patientes dans le groupe placebo). Une patiente dans le groupe placebo n'a en effet pas reçu de traitement.

Pour rappel, la durée médiane d'exposition au traitement a été de 106,9 semaines pour les patientes du groupe olaparib et de 60,3 semaines pour les patientes du groupe placebo.

► Evénements indésirables (EI)

Au moins 1 EI a été rapporté chez 98,5 % du groupe olaparib (256/260) et chez 92,3 % des patientes du groupe placebo (120/130).

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 SOLO-1, population de tolérance)

	Groupe olaparib (n = 260) N (%)	Groupe placebo (n = 130) N (%)
Nausées	201 (77,3)	49 (37,7)
Fatigue	106 (40,8)	39 (30,0)
Vomissements	104 (40,0)	19 (14,6)
Anémie	99 (38,1)	12 (9,2)
Diarrhée	89 (34,2)	32 (24,6)
Constipation	72 (27,7)	25 (19,2)
Dysgueusie	68 (26,2)	5 (3,8)

Arthralgie	66 (25,4)	35 (26,9)
Douleur abdominale	64 (24,6)	25 (19,2)
Asthénie	63 (24,2)	16 (12,3)
Céphalées	59 (22,7)	31 (23,8)
Toux	42 (16,2)	28 (21,5)

A noter que les EI rapportés à une fréquence plus élevée ($\geq 5\%$) dans le groupe olaparib par rapport au groupe placebo ont été des EI gastro intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dysgueusie, douleur abdominale et la diminution de l'appétit [19,6 % vs. 6,0 %]), des EI hématologiques (anémies, neutropénie [15,8 % vs 6,9 %] et thrombopénies [11,2 % vs 3,8 %]), la fatigue et l'asthénie, les dyspnées (15,0 % vs 5,4 %), et les infections urinaires (11,9 % vs 6,2 %). Les EI rapportés à une fréquence plus élevée ($\geq 5\%$) dans le groupe placebo par rapport au groupe olaparib ont été la toux et la dépression (5,0 % vs 10,0 %).

Les pourcentages d'EI de grade CTCAE ≥ 3 ont été également plus fréquents dans le groupe olaparib versus placebo (39,2 % versus 18,5 %). Il s'agissait principalement de troubles hématologiques dont l'anémie (21,2 % versus 1,5 % dans le groupe placebo).

► Événements indésirables graves (EIG)

Au moins 1 EIG (dont décès) a été rapporté chez 20,8 % du groupe olaparib (54/260) et chez 12,3 % des patientes du groupe placebo (16/130).

Les EIG les plus fréquents dans le groupe olaparib ont été des anémies (6,5 %, n = 17) et des infections urinaires (1,2 %, n = 3). Aucun EIG n'a concerné plus d'une patiente dans le groupe placebo.

► Décès

Au total, 82 décès ont été répertoriés dont 55 (21,2 %) dans le groupe olaparib et 27 (20,6 %) dans le groupe placebo. La majorité des décès étaient dus à la progression de la maladie. Aucun événement indésirable ayant entraîné le décès n'a été répertorié pendant le traitement ou durant les 30 jours suivant la dernière dose de traitement.

► Arrêts de traitement

Au total, le pourcentage d'EI ayant entraîné un arrêt de traitement a été plus important dans le groupe olaparib que dans le groupe placebo (11,5 % vs 2,3 %). De même, les modifications de doses (réduction de dose ou interruption du traitement) ont été retrouvées plus fréquemment dans le groupe olaparib (51,9 % vs 16,9 % pour les interruptions de traitement et 28,5 % vs 3,1 % pour les réductions de dose).

Les EI ayant entraîné un arrêt de traitement chez plus d'un patient sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. EI les plus fréquents ayant entraîné un arrêt de traitement les plus fréquents (étude SOLO-1, population de tolérance)

	Groupe olaparib (n = 260) N (%)	Groupe placebo (n = 130) N (%)
Fatigue	4 (1,5)	1 (0,8)
Asthénie	2 (0,8)	0
Malaise	2 (0,8)	0
Anémie	6 (2,3)	0
Nausées	6 (2,3)	1 (0,8)
Vomissements	2 (0,8)	0

A noter que l'anémie était l'événement indésirable ayant entraîné le plus de réduction de dose (44 patientes [16,9 %] dans le groupe olaparib versus 1 patiente [0,8 %] dans le groupe placebo).

► Événements indésirables d'intérêt particulier

Parmi les événements d'intérêts particuliers, 3 patientes ont eu un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aigüe myéloïde dans le groupe olaparib (1,2 %) versus 0 dans le groupe placebo, 5 patientes ont eu une pneumopathie dans le groupe olaparib (1,9 %) versus 0 dans le groupe placebo et 5 patientes ont eu des tumeurs malignes primitives dans le groupe olaparib (1,9 %) versus 3 dans le groupe placebo (2,3 %).

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

LYNPARZA fait l'objet d'un plan de gestion des risques qui a été mis à jour en date du 8 mars 2019 (version 17) :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Syndrome myélodysplasique (SMD) / Leucémie aigüe myéloïde (LAM) - Tumeurs malignes primitives - Pneumopathies - Erreur médicamenteuses due à la coexistence des formes gélule et comprimé - Effets sur la survie embryo-foetale et développement anormal
Informations manquantes	- Exposition à long terme/Toxicité potentielle

7.3.3 Données issues des PBRER

Les données de tolérance de l'olaparib proviennent également du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRER du 8 février 2019) couvrant la période du 16 décembre 2017 au 15 décembre 2018 :

Au cours de cette période :

- Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été répertorié
- Le RCP a été mis à jour à deux reprises afin d'ajouter les informations suivantes :
 - o l'information relative à l'utilisation chez les patientes avec insuffisance hépatique modérée aux sections 4.2 et 5.2.
 - o ajout de la dyspnée comme nouvel effet indésirable (très fréquents tous grades CTCAE et fréquents pour les grades ≥ 3)
- une lettre aux professionnels de santé a été distribuée au moment de la commercialisation de LYNPARZA comprimé dans les pays où les formulations gélules et comprimés étaient disponibles afin de minimiser le risque d'erreur médicamenteuse en lien avec la nouvelle forme pharmaceutique de LYNPARZA comprimé. En France, en concertation avec l'ANSM, une lettre aux professionnels de santé ainsi qu'une information pour les patientes ont été distribuées le 11 juin 2019 précisant que les deux formulations ne sont pas substituables sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité.

7.3.4 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

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 %).

[...]

Description d'effets indésirables sélectionnés

Toxicité hématologique

L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont également été rapportés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade CTCAE ≥ 3 le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques. Le délai médian d'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥ 3). L'anémie a été prise en charge par des interruptions de dose et des réductions de dose (voir rubrique 4.2), et, le cas échéant, par des transfusions sanguines. Dans l'étude 19, l'incidence de l'anémie était de 38,8 % (17,4 % de grade CTCAE ≥ 3) et les incidences d'interruption de traitement, de réduction de dose et d'arrêt de traitement en raison de l'anémie étaient respectivement de 15,7 %, 10,8 % et 1,9 %. 20,9 % des patientes traitées par l'olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines durant le traitement. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux incidences suivantes : 20 % pour le taux d'hémoglobine, 20 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 30 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis).

Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à des valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 55 %. A l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élévation du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique.

La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Autres résultats biologiques

Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatininémie ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 10 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatininémie jusqu'à 23 % par rapport à la valeur initiale, restant stable dans le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquelles cliniques apparentes. À l'inclusion, 90 % des patientes avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 0 et 10 % avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 1.

Toxicités gastro-intestinales

Les nausées ont généralement été rapportées très tôt, avec une apparition au cours du premier mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patientes. Les vomissements ont été rapportés tôt, avec une apparition au cours des deux premiers mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patientes. Les nausées et les vomissements étaient intermittents chez la majorité des patientes et peuvent être pris en charge par une interruption du traitement, une

diminution de la dose et/ou un traitement antiémétique. Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. »

07.4 Données d'utilisation ATU

Le laboratoire a déposé des données d'utilisation de la spécialité LYNPARZA lors de la période ATU. Pour rappel, LYNPARZA a obtenu le 11 mars 2019 une ATU de cohorte (ATUc) dans une indication identique à l'AMM, c'est à dire « *en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif (stade FIGO III et IV) nouvellement diagnostiqué avec mutation des gènes BRCA1/2 et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine* ». Les données présentées ci-après sont issues du troisième bilan mensuel de l'ATU de cohorte couvrant la période du 11/03/2019 au 11/06/2019.

Au total, pendant cette période, 60 patientes ont été acceptées dans l'ATUc pour 83 demandes (9 patientes ont été refusées et 14 demandes étaient en cours de traitement à la date de ce bilan). A noter que parmi les 60 patientes pour lesquelles l'ATUc a été acceptée, 1 patiente n'a pas souhaité être traitée et pour 5 patientes, le traitement n'avait pas encore été dispensé par la pharmacie à usage intérieur correspondante. Les 60 patientes étaient âgées de 60 ans en moyenne (min-max : 38 – 80 ans). Le délai médian depuis le diagnostic était de 8,4 mois (min-max : 4,9 – 31,4) et le diagnostic principal était un cancer de l'ovaire dans 93,3 % des cas de stade III-IV pour 88,4 % des patientes. Les 2/3 des patientes avaient un score de performance ECOG de 0. Au total, 28 patientes avaient un ou des antécédents médicaux, il s'agissait d'un cancer du sein pour 10 d'entre elles.

Concernant les traitements reçus, 86,7 % avaient reçu une chirurgie dont 94 % (n= 47) ont subi une résection complète. Toutes les patientes avaient reçu une chimiothérapie à base de platine. La majorité était associée à du paclitaxel I.V. (hebdomadaire ou toutes les 3 semaines). A noter que 9 patientes (15 %) ont reçu une chimiothérapie à base de platine en association avec du bevacizumab (AVASTIN). Celui a été arrêté pour chacune des patientes avant l'instauration de LYNPARZA.

Le délai médian entre la date de fin de la chimiothérapie et la date prévue de début de traitement par LYNPARZA était de 46 jours (min-max : 25-155). La réponse à la chimiothérapie initiale était complète dans 84,7 % des cas.

Enfin, parmi les 72 médecins spécialistes ayant effectué au moins une demande, 94,5 % étaient des oncologues (5,6 % étaient des gynécologues compétents en cancérologie).

Aucune donnée d'efficacité et /ou de tolérance n'a été fournie relative à l'utilisation du olaparib durant la période ATU.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de la spécialité LYNPARZA (olaparib), comprimé pelliculé, dans son extension d'indication « *dans 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 étaient en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine* », repose sur les résultats d'une étude de phase III (SOLO-1), de supériorité, randomisée, menée en double aveugle et ayant comparé l'olaparib au placebo en monothérapie d'entretien.

Au total, 391 patientes ont été randomisées (population ITT) selon un ratio 2:1, 260 dans le groupe olaparib et 131 dans le groupe placebo. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes étaient comparables entre les groupes. Les patientes avaient un âge médian de 53 ans, étaient d'origine caucasienne et de statut de performance ECOG 0 pour une majorité d'entre elles (78,0 %). Une grande majorité des patientes était atteinte de tumeur de l'ovaire (85,2 %) de stade

III (83 %), avait une mutation de type BRCA1 (73,5% dans le groupe olaparib versus 69,5% dans le groupe placebo), d'origine germinale pour 98% des patientes et environ 82 % des patientes de chaque groupe étaient en réponse complète après la chimiothérapie de première ligne à base de platine. Enfin, conformément aux critères d'inclusion de l'étude, toutes les patientes avaient reçu une chimiothérapie à base de platine, sans bevacizumab, qui suivait une chirurgie cytoréductive.

Les patientes pouvaient recevoir olaparib comprimés par voie orale à la dose de 300 mg 2x/j (conforme à la posologie validée par l'AMM) ou un placebo correspondant donnés pendant une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à progression radiologique de la maladie évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1.

A la date de l'analyse principale (17 mai 2018), après un suivi médian de 40,7 mois dans le groupe olaparib versus 41,2 mois dans le groupe placebo, la supériorité de l'olaparib par rapport au placebo a été démontrée sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 (critère de jugement principal). La médiane de survie sans progression (SSP) a été de 13,8 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe olaparib (50,6 % de maturité), HR = 0,30 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,41] ; p < 0,0001.

La supériorité de l'olaparib par rapport au placebo a également été démontrée sur le délai jusqu'à la deuxième progression [SSP2] lors d'une analyse intermédiaire (critère de jugement secondaire hiérarchisé). En effet, la médiane de SSP2 a été de 41,9 mois dans le groupe placebo et n'était pas atteinte dans le groupe olaparib (30,9 % de maturité), HR = 0,50 ; IC_{95%} [0,35 ; 0,72] ; p = 0,0002 soit inférieur au seuil bilatéral alpha préspecifié de 0,025. En revanche, il n'a pas été démontré de différence sur la survie globale (2nd critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, HR= 0,95 ; IC_{95%} [0,60 ; 1,53] ; NS. La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes (21 % de maturité). A noter que le laboratoire devra fournir à l'EMA les résultats de l'analyse finale de la SG lorsque celle-ci atteindra environ 60 % de maturité (prévue pour décembre 2023).

L'analyse de la qualité de vie selon le score TOI (Trial Outcome Index) dérivé du questionnaire de qualité de vie FACT-O (Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian) ne permet pas de tirer de conclusion compte tenu de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples.

Les données de tolérance issues de l'étude SOLO-1 sont conformes au profil de tolérance connu de l'olaparib. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe olaparib ont été des événements gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, constipation, dysgueusie, douleur abdominale) des événements hématologiques (anémies notamment) ainsi que des céphalées, une asthénie et des arthralgies. Les événements indésirables graves (EIG) ont été retrouvés de façon plus fréquente dans le groupe olaparib (20,8 % vs 12,3 %), de même que les événements indésirables sévères de grade ≥ 3 (39,2 % versus 18,5 %). L'événement indésirable grave le plus fréquent était les anémies (retrouvée chez 6,5 % des patientes du groupe olaparib). Plus d'arrêts de traitement ont été répertoriés dans le groupe olaparib par rapport au groupe placebo (11,5 % vs 2,3 %) dont les plus fréquents étaient les anémies (2,3 % vs 0) et les nausées (2,3 % vs 0,8 %). Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement dans cette étude. Parmi les événements d'intérêt particulier, on note des syndromes myélodysplasiques/leucémie aigues myéloïdes, des tumeurs malignes primitives ainsi que des pneumopathies.

S'agissant d'un traitement d'entretien qui sera administré jusqu'à 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie, des données de tolérance au long cours sont nécessaires.

Il convient enfin de noter que :

- peu de patientes étaient âgées de 75 ans et plus (5,9 %) alors que le RCP mentionne que la fréquence de certains effets indésirables est plus élevée dans cette tranche d'âge (cf. Rubrique 8.3.3 Données issues du RCP),
- que les données de cette étude proviennent principalement de patientes ayant un cancer de l'ovaire (85,2 %) et une mutation BRCA germinale (98,0 %). Les données sont limitées chez les patientes avec mutation BRCA uniquement somatique (n = 2 dans l'étude SOLO-1).

- aucune patiente n'avait été traitée par bevacizumab lors de la première ligne de traitement, en association à la chimiothérapie et donc en entretien, conformément au protocole de l'étude. Ainsi, l'efficacité de LYNPARZA (olaparib) chez les patientes ayant été précédemment traitée par bevacizumab n'a pas été évaluée (cf. paragraphe 5.1 du RCP),
- et que des données comparatives à la stratégie de prise en charge intégrant bevacizumab en association à la chimiothérapie puis poursuivi en entretien ne sont pas disponibles.

Au total, compte tenu :

- des données cliniques disponibles (étude randomisée en double aveugle) démontrant un bénéfice de l'olaparib en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur et sur la SSP2 par rapport au placebo,
- de l'absence de démonstration de la supériorité en termes de survie globale lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole,
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples,
- du profil de tolérance de l'olaparib principalement marqué par des événements gastro-intestinaux et hématologiques et de l'absence de données de tolérance à long terme,
- des réserves sur la transposabilité des résultats au regard notamment de l'absence de données chez les patientes précédemment traitées par AVASTIN (bevacizumab),

il est attendu un impact de LYNPARZA uniquement sur la morbidité dans le traitement des patientes atteinte d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire avec mutation BRCA1/2 en réponse après une première ligne de chimiothérapie à base de platine. LYNPARZA apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Engagement dans le cadre de l'AMM

Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de confirmer l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de platine chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, de strompes de Fallope et péritonéal primitif avec une mutation BRCA 1/2, le titulaire d'AMM doit soumettre les résultats mis à jour et finaux relatifs à la SSP2 et la SG de l'étude SOLO-1. Le rapport d'étude clinique est attendu avant Décembre 2023.

7.6.2 Etudes en cours

► Dans le cancer de l'ovaire

Une étude est en cours en première ligne de traitement du cancer de l'ovaire. Il s'agit de l'étude PAOLA-1, une étude de phase III randomisée, en double aveugle, évaluant l'olaparib par rapport au placebo en traitement d'entretien associé au bevacizumab chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de haut grade avec ou sans mutation BRCA et ayant répondu à une première ligne de traitement par platine-taxane en association au bevacizumab.

► Dans d'autres cancers

L'olaparib est également en cours de développement dans plusieurs cancers solides :

- cancer du sein précoce avec mutation BRCA (étude de phase III OlympiA évaluant l'olaparib en adjuvant après chirurgie et chimiothérapie)
- cancer du pancréas métastatique avec mutation BRCA (étude de phase III POLO évaluant l'olaparib en maintenance après une chimiothérapie de première ligne par platine). Une demande d'extension d'indication est en cours d'évaluation à l'agence européenne du médicament (EMA).
- cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (étude de phase III PROFOUND évaluant l'olaparib versus enzalutamide ou acétate d'abiratéron).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du cancer de l'ovaire dépend principalement du stade FIGO de la maladie et de la présence de mutation.

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique de première ligne pour les stades avancés (stade FIGO II à IV) est une association de platine et de taxane (habituellement carboplatine-paclitaxel). Malgré une chirurgie initiale optimale et l'administration de chimiothérapie par paclitaxel-carboplatine, environ 70% des patientes rechuteront dans les 3 premières années. Pour ces femmes, la survie à 5 ans est estimée à 30 %⁶. Certaines recommandations récentes⁷ préconisent l'utilisation d'un anti-VEGF, l'AVASTIN (bevacizumab), indépendamment du statut BRCA, en association à la chimiothérapie chez les patientes de mauvais pronostic (stade FIGO IV, chirurgie sous-optimale, forte masse tumorale...). Un traitement d'entretien par anti-VEGF seul peut ensuite être administré lorsque celui-ci a été prescrit initialement. Ce traitement est administré pour une durée maximale de 15 mois ou jusqu'à progression de la maladie.

Avant l'arrivée de l'olaparib, chez les patientes nouvellement diagnostiquées en réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie par sel de platine, il n'existait donc pas de traitement utilisé uniquement en entretien. En effet, le bevacizumab, recommandé chez les patientes ayant un mauvais pronostic, peut être utilisé en entretien que s'il a été prescrit initialement en association à la chimiothérapie standard.

Place de LYNPARZA dans la stratégie thérapeutique :

LYNPARZA est un 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.

La Commission rappelle que les patientes traitées par bévacizumab en association à la chimiothérapie n'ont pas été incluses dans l'étude. Par conséquent, il n'existe pas de données d'efficacité et de tolérance d'une monothérapie par olaparib en traitement d'entretien chez ces patientes.

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 épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de LYNPARZA est important.
- ▶ En traitement d'entretien chez les patientes en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine, il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM
- ▶ LYNPARZA est un traitement d'entretien de 1^{ère} intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert,
- de l'impact de la monothérapie d'entretien de LYNPARZA (olaparib) en termes de morbidité et de l'absence de démonstration d'un impact sur la mortalité et sur la qualité de vie,
- de l'impossibilité de déterminer l'impact d'une stratégie avec LYNPARZA en monothérapie d'entretien par rapport à une stratégie avec bevacizumab (en association à la chimiothérapie et en monothérapie d'entretien) recommandée chez des patientes de mauvais pronostic (stade FIGO IV, chirurgie sous-optimale...) en l'absence de donnée comparative,
- du profil de tolérance,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

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 (SMR) 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

Prenant en compte :

- la démonstration de la supériorité de l'olaparib en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur par rapport au placebo (médiante non atteinte dans le groupe olaparib vs 13,8 mois dans le groupe placebo ; HR = 0,30 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,41] ; p < 0,0001), sans supériorité démontrée sur la survie globale lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole,
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,
- le profil de tolérance de l'olaparib marqué principalement par des événements gastro-intestinaux et hématologiques et l'absence de données de tolérance à long terme dans un contexte où ce médicament peut être administré de façon prolongée et que des cas d'hémopathies malignes ont été rapportés,

la Commission considère que LYNPARZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge 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.

09.3 Population cible

La population cible de LYNPARZA correspond aux patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stade FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif nouvellement diagnostiqué 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.

Selon l'Institut National du Cancer, l'incidence annuelle du cancer de l'ovaire en 2018 a été de 5 193 nouveaux cas³ dont environ 90% sont d'origine épithéliale (adénocarcinomes) soit environ 4 675 nouveaux cas⁴. La quasi-totalité de ces cancers concerne les patientes adultes.

Les cancers de l'ovaire comprennent différents types histologiques. Le type séreux est le plus commun (environ 80 % des cancers), dont environ 90 % sont de haut grade, suivi du type endométrioïde (environ 10 %) dont la majorité est de bas grade^{4,9,10}. En l'absence de donnée chiffrée concernant le pourcentage de carcinomes de haut grade (tous types histologiques confondus) et considérant que les patientes de haut grade sont généralement de type séreux (96 % des patientes de l'étude SOLO-1 étaient de type séreux), le pourcentage de cancer épithélial de haut grade, approchée à l'aide de l'estimation ci-dessus, serait donc de 3 366 patientes.

Le taux de mutation BRCA diffère selon les sources (entre 10 et 38 %). Selon les données les plus récentes¹¹, entre 19 et 31 % des femmes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire seraient porteuses d'une mutation BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique), soit une population de 640 à 1 043 patientes.

Considérant que 75% des cancers épithéliaux sont diagnostiqués à un stade avancé (stade FIGO III ou IV)^{12,13,14}, le nombre de nouvelles patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de haut grade diagnostiqué à un stade avancé avec une mutation BRCA se situe entre 480 et 782 patientes chaque année.

Concernant la réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine, selon la base de données française ESME – Ovaire¹⁴, il est estimé qu'environ 74 % des patientes obtiennent une réponse complète ou partielle à la chimiothérapie de première ligne.

La population cible incidente de LYNPARZA en traitement d'entretien chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade avancé (stade FIGO III et IV) de l'ovaire en réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie à base de platine est estimée entre 350 et 580 patientes par an.

⁹ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pour ZEJULA 100 mg, gélule, du 13 juin 2018

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pour LYNPARZA 100 - 150 mg, comprimé, du 12 décembre 2018

¹¹ Institut National du Cancer. Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique. Septembre 2017.

¹² Haute Autorité de Santé / Institut National du Cancer. Guide d'affection longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer de l'ovaire. Janvier 2010

¹³ Institut national du cancer. Synthèse. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire. Novembre 2018.

¹⁴ UNICANCER. EPIDEMIO-STRATEGY & MEDICAL ECONOMICS (ESME) Research Program. "Academic Real World Data Platform". Ovarian Cancer. Analysis Research Project 2019-03. Version 1.0. Juin 2019.

► Conditionnements

Le conditionnement en boîte de 112 comprimés n'est pas adapté. En effet, 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.

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats définitifs de l'étude SOLO-1 (notamment ceux de survie globale) qui doivent être soumis dans le cadre de l'étude d'efficacité post-autorisation (PAES) afin de confirmer l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de platine chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope et péritonéal primitif avec une mutation BRCA 1/2.

► Autres

La Commission préconise, dans le cas de patientes qui ne sont pas connues comme étant porteuses d'une mutation des gènes BRCA, une détermination du statut BRCA rapide.

La Commission insiste sur l'importance de la consultation d'oncogénétique et de l'accompagnement nécessaire aux femmes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA qui exposent ces patientes à une majoration du risque de cancer nécessitant un accompagnement et une prise en charge spécifique de la patiente et des apparentés selon une procédure clairement identifiée par l'INCA.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen par la Commission : 23 octobre 2019 Date d'adoption : 6 novembre 2019 Date d'audition du laboratoire : 11 décembre 2019
Parties prenantes	Non
Présentations concernées	<u>LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 112 comprimés (CIP : 34009 301 441 9 0) <u>LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé</u> Boîte de 112 comprimés (CIP : 34009 301 442 1 3)
Demandeur	Laboratoire ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM initiale (procédure centralisée) : 16/12/2014 EI en 1 ^{ère} ligne du cancer de l'ovaire : 12/06/2019 (objet du présent avis) EI dans le cancer du sein : 8/04/2019 (en cours d'évaluation par la commission) Demande d'EI dans le cancer du pancréas (en cours d'évaluation à l'EMA) Plan de Gestion des Risques (PGR) <u>PAES</u> : Afin de confirmer l'efficacité de l'olaparib en traitement d'entretien après une première ligne de chimiothérapie à base de platine chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de haut grade avec une mutation BRCA, le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats mis à jour relatifs à la SSP2 et la SG de l'étude SOLO-1. Le rapport d'étude clinique est attendu avant Décembre 2023.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU de cohorte (11/03/2019 – 8/07/2019) Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en oncologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX46 olaparib

Annexe 1. Classification FIGO

Stades FIGO	Description
	Tumeur primitive non évaluable Pas de lésion ovarienne
I	Tumeur limitée aux ovaires
IA	Tumeur limitée à un seul ovaire, capsule intacte, pas d'ascite
IB	Tumeur des deux ovaires, capsules intactes, pas d'ascite
IC	Tumeur uni ou bilatérale avec rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
II	Tumeur ovarienne uni ou bilatérale étendue au pelvis
IIA	Extension à l'utérus et/ou aux trompes sans ascite
IIB	Extension aux autres tissus pelviens sans ascite
IIC	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	Tumeur ovarienne uni ou bilatérale avec métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales (rétropéritonéales ou inguinales)
IIIA	Métastases péritonéales microscopiques au-delà du pelvis
IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis mais ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
IIIC	Métastases péritonéales au-delà du pelvis, de plus de 2 cm dans sa plus grande dimension et/ou adénopathies métastatiques régionales
IV	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales) touchant le foie ou d'autres organes viscéraux ou épanchement pleural

Annexe 2. Analyses en sous-groupe de la SSP (étude SOLO-1 ; population ITT)

