HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
16 DECEMBRE 2020

olaparib
LYNPARZA (100 mg, 150 mg), comprimé

Nouvelle indication

L'essentiel

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 uniquement dans la sous population représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine.

Avis défavorable 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 le reste de la population de l'AMM : patients éligibles à la poursuite d'un traitement de première ligne à base de platine, en l'absence de données spécifiques disponibles.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations européennes de l'ESMO et américaines du NCCN, les patients atteints d'un cancer pancréatique au stade métastatique ayant un score de performance ECOG 0-2 sont

éligibles à une chimiothérapie systémique Le protocole FOLFIRINOX (5-FU/LV/irinotecan/oxaliplatine) ou l'association nab-paclitaxel/gemcitabine sont préconisés.

En présence de mutations BRCA 1/2 connues, les schémas thérapeutiques préférés sont FOLFIRINOX ou FOLFIRINOX modifié ou Gemcitabine + cisplatine.

Le traitement de première ligne est administré jusqu'à progression ou toxicité importante.

Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique :

LYNPARZA est une option de traitement d'entretien pour un nombre très limité de patients. En effet, il est destiné, au vu des données disponibles, uniquement aux patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine. En effet, chez les patients en cours de réponse, il est préférable de maintenir la chimiothérapie, jusqu'à progression de la pathologie ou toxicité inacceptable. En dehors de cette situation précise, le traitement par LYNPARZA n'a pas de place faute de données.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	**Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.**
SMR	**- MODERE dans la sous population de l'AMM représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine. - INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le reste de la population de l'AMM : patients éligibles à la poursuite d'un traitement de première ligne à base de platine, en l'absence de données spécifiques disponibles.**
ASMR	**Prenant en compte : - la démonstration d'un gain en médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) de +3,6 mois en faveur du groupe olaparib par rapport au placebo (7,4 mois versus 3,8 mois (HR=0,531 ; IC95% [0,346 ; 0,815]) dans une étude randomisée en double aveugle, - le besoin médical insuffisamment couvert dans ce cancer au pronostic très péjoratif, Mais, - une absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère secondaire hiérarchisé (médiane de survie globale entre le groupe olaparib et le groupe placebo : 18,9 mois versus 18,1 mois, HR = 0,906 ; IC95 % [0,563 ; 1,457] ; NS, - le choix du groupe comparateur dans l'étude : absence de traitement (placebo) à l'issue d'un nombre limité de cures de chimiothérapie en première ligne, très discutable car le traitement est en pratique poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance, - le choix du critère de jugement principal (survie sans progression) dont la pertinence clinique est critiquable dans le contexte du cancer du pancréas métastatique, - le profil de toxicité de ce traitement donné en entretien (environ un patient sur trois (39,6%) a eu des événements indésirables de grades ≥ 3), la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la sous population de l'AMM représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine. Dans le reste de la population de l'AMM, l'ASMR est sans objet.**
ISP	**LYNPARZA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**LYNPARZA est une option de traitement d'entretien pour un nombre très limité de patients. En effet, il est destiné, au vu des données disponibles, uniquement aux patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine. En effet, chez les patients en cours de réponse, il est préférable de maintenir la chimiothérapie, jusqu'à progression de la pathologie ou toxicité inacceptable En dehors de cette situation précise, le traitement par LYNPARZA n'a pas de place faute de données.**
Population cible	**Maximum 100 patients par an.**

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité LYNPARZA (olaparib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication suivante : « Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine ».

L'olaparib (LYNPARZA) est un inhibiteur de l'enzyme PARP (poly-ADP ribose polymérase) qui a fait l'objet d'évaluations par la CT dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en 2015 (dès la deuxième ligne de traitement) et en 2019 (dès la première ligne) ainsi que dans le cancer du sein en 2019.
Préalablement à l'octroi de cette AMM, LYNPARZA a été autorisé, le 10 juin 2020, dans le cadre d'une ATU de cohorte d'extension dans une indication similaire à l'extension d'indication faisant objet de cette évaluation.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

LYNPARZA comprimés pelliculés est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

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.

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. »

03 POSOLOGIE

« *Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA après une chimiothérapie de première ligne :*
Pour le traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes *BRCA1/2* après une chimiothérapie de première ligne, les patients doivent avoir la confirmation qu'ils sont porteurs d'une mutation g*BRCA1/2* délétère ou présumée délétère

avant que le traitement par LYNPARZA soit initié. Le statut mutationnel g*BRCA1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux *BRCA1/2* dans l'adénocarcinome du pancréas ne sont actuellement pas disponibles.
Une consultation génétique concernant les patients testés pour les mutations des gènes *BRCA1/2* doit être effectuée conformément aux réglementations locales.

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

Durée de traitement :
Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA après une chimiothérapie de première ligne :
Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou la survenue d'une toxicité inacceptable. »

04 BESOIN MEDICAL

L'adénocarcinome du pancréas représente 90% des tumeurs pancréatiques. Il s'agit d'une tumeur touchant la partie exocrine du pancréas. Le diagnostic est le plus souvent réalisé à un stade avancé du fait d'une expression clinique tardive de la maladie (80 à 85% des patients nouvellement diagnostiqués) [1]. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et 74 ans chez les femmes. Il s'agit d'un cancer de mauvais pronostic avec un taux de survie, tous stades confondus, d'environ 5% à 5 ans[2].

Le traitement de 1ère ligne dépend essentiellement de l'état général du patient. Chez les patients éligibles à une chimiothérapie systémique (état général conservé et bilirubine ≤ 1,5 N), le protocole FOLFIRINOX (5-FU/LV/irinotecan/oxaliplatine) ou l'association nab-paclitaxel/gemcitabine sont les traitements préconisés. Une chimiothérapie par gemcitabine +/- capécitabine peut être envisagée chez les patients avec un état général altéré[3].
Le traitement de première ligne est administré jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité importante.
La présence de mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est relativement rare : elles sont trouvées chez 4% à 7% seulement des patients atteints d'un cancer du pancréas[4, 5, 6].
La chimiothérapie à base de sels de platine est associée à une meilleure réponse en cas de mutation des gènes *BRCA1/2* par rapport aux patients sans mutation [7], [8].
En cas de progression de la maladie, les traitements recommandés sont peu standardisés et dépendent de l'état général du patient et des traitements antérieurs.

[1] INCa/HAS. ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Cancer du pancréas. Novembre 2010
[2] Ducreux M et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 Suppl 5: v56-68
[3] NCCN guidelines version 1.2020. Pancreatic adenocarcinoma.
[4] Hu, C. et al. Prevalence of pathogenic mutations in cancer predisposition genes among pancreatic cancer patients. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol. 25, 207–211 (2016)
[5] Holter, S. et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 33, 3124–3129 (2015).
[6] Lowery, M. A. et al. Prospective Evaluation of Germline Alterations in Patients With Exocrine Pancreatic Neoplasms. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 110, 1067–1074 (2018).
[7] Golan, T. et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. Br. J. Cancer 111, 1132–1138 (2014).
[8] Wattenberg, M. M. et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. Br. J. Cancer 122, 333–339 (2020)

Une chimiothérapie à base de gemcitabine peut être réalisée chez les patients précédemment traités par FOLFIRINOX et une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, chez les patients précédemment traités par gemcitabine[2, 3].

Malgré ces traitements, l'adénocarcinome du pancréas au stade métastatique reste une maladie incurable avec une médiane de survie estimée entre 7 et 11 mois[9]. Il persiste donc un besoin médical important pour de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie des patients.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Il n'existe pas de médicament disposant d'une AMM dans le traitement d'entretien de l'adénocarcinome pancréatique. Les patients en première ligne (le protocole FOLFIRINOX (5-FU/LV/irinotecan/oxaliplatine) ou l'association nab-paclitaxel/gemcitabine) sont traités jusqu'à progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité importante ; ensuite le relais est pris par une chimiothérapie de seconde ligne.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Le comparateur de LYNPARZA (olaparib) dans ce contexte est la stratégie de poursuite de la chimiothérapie de première ligne jusqu'à progression de la maladie.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de dépôt de son dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/ Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	-
Allemagne	Non (soumission prévue fin 2020)	Dans l'indication de l'AMM européenne
Pays-Bas	Non (soumission prévue fin 2020)	Dans l'indication de l'AMM européenne
Belgique	Non (soumission prévue fin 2020)	Dans l'indication de l'AMM européenne
Espagne	Non (soumission prévue fin 2020)	Dans l'indication de l'AMM européenne
Italie	Non (soumission prévue fin 2020)	Dans l'indication de l'AMM européenne

Aux Etats Unis, la FDA a accordé une AMM à LYNPARZA dans une indication proche de celle de l'EMA : Olaparib is indicated for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA-mutated (gBRCAm) metastatic pancreatic adenocarcinoma,

[9] European Assessment Report n° EMA/CHMP/589179/2016 relatif à la spécialité ONYVIDE. 21 juillet 2016

as detected by an FDA-approved test, whose disease has not progressed on at least 16 weeks of a first-line platinum-based chemotherapy regimen.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib) dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 repose sur une étude (étude POLO) de phase III, randomisée, en double aveugle versus placebo.

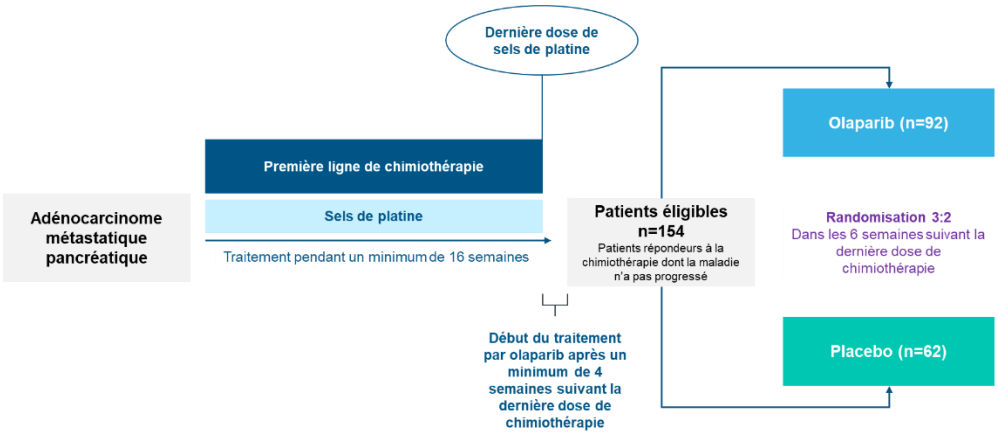
07.1 Efficacité

7.1.1 Etude POLO

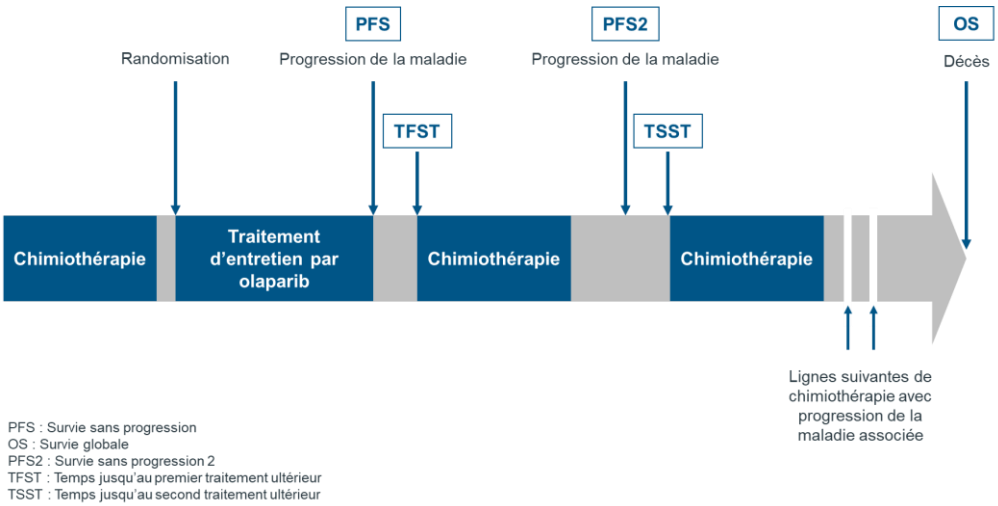
Référence	**Etude POLO** *A Phase III, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients with g*BRCA *Mutated Metastatic Pancreatic Cancer whose Disease Has Not Progressed on First-Line Platinum Based Chemotherapy*
Clinicaltrials.gov	NCT02184195
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'*olaparib* en traitement d'entretien chez les patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes *BRCA1/2* et dont la maladie n'a pas progressé après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine, en termes de survie sans progression versus placebo.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, randomisée, en double aveugle versus placebo, réalisée chez les patients atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas avec mutation germinale des gènes *BRCA1/2* dont la maladie n'a pas progressé après une première ligne de chimiothérapie à base de platine.
Date et durée de l'étude	• Début du recrutement (1er patient inclus) : 16 décembre 2014 • Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15 janvier 2019
Principaux critères d'inclusion	Les patients avec une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, délétère ou suspectée de l'être (connue ou prédite comme étant préjudiciable/entraînant une perte de fonction), devaient remplir tous les critères d'inclusion ci-dessous. Les patients pour lesquels le statut de mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* n'était pas connu et qui étaient testés avant la randomisation devaient avoir rempli tous les critères d'inclusion marqués d'un astérisque (*) avant que le test de mutation du gène *BRCA* ne soit effectué. Tous les critères d'inclusion ont ensuite été vérifiés après confirmation qu'ils présentaient une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* appropriée. • obtention d'un consentement éclairé avant toute procédure spécifique de l'étude ; • patients âgés de 18 ans ou plus ; • atteints d'un AP à un stade métastatique histologiquement ou cytologiquement confirmé et recevant un traitement initial par chimiothérapie, sans preuve d'une progression sous traitement ; • ayant une maladie mesurable et/ou non mesurable ou aucun signe de maladie évalué à l'inclusion par tomodensitométrie (ou IRM si contre-indication à la tomodensitométrie) sur la base des critères RECIST 1.1 ; • présentant une mutation délétère ou susceptible de l'être et documentée des gènes g*BRCA1* ou g*BRCA2* ;

	• ayant reçu en première ligne un minimum de 16 semaines de traitement continu à base de sels de platine (cisplatine, carboplatine ou oxaliplatine) et ne présentant aucun signe de progression selon l'avis des investigateurs. Les patients ayant reçu au moins 16 semaines de traitement à base de sels de platine dont le traitement à base de sels de platine avait été interrompu pour cause de toxicité, ayant continué à prendre les autres médicaments de leur traitement, étaient également éligibles s'ils ne présentaient aucune preuve de progression de la maladie dans les 4 semaines suivant leur dernière dose de chimiothérapie ;
	• les patients ayant reçu un traitement contenant des sels de platine pour traiter un cancer antérieur (cancer de l'ovaire par exemple) ou utilisé comme traitement adjuvant/néoadjuvant d'un AP étaient éligibles si un minimum de 12 mois s'était écoulé entre la dernière dose de traitement à base de sels de platine et le début de la chimiothérapie à base de sels de platine utilisée pour traiter un AP métastatique ;
	• ayant des mesures de fonction des organes et hématologiques normales dans les 4 semaines avant l'administration du traitement :
	  o Hémoglobine ≥ 9,0 g/dL, absence de transfusion sanguine dans les 28 derniers jours
	  o Nombre absolu de neutrophiles ≥ $1{,}5.10^9$/L
	  o Globules blancs ≥ 3 x 10^9/L
	  o Aucune caractéristique suggérant un syndrome myélodysplasique/ leucémie myéloïde aiguë sur le frottis de sang périphérique
	  o Plaquettes ≥ 100.10^9/L
	  o Bilirubinémie ≤ 1,5 fois la valeur supérieure normale (LNS)
	  o ASAT et ALAT ≤ 2,5 x LNS (≤ 5 x LNS en cas de métastases hépatiques)
	  o Créatinine sérique ≤ 1,5 x LNS ;
	• ayant un score compris entre 0 et 1 sur l'échelle de statut de performance – ECOG au moment de la signature du consentement éclairé ;
	• patientes ménopausées ou preuve de l'absence de grossesse pour les femmes en âge de procréer (test sanguin ou urinaire négatif) ;
	• le patient était disposé et capable de se conformer au protocole pendant toute la durée de l'étude, y compris en ce qui concerne le traitement et les visites et examens programmés ;
	• un échantillon fixé au formol et inclus dans la paraffine de la tumeur primaire ou d'un site métastatique devait être prélevé, si disponible, ou 3 lames de cytologie non colorées devaient être fournies, si disponibles.

Principaux critères de non-inclusion	• participation à la planification et/ou à la réalisation de l'étude (appliquée au personnel d'AstraZeneca et/ou au personnel sur le site de l'étude) ; • mutations des gènes g*BRCA1* et/ou g*BRCA2* considérées comme non délétères (avec des conséquences cliniques incertaines, inconnues, ou avec un polymorphisme favorable ou bénin) ; • progression de la tumeur entre le début du traitement par chimiothérapie à base de sels de platine et la randomisation ; • un traitement par chimiothérapie cytotoxique ou thérapie ciblée non hormonale dans les 28 jours suivant le jour 1 du cycle 1 n'était pas autorisé. La radiothérapie palliative devait avoir été effectuée au minimum 14 jours avant le jour 1 du cycle 1. Le patient pouvait recevoir une dose stable de bisphosphonates ou de dénosumab en cas de métastases osseuses, avant et pendant l'étude, à condition que ces traitements aient été commencés au moins 2 semaines avant le traitement de l'étude ; • randomisation précédente dans la présente étude ; • exposition à un produit de recherche dans les 30 jours ou l'équivalent de 5 demi-vies (la plus longue des deux) avant la randomisation ; • antécédent de traitement par un inhibiteur de PARP, dont l'*olaparib* ; • patient atteint d'un autre cancer. Exceptions : cancer cutané (hors mélanome) traité de manière adéquate, cancer du col de l'utérus traité in situ de manière curative, carcinome canalaire in situ, carcinome de l'endomètre de grade 1/stade 1, ou autres tumeurs solides y compris les lymphomes (sans atteinte de la moelle osseuse) traités de manière curative sans aucun signe de la maladie pendant ≥ 5 ans avant l'inclusion dans l'étude ;

	• électrocardiogramme au repos présentant un intervalle QT corrigé > 450ms sur deux tests ou plus réalisés au cours d'une période de 24h, ou antécédent familial de syndrome du QT long ; • utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants connus du cytochrome P450 (CYP)3A4/5 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, l'indinavir, le saquinavir, la télithromycine, la clarithromycine et le nelfinavir ; • toxicité persistante (≥ *Common Terminology Criteria for Adverse Events* [CTCAE] de grade 2) causée par un traitement anticancéreux antérieur, à l'exclusion de l'alopécie et de la neuropathie périphérique de grade 3 ; • patient atteint d'un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aigüe myéloïde* ; • intervention chirurgicale majeure dans les 2 semaines précédant le début du traitement de l'étude ; • patients immunodéprimés, par exemple les patients avec une séropositivité connue pour le virus de l'immunodéficience humaine ; • patients atteints de troubles médicaux cliniquement significatifs non contrôlés, par exemple infection active nécessitant des antibiotiques par voie intraveineuse, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, angor instable, infarctus du myocarde récent (moins de 3 mois), maladie pulmonaire interstitielle bilatérale étendue, maladie psychiatrique qui aurait limité la capacité du patient à se conformer aux procédures de l'étude, et toute autre pathologie médicale qui, selon l'avis de l'investigateur, placerait le patient dans une situation de risque de toxicité inacceptable. Note : le diabète contrôlé par des médicaments était autorisé* ; • les patients ayant des antécédents de métastases du système nerveux central (SNC) traitées étaient éligibles, à condition qu'ils répondent à tous les critères suivants : présence d'une maladie en dehors du SNC ; absence de preuve d'une progression intermédiaire entre la fin du traitement dirigé contre le SNC et l'évaluation radiographique de dépistage ; pas d'antécédent d'hémorragie intracrânienne ou de la moelle épinière ; minimum de 2 semaines entre la fin de la radiothérapie et le jour 1 du cycle 1 et récupération d'une toxicité aiguë importante (grades ≥3) sans qu'il soit nécessaire de continuer à prendre ≥10 mg de prednisone par jour ou une dose équivalente d'un autre corticostéroïde ; • patients incapables d'avaler un médicament administré par voie orale et patients souffrant de troubles gastro-intestinaux susceptibles d'interférer avec l'absorption du médicament de l'étude ; • femmes enceintes ou allaitant ; • antécédent de greffe de moelle osseuse allogénique ; • patients ayant une hypersensibilité connue à l'*olaparib* ou à l'un des excipients du produit ; • transfusions de sang total au cours des 120 derniers jours précédant l'inscription à l'étude pouvant interférer avec le test de détection de mutation *gBRCA*.
Schéma de l'étude	**Figure 1 : Schéma de l'étude – Etude POLO**  Les patients inclus dans l'étude POLO ont été répartis selon un ratio 3 :2 entre le groupe *olaparib* et le groupe placebo. Les patients éligibles à la randomisation étaient ceux dont la maladie n'avait pas progressé après avoir reçu une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine pendant un minimum de 16 semaines.

	L'absence de progression de la maladie devait être confirmée par imagerie dans les 4 semaines précédant la randomisation. Les patients devaient être randomisés dans les 6 semaines suivant leur dernière dose de chimiothérapie et le traitement devait commencer dès que possible mais pas moins de 4 semaines et pas plus de 8 semaines après la dernière dose de chimiothérapie. Au moment de commencer le traitement de l'étude, tous les traitements de la chimiothérapie de première ligne devaient être interrompus. Les patients ont continué de recevoir le traitement de l'étude jusqu'à progression radiologique évaluée selon les critères RECIST 1.1 par l'investigateur et aussi longtemps qu'il y avait un bénéfice du traitement selon l'investigateur, et en l'absence de tout autre critère d'interruption (décision du patient, progression radiologique objective de la maladie, évènements indésirables entraînant une interruption, non-respect grave du protocole d'étude, décès).
Traitements étudiés	Lors de la phase en double aveugle, les patients ont été randomisés selon un ratio 3 : 2 pour recevoir : • Groupe *olaparib* : *olaparib* 300 mg (2x150 mg) par voie orale deux fois par jour (soit 600 mg), tous les jours • Groupe placebo : placebo par voie orale deux fois par jour, tous les jours
Critère de jugement principal	**Survie sans progression (PFS : *Progression Free Survival*) définie selon le protocole,** évaluée par un comité de revue indépendant (BICR : *Blinded Independent Central Review*) en intention de traiter (ITT : *Intention To Treat*). Le critère de jugement principal était défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la date de progression radiologique objective de la maladie, évaluée par BICR selon les critères RECIST 1.1, ou le décès, que le patient ait ou non interrompu son traitement ou reçu un autre traitement anticancéreux avant la progression. Les patients avaient une évaluation de leur tumeur au moment de la randomisation, puis toutes les 8 semaines pendant 40 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression radiologique objective de la maladie définie par les critères RECIST 1.1. Afin d'évaluer la cohérence de l'effet de l'évaluation de la PFS par BICR, une analyse de sensibilité de la PFS a également été réalisée en utilisant l'évaluation de l'état de progression de la maladie par les investigateurs.
Critères de jugement secondaires	**Efficacité** Critères de jugement secondaires **Hiérarchisé :** • **Survie globale (OS : *Overall Survival*)** correspondant à la durée entre la randomisation et le décès toutes causes confondues. **Non hiérarchisé :** • **Survie sans progression 2 (PFS2 : *Progression Free Survival 2*)** correspondant à la durée entre la randomisation et la seconde progression évaluée par l'investigateur. La date de la seconde progression était enregistrée par l'investigateur et définie selon la pratique clinique standard locale et impliquait une progression radiologique ou symptomatique objective ou le décès. • **Délai jusqu'au premier traitement ultérieur (TFST : *Time to First Subsequent Therapy*)** correspondant à la durée entre la randomisation et le début du 1er traitement ultérieur ou le décès. • **Délai jusqu'au second traitement ultérieur (TSST : *Time to Second Subsequent Therapy*)** correspondant à la durée entre la randomisation et le début du 2ème traitement ultérieur ou le décès • **Délai jusqu'à l'arrêt du traitement (TDT : *Time to Discontinuation of Treatment*)** correspondant à la durée entre la randomisation et l'arrêt du traitement ou le décès • **Meilleure réponse objective (BoR : *Best objective Response*)** calculée sur la base de toutes les réponses obtenues à chaque visite d'évaluation de la progression de la maladie selon les critères RECIST 1.1. La BoR correspondait à

	la meilleure réponse enregistrée pour chaque patient après la randomisation mais avant le début de tout autre traitement anticancéreux ultérieur et avant la progression de la maladie ou la dernière évaluation exploitable en l'absence de progression. • **Taux de réponse objective (ORR : *Objective Response Rate*)** correspondant au nombre de réponses complètes (CR : *Complete Response*) et partielles (PR : *Partial response*) divisé par le nombre de patients du groupe de traitement présentant une maladie mesurable à l'inclusion. Seuls les patients présentant une réponse partielle et une maladie mesurable à l'inclusion pouvaient obtenir une réponse objective de type réponse complète ou réponse partielle. • **Durée de réponse (DoR : *Duration of Response*)** correspondant à la durée entre la première réponse et la progression documentée de la maladie ou le décès en l'absence de progression de la maladie. • **Taux de contrôle de la maladie (DCR : *Disease Control Rate*)** correspondant à la proportion de patients avec au moins une réponse confirmée à la visite, à savoir une réponse complète ou partielle, ou ayant démontré une maladie stable ou aucun signe de maladie pendant au moins 15 semaines (c'est-à-dire 16 semaines moins 1 semaine pour permettre une évaluation précoce dans la fenêtre d'évaluation) avant toute preuve de progression. **Figure 2 : Critères de jugements de l'étude POLO**  **Qualité de vie** • Les questionnaires EORTC QLQ-C30 et EORTC QLQ-PAN26 ont été utilisés pour évaluer l'effet de l'*olaparib* et du placebo sur la qualité de vie des patients, sur l'impact fonctionnel et sur les symptômes liés au cancer du point de vue du patient. **Tolérance** • Evénements indésirables (EI), EI graves (EIG), EI entraînant l'arrêt définitif du traitement de l'étude, autre événement indésirable important et décès. • Examens de laboratoire, signes vitaux, électrocardiogramme (ECG), examen physique, ECOG, exposition.
Taille de l'échantillon	Le critère de jugement principal de l'étude était la PFS. Il était prévu de randomiser environ 145 patients (rapport 3 : 2 *olaparib*/placebo), l'analyse principale de la PFS se faisant une fois qu'environ 87 événements de PFS (confirmés par BICR) aient eu lieu. La taille de l'échantillon a été calculée sur la base d'un HR (Hazard-Ratio) pour la PFS de 0,54, démontré avec une puissance de 80% et un risque alpha de 2,5% (unilatéral), et une randomisation 3 : 2. En supposant que la période de cumul de l'étude serait d'environ 15 mois, 89 événements de progression devaient être observés environ 18-19 mois après la randomisation du premier patient. Il était estimé que 45 événements de PFS devaient

<table>
<tr><td></td><td>se produire 13 à 14 mois après l’inclusion du premier patient. Il était enfin estimé que 106 décès devaient survenir environ 31 mois après l’inclusion du premier patient.

Une analyse intermédiaire de la PFS a été effectuée pour évaluer la futilité du traitement quand 50% du nombre final d’événements de progression requis pour l’analyse primaire avait été atteint soit 46 événements de PFS. La futilité correspond au caractère d’une étude dont on peut prédire avec une certitude raisonnable qu’elle ne pourra pas aboutir. L'analyse intermédiaire a été effectuée par un comité indépendant de gestion des données (IDMC : Independent Data Management Committee). Les données de tolérance, y compris les taux de mortalité, ont également été examinées lorsque 25 % et 50 % du nombre final d'événements de progression requis pour l'analyse primaire de la PFS avaient été atteints.

L’évaluation de la futilité était basée sur la probabilité de montrer une différence statistiquement significative pour le critère de jugement principal lorsque le nombre final d’événements de PFS (n=87) aurait été atteint. La détermination de cette probabilité était conditionnée par les données observées au moment de l’analyse intermédiaire et par un HR de 0,54 pour l’analyse de la PFS. Si la probabilité avait été inférieure à 20%, l’IDMC aurait pu considérer l’option de déclarer la futilité du traitement.

L’analyse principale de la PFS a été réalisée après la survenue de 104 événements de PFS chez 154 patients randomisés (68% de maturité), environ 48 mois après que le premier patient ait été randomisé.
Au moment de l’analyse principale de la PFS, une analyse intermédiaire de l’OS basée sur 71 décès a été réalisée.</td></tr>
<tr><td>Méthode d’analyse des résultats</td><td>Cut-off et périodes d’analyse
L’analyse principale (analyse principale de la PFS) a été réalisée au cut-off du 15 janvier 2019.

Populations d’analyse
• Population ITT (intention de traiter), correspondant à l’ensemble des patients randomisés dans l’étude POLO
• Population de tolérance, correspondant à tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (olaparib comprimé ou placebo)

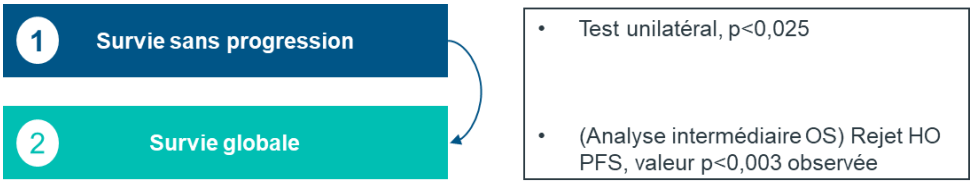
Tableau 1 : Effectifs des différentes populations d'analyse - Etude POLO
<table>
<tr><th>Population d’analyse</th><th>Olaparib comprimé</th><th>Placebo</th></tr>
<tr><td>Population ITT</td><td>92</td><td>62</td></tr>
<tr><td>Population de tolérance</td><td>91</td><td>60</td></tr>
</table>
Efficacité : méthode d’analyse statistique
Les données d’efficacité suivent le principe de l’analyse en intention de traiter (ITT), basée sur l’ensemble des patients randomisés dans l’étude POLO, comparant les groupes de traitement, quel que soit le traitement réellement reçu.

Afin de contrôler le risque α global de 2,5 % (test unilatéral), le critère de jugement principal (PFS) et le principal critère secondaire d’efficacité (OS) ont été testés selon une procédure de séquence hiérarchique planifiée, présentée dans la figure 3.

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</td></tr>
</table>

valeur de démonstration et restaient purement descriptifs. Si l'hypothèse nulle (absence de différence significative) était rejetée, le test continuait à l'étape suivante.

Figure 3 : Présentation schématique du test hiérarchique – Etude POLO



Critère de jugement principal :

- **PFS :** analyse réalisée via un test de log-rank stratifié utilisant les données du BICR.

Critères de jugement secondaires :

- **OS et PFS2** : analyse réalisée via un test de log-rank
- **TDT** : analyse du temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement réalisée via un test de log-rank stratifié
- **TFST** : analyse du temps entre la randomisation et la première thérapie ultérieure ou le décès réalisée via un test de log-rank stratifié
- **TSST** : analyse du temps entre la randomisation et la seconde thérapie ultérieure ou le décès réalisée via un test de log-rank stratifié

Les analyses de sensibilité clés pour les critères d'efficacité (principal et secondaires) ont été réalisées via un test de log rank, chez des patients randomisés confirmés positifs pour la mutation *gBRCA* par le test Myriad.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées pour le critère de jugement principal (PFS). Ces sous-groupes étaient les suivants :

- chimiothérapie antérieure (variants du FOLFIRINOX (FOLFIRINOX, FOLFIRINOX modifié, …), gemcitabine/cisplatine, autres)
- types de chimiothérapie antérieure (doublets, triplets, autres)
- durée du traitement de 1ère ligne jusqu'à la randomisation (≤ 6 mois vs > 6 mois)
- meilleure réponse au traitement de première ligne (maladie stable [SD] vs réponse partielle [PR] / réponse complète [CR])
- présence ou absence de stent biliaire
- maladies mesurables et non mesurables / aucun signe de maladie (NED, *No Evidence of Disease*) à l'inclusion
- type de mutation *BRCA* (*BRCA1, BRCA2, BRCA1/2* (les deux), non *BRCAm*)
- âge au moment de la randomisation (≥ 65 ans vs < 65 ans)
- ethnie (origine caucasienne vs autres)
- sexe (homme vs femme)
- statut de performance ECOG (activité normale [0], activité restreinte [1])

Pour chaque sous-groupe, les HR (*olaparib* : placebo) et les IC associés ont été calculés à partir d'un modèle de cox à risques proportionnels (*ties=Efron*) qui contenait le groupe de traitement, le facteur (sous-groupe) et le terme d'interaction traitement par facteur.

Qualité de vie :

- Délai jusqu'à détérioration de la qualité de vie globale (tel que mesuré par le questionnaire EORTC QLQ-C30) : analyse du temps entre la randomisation et la détérioration de la qualité de vie globale via un test de log-rank stratifié.

L'évolution du score de qualité de vie (**EORTC QLQ-C30**) de l'inclusion à 6 mois a été analysée via un modèle mixte de mesures répétées (MMRM, *Mixed model for repeated measures*).

Tolérance :
L'analyse de tolérance a inclus tous les patients qui ont reçu au moins une dose de traitement (*olaparib* comprimé) ou le placebo). Les données de tolérance ont été présentées de façon descriptive.

Principaux amendements au protocole :

n	Date	Principaux changements
Modifications apportées avant le début du recrutement des patients		
1	14 octobre 2014	Modification de la fréquence des évaluations de sécurité pour les syndromes myélodysplasiques/leucémie myéloïde aiguë, passant de toutes les 3 semaines à toutes les 4 semaines après le premier cycle ; Modification dans la réalisation des évaluations hématologiques et biochimiques, passant du jour 1 aux jours 1, 8, 15 et 22 durant le premier cycle.
Modifications apportées après le début du recrutement des patients		
2	28 février 2015	Suppression de l'analyse intermédiaire de supériorité (analyse intermédiaire de futilité uniquement) conformément aux recommandations de la FDA (*Food and Drug Administration).* Cela a eu pour conséquence : - Une diminution du nombre d'événements qui auraient dû se produire lors des analyses intermédiaire et principale de la PFS et une augmentation du risque l'alpha de 2,26% à 2,5% ; - Une suppression de l'analyse de la survie globale et de la PFS2 au moment de l'analyse intermédiaire de la PFS ; Le délai jusqu'à détérioration de la qualité de vie globale et de l'échelle de la douleur pancréatique a été supprimé et remplacé par la variation moyenne ajustée par rapport au score de qualité de vie à l'inclusion en utilisant l'analyse MMRM. Ajout de l'analyse exploratoire de la qualité de vie ; Ajout des données relatives aux tests QT ; Modification du moment de réalisation de l'ECG ; Précisions sur les modalités de collecte des événements indésirables graves lors de la première partie de recrutement des patients ; Modification de l'intervalle QT au repos dans les critères d'exclusion ; Précision de la valeur d'hémoglobine pour l'inclusion des patients dans l'étude et précision des réductions de dose pour la gestion de l'anémie ; Précision des conditions de calcul de la BoR (avant toute thérapie ultérieure) et ajout d'une évaluation de la BoR par l'investigateur ; Mise à jour des sous-groupes de la population ITT analysés pour la PFS.

Résultats :
Un total de 154 patients a été randomisé selon un ratio 3 :2 : 92 patients dans le groupe olaparib et 62 dans le groupe placebo. Deux patients du groupe olaparib et 1 patient du groupe placebo n'ont pas reçu leur traitement.
La majorité des patients avait un score ECOG de 0 dans les deux groupes de traitement, avec 65 (70,7%) patients ayant un score ECOG de 0 dans le groupe olaparib en comparaison à 38 (61,3%) patients dans le groupe placebo.
Au total, 150 (97,4%) patients avaient une mutation germinale des gènes BRCA confirmée par le test Myriad (mutation germinale du gène BRCA1 dans 29,2%, mutation germinale du gène BRCA2 dans 67,5% et une mutation germinale des gènes BRCA de type 1 et de type 2 chez un patient (0,6%). Quatre patients (2,6%) n'ont pas effectué le test Myriad et ont donc été exclus du sous-groupe des patients avec une mutation des gènes BRCA confirmée par Myriad. Ces patients ont été déclarés comme porteur d'une mutation des gènes BRCA par des tests locaux.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

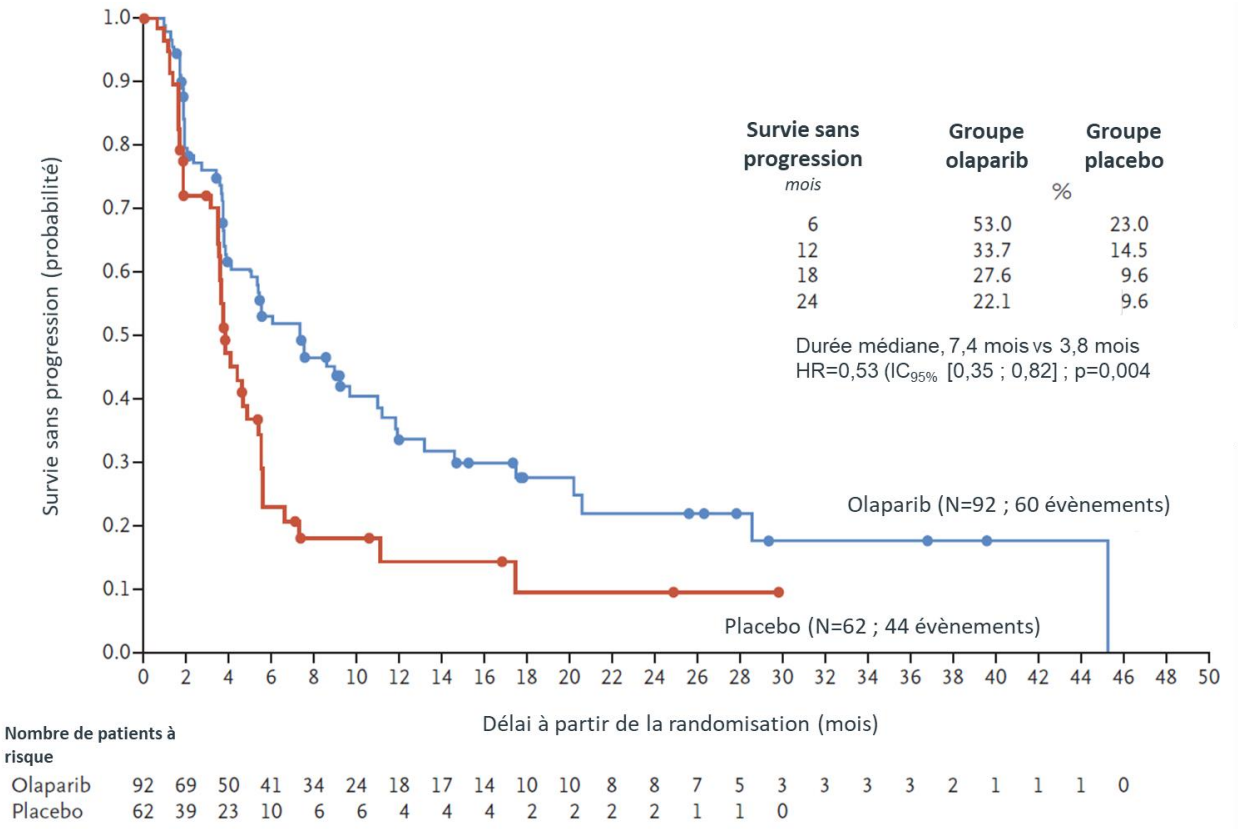
	Olaparib n=92	Placebo n=62	Total n=154
Temps entre le diagnostic initial et la randomisation (mois)			
n	91	61	152
Médiane	6,87	6,97	6,93
Minimum ; maximum	3,6 ; 38,4	4,1 ; 30,2	3,6 ; 38,4
Type histologique au diagnostic, n (%)			
Adénocarcinome (non spécifié)	53 (57,6%)	37 (59,7%)	90 (58,4%)
Adénocarcinome pancréatique	38 (41,3%)	17 (27,4%)	55 (35,7%)
Adénocarcinome acineux	0	4 (6,5%)	4 (2,6%)
Adénocarcinome papillaire	0	1 (1,6%)	1 (0,6%)
Adénocarcinome solide avec formation de mucus	0	1 (1,6%)	1 (0,6%)
Non affecté	0	1 (1,6%)	1 (0,6%)
Manquant	1 (1,1%)	1 (1,6%)	2 (1,3%)
Localisation de la tumeur primaire, n (%)			
Pancréas	91 (98,9%)	61 (98,4%)	152 (98,7%)
Manquant	1 (1,1%)	1 (1,6%)	2 (1,3%)
Présence de métastases (généralisées ou non) avant la chimiothérapie, n (%)			
Non	0	0	0
Oui	89 (96,7%)	61 (98,4%)	150 (97,4%)
Manquant	3 (3,3%)	1 (1,6%)	4 (2,6%)
Localisation des métastases avant la chimiothérapie, n (%)			
Foie	61 (66,3%)	48 (77,4%)	109 (70,8%)
Ganglion lymphatique	22 (23,9%)	13 (21,0%)	35 (22,7%)
Poumon	10 (10,9%)	5 (8,1%)	15 (9,7%)
Péritoine	10 (10,9%)	5 (8,1%)	15 (9,7%)
Autres	8 (8,7%)	5 (8,1%)	13 (8,4%)
Os	2 (2,2%)	2 (3,2%)	4 (2,6%)
Glande surrénale	2 (2,2%)	1 (1,6%)	3 (1,9%)
Système gastro-intestinal	1 (1,1%)	2 (3,2%)	3 (1,9%)
Ascites	1 (1,1%)	1 (1,6%)	2 (1,3%)
Médiastin	1 (1,1%)	1 (1,6%)	2 (1,3%)
Étendue de la maladie à l'inclusion, n (%)			
Métastatique	87 (94,6%)	55 (88,7%)	142 (92,2%)
Stent biliaire à l'inclusion, n (%)			
Présence	1 (1,1%)	4 (6,5%)	5 (3,2%)
Absence	91 (98,9%)	58 (93,5%)	149 (96,8%)
Statut de performance ECOG, n (%)			
0 (activité normale)	65 (70,7%)	38 (61,3%)	103 (66,9%)
1 (activité restreinte)	25 (27,2%)	23 (37,1%)	48 (31,2%)
Manquant	2 (2,2%)	1 (1,6%)	3 (1,9%)
Mutation germinale du gène *BRCA* confirmée (Myriad), n (%)			
Mutation *BRCA*	89 (96,7%)	61 (98,4%)	150 (97,4%)
*BRCA*1	29 (31,5%)	16 (25,8%)	45 (29,2%)
*BRCA*2	59 (64,1%)	45 (72,6%)	104 (67,5%)
BRCA 1 et BRCA 2	1 (1,1%)	0	1 (0,6%)
Manquant	3 (3,3%)	1 (1,6%)	4 (2,6%)

L'analyse principale a été réalisée le 15 janvier 2019. A cette date, le suivi médian des patients censurés pour le critère PFS était de 9,1 mois pour le groupe olaparib et de 3,8 mois pour le groupe placebo.

Critères de jugement principal : survie sans progression

La médiane de survie sans progression a été de 7,4 mois dans le groupe olaparib versus 3,8 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur du traitement par olaparib (HR=0,531 ; IC95% [0,346 ; 0,815] ; p=0,0038).

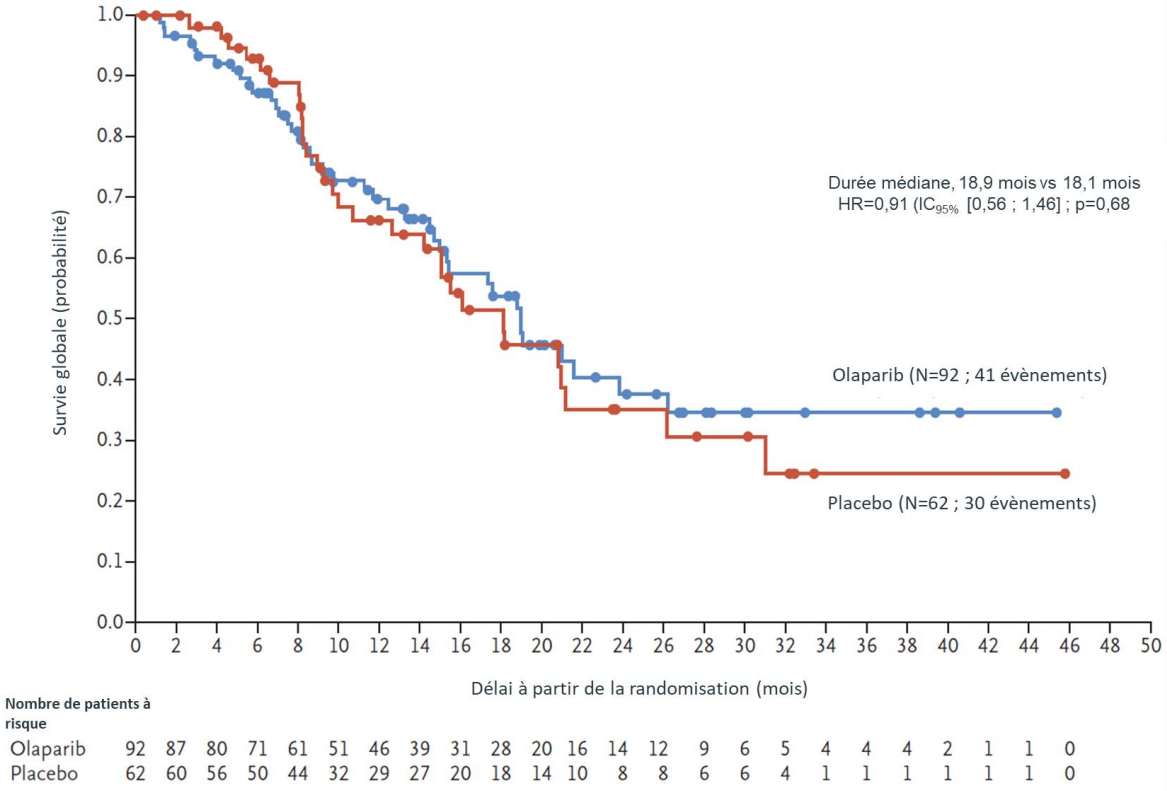
Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier de la PFS évaluée par BICR – Etude POLO



Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé (survie globale)

Aucune différence n'a été observée sur la médiane de survie globale entre le groupe olaparib et le groupe placebo : 18,9 mois versus 18,1 mois, HR = 0,906 ; IC95 % [0,563 ; 1,457] ; NS.
A cette date d'analyse, le taux de maturité était de 46% (71/154 événements).

Figure 5 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale – Etude POLO



Résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces résultats (cut-off 15 janvier 2019), sont considérés comme exploratoires et ont suggéré notamment :

- un délai jusqu'à seconde progression (PFS2) de 13,2 mois dans le groupe olaparib et de 9,2 mois dans le groupe placebo.
- une durée médiane entre la randomisation et le début du premier traitement ultérieur ou le décès de 8,6 mois dans le groupe olaparib et de 5,7 mois dans le groupe placebo.
- un délai médian jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès de 7,2 mois dans le groupe olaparib et de 3,8 mois dans le groupe placebo.
- un taux de réponse objective de 23,1% dans le groupe olaparib et de 11,5% dans le groupe placebo.
- Une durée médiane de réponse (DoR) de 24,9 mois dans le groupe olaparib et de 3,7 mois dans le groupe placebo.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude POLO dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaires EORTC QLQ-C30. De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude POLO

L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) a été de 5,5% dans le groupe olaparib et de 1,7% dans le groupe placebo.

Les EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 39,6% des patients du groupe olaparib et chez 23,3% des patients du groupe placebo. L'anémie était le seul EI de grades ≥ 3 rapporté chez ≥5% des patients (11,0% des patients dans le groupe olaparib vs 3,3% des patients dans le groupe placebo).

Les EI graves ont été notés chez 24,2% des patients du groupe olaparib et chez 15% des patients du groupe placebo. L'anémie était le seul EIG rapporté chez ≥5% des patients dans le groupe *olaparib* (6,6%) tandis que les vomissements étaient les seuls EIG rapportés chez ≥5% des patients dans le groupe placebo (5,0%).

Evénements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables ayant un intérêt particulier pour l'olaparib sont le syndrome myélodysplasique (SMD), la leucémie aiguë myéloïde (LAM), la pneumopathie et les nouvelles tumeurs malignes primitives. Les données sur ces événements sont résumées ci-après :

- aucun patient, aussi bien dans le groupe olaparib que dans le groupe placebo, n'a été atteint d'un SMD ou d'une LAM entre le début de l'étude POLO (premier patient randomisé le 29 janvier 2015) et la date d'analyse principale du 15 janvier 2019.
- aucun patient, aussi bien dans le groupe olaparib que dans le groupe placebo, n'a développé de nouvelles tumeurs malignes primitives pendant le traitement ou la période de suivi de 30 jours. Deux patients du groupe placebo ont eu de nouvelles tumeurs malignes primitives après la période de suivi de 30 jours. Les deux événements (cancer rectal et cancer métastatique de l'ovaire) se sont produits plus de 300 jours après la dernière dose du traitement placebo.
- une patiente du groupe olaparib a eu une pneumopathie de grade CTCAE 1 survenue 410 jours après le début du traitement par olaparib. L'EI a été considéré comme non relié à l'olaparib par l'investigateur, n'a pas nécessité de modification de la dose d'olaparib et aucun traitement n'a été administré.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) v1.0

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	- Syndrome myélodysplasique (SMD) / Leucémie aigüe myéloïde (LAM) - Nouvelles tumeurs malignes primitives - Pneumopathie - Erreurs médicamenteuses dues à la double disponibilité des formes gélule et comprimé - Effets sur la survie embryo-foetale et développement anormal
Informations manquantes	- Exposition à long terme/Toxicité potentielle d'olaparib

- 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.

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé les données issues de deux PSUR (couvrant la période du 16 décembre 2018 au 15 décembre 2019). Au cours de la période aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été rapporté (dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRER du 30 janvier 2020) soumis à l'EMA).

7.3.4 Données issues du RCP

<u>Synthèse du profil de sécurité</u>
« Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant Lynparza en monothérapie (≥1%) étaient des nausées, une fatigue, des vomissements, une anémie, des diarrhées, une diminution de l'appétit, des céphalées, une dysgueusie, une neutropénie, une toux, une dyspnée, des sensations vertigineuses, dyspepsie, une leucopénie, une thrombocytopénie et une douleur abdominale haute.
Les effets indésirables de grades ≥ 3 survenus chez > 2% des patients étaient une anémie (16%), une neutropénie (6%), une fatigue/asthénie (6%), une leucopénie (3%), une thrombocytopénie (3%) et des vomissements (2%).
Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose étaient l'anémie (14,9%), les vomissements (7,2%), les nausées (6,5%), la fatigue/asthénie (6,2%) et la neutropénie (6,2%). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,2%), la nausée (0,7%), la thrombocytopénie (0,6%) et les vomissements (0,6%). […] »

Par ailleurs, le rapport d'évaluation de l'EMA précise que des incertitudes subsistent sur le risque de développer sous traitement par olaparib une leucémie aigüe myéloïde/un syndrome myélodysplasique, de nouvelles tumeurs malignes primitives et une pneumopathie, qui doivent d'être étroitement surveillés (en particulier pour les survivants de longue durée). Les données sur l'exposition à long terme restent limitées.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib) dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 repose sur une étude pivot (étude POLO) de phase III, randomisée, en double

aveugle versus placebo. Les patients devaient avoir une maladie sans signes de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.
Un total de 154 patients a été randomisé selon un ratio 3 :2 : 92 patients dans le groupe olaparib et 62 dans le groupe placebo.

Efficacité

L'analyse principale a été réalisée le 15 janvier 2019 dans le cadre d'une évaluation centralisée. A cette date, le suivi médian des patients censurés pour le critère PFS était de 9,1 mois pour le groupe olaparib et de 3,8 mis pour le groupe placebo.

La médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) a été de 7,4 mois dans le groupe olaparib versus 3,8 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur du traitement par olaparib (HR=0,531 ; IC95% [0,346 ; 0,815] ; p=0,0038).
Aucune différence n'a été observée sur la médiane de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) entre le groupe olaparib et le groupe placebo : 18,9 mois versus 18,1 mois, HR = 0,906 ; IC95 % [0,563 ; 1,457] ; NS.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats (cut-off 15 janvier 2019) sur les critères secondaires sont considérés comme exploratoires et ont suggéré notamment :

- un délai jusqu'à seconde progression (PFS2) de 13,2 mois dans le groupe olaparib et de 9,2 mois dans le groupe placebo.
- une durée médiane entre la randomisation et le début du premier traitement ultérieur ou le décès de 8,6 mois dans le groupe olaparib et de 5,7 mois dans le groupe placebo.
- un délai médian jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès de 7,2 mois dans le groupe olaparib et de 3,8 mois dans le groupe placebo.
- un taux de réponse objective de 23,1% dans le groupe olaparib et de 11,5% dans le groupe placebo.
- une durée médiane de réponse (DoR) de 24,9 mois dans le groupe olaparib et de 3,7 mois dans le groupe placebo.

Dans l'étude POLO, pour l'évaluation de la qualité de vie aucun contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'était prévu au protocole, ce qui est regrettable dans cette situation clinique. Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats exploratoires.

Tolérance

En termes de tolérance, environ un patient sur trois (39,6%) a eu des événements indésirables de de grades ≥ 3 ; l'anémié était le principal événement indésirable noté dans ce contexte.

Discussion

Au total, le traitement d'entretien par LYNPARZA a démontré une supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans progression de +3,6 mois, sans démonstration de gain en survie globale chez des patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et traités par une chimiothérapie de première ligne à base de sels de platine (absence de progression après au minimum de 16 semaines de chimiothérapie).
Le comparateur choisi dans l'étude est l'absence de traitement (placebo) à l'issue d'un nombre limité de cures de chimiothérapie en première ligne. Or, la poursuite de la chimiothérapie est la règle dans ce contexte et jusqu'à progression de la maladie[2] ou toxicité importante. De ce fait, aucune donnée n'est disponible pour situer le traitement d'entretien par olaparib par rapport à la poursuite de la chimiothérapie.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites citées ci-dessus, l'impact sur la morbi-mortalité est à ce jour difficilement quantifiable dans cette indication. L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré. En conséquence, LYNPARZA (olaparib) n'apporte pas une réponse au besoin médical insuffisamment couvert identifié dans cette situation.

07.5 Programme d'études

Le laboratoire ne mentionne pas dans son dossier d'étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon les recommandations européennes de l'ESMO[2] et américaines du NCCN[3], les patients atteints d'un cancer pancréatique au stade métastatique ayant un score de performance ECOG 0-2 sont éligibles à une chimiothérapie systémique Le protocole FOLFIRINOX (5-FU/LV/irinotecan/oxaliplatine) ou l'association nab-paclitaxel/gemcitabine sont préconisés.
En présence de mutations BRCA 1/2 connues, les schémas thérapeutiques préférés sont FOLFIRINOX ou FOLFIRINOX modifié ou Gemcitabine + cisplatine.
Le traitement de première ligne est administré jusqu'à progression ou toxicité importante.

Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique :
LYNPARZA (olaparib) est une option de traitement d'entretien pour un nombre très limité de patients. En effet, il est destiné, au vu des données disponibles, uniquement aux patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine. En effet, chez les patients en cours de réponse, il est préférable de maintenir la chimiothérapie, jusqu'à progression de la pathologie ou toxicité inacceptable En dehors de cette situation précise, le traitement par LYNPARZA (olaparib) n'a pas de place faute de données.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

◗ L'adénocarcinome du pancréas métastatique est un cancer qui engage le pronostic vital à court terme.

◗ LYNPARZA (olaparib) est un traitement à visée curative.

◗ Au vu :
- des données cliniques disponibles (amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par olaparib par rapport au placebo sans démonstration de gain en survie globale ou en qualité de vie et dans une étude où le groupe comparateur placebo est très discutable) et,
- de son profil de tolérance (environ un patient sur trois (39,6%) a eu des événements indésirables de de grades ≥ 3),

son rapport efficacité/effets indésirables est en l'état actuel des données est moyen.

◗ Il existe une alternative médicamenteuse à ce stade de la maladie représentée par la poursuite de la chimiothérapie de première ligne.

◗ LYNPARZA (olaparib) est une option de traitement d'entretien administrée après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne **à base de platine, chez des patients non éligibles**

à la poursuite de celle-ci. En dehors de cette situation, cette spécialité n'a pas de place faute de données disponibles.

◗ **<u>Intérêt de santé publique</u> :**

Compte tenu :

- de la gravité de l'adénocarcinome du pancréas au stade métastatique,
- de la faible incidence de la sous-population dont la tumeur a une mutation germinale des gènes BRCA1/2, estimée à environ 170 à 300 nouveaux cas par an,
- du besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie,
- du fait que LYNPARZA (olaparib) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié au vu des données disponibles (amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par olaparib par rapport au placebo sans démonstration de gain en survie globale ou en qualité de vie et dans une étude où le groupe comparateur placebo est très discutable), l'impact sur la morbi-mortalité est difficilement quantifiable dans cette indication et l'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré,

en conséquence, en l'état actuel des données, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique pour la spécialité LYNPARZA (olaparib) dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYNPARZA (olaparib) est :

- **<u>modéré</u> dans la sous population de l'AMM représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine.**
- **<u>insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le reste de la population de l'AMM : patients éligibles à la poursuite d'un traitement de première ligne à base de platine, en l'absence de données spécifiques disponibles.**

La Commission donne <u>un avis favorable</u> à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans la sous population représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine.

La Commission donne <u>un avis défavorable</u> 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 le reste de la population de l'AMM : patients éligibles à la poursuite d'un traitement de première ligne à base de platine, en l'absence de données spécifiques disponibles.

Taux de remboursement proposé : 100 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- **la démonstration d'un gain en médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) de +3,6 mois en faveur du groupe olaparib par rapport au placebo (7,4 mois versus 3,8 mois (HR=0,531 ; IC95% [0,346 ; 0,815]) dans une étude randomisée en double aveugle,**
- **le besoin médical insuffisamment couvert dans ce cancer au pronostic très péjoratif,**

mais,

- **une absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère secondaire hiérarchisé (médiane de survie globale entre le groupe olaparib et le groupe placebo : 18,9 mois versus 18,1 mois, HR = 0,906 ; IC95 % [0,563 ; 1,457] ; NS,**
- **le choix du groupe comparateur dans l'étude : absence de traitement (placebo) à l'issue d'un nombre limité de cures de chimiothérapie en première ligne, très discutable car le traitement est en pratique poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance,**
- **le choix du critère de jugement principal (survie sans progression) dont la pertinence clinique est critiquable dans le contexte du cancer du pancréas métastatique,**
- **le profil de toxicité de ce traitement donné en entretien (environ un patient sur trois (39,6%) a eu des événements indésirables de grades ≥ 3),**

la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la sous population de l'AMM représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine.

Dans le reste de la population de l'AMM l'ASMR est sans objet.

09.3 Population cible

La population cible de LYNPARZA (olaparib) est représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas (AP) métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 sans signes de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de celle-ci. Elle est estimée à partir des données suivantes :

- En 2018, l'incidence du cancer du pancréas en France a été estimée à 14 184 nouveaux cas par an[10].
- L'AP représente environ 90% des cancers du pancréas, soit 12 766 nouveaux patients par an.
- Environ 50 % des patients sont diagnostiqués d'emblée au stade métastatique, soit 6383 patients ; et environ 30% des patients sont diagnostiqués initialement à un stade localement avancé et évolueront rapidement vers le stade métastatique, soit 3830 patients (avis d'expert). Cela représente au total 10 213 nouveaux patients par an.
- Parmi ces patients, 42% vont recevoir une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine[11], soit :
    - 2681 patients au stade métastatique ;
    - 1609 patients initialement au stade localement avancé.
- La prévalence des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* chez les patients atteints du cancer du pancréas peut varier en fonction de la population étudiée. Dans la population non-présélectionnée, elle est généralement rapportée entre 4% et 7%, soit :
    - entre 107 et 188 nouveaux patients au stade métastatique porteurs de mutation pathogène des gènes *BRCA1/2* ;
    - entre 64 et 113 nouveaux patients initialement au stade localement avancé porteurs de mutation pathogène des gènes *BRCA1/2*.

En prenant en compte les données et estimations suivantes :

- environ 70% des patients ne vont pas progresser après 16 semaines d'une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine[12], soit :
    - Entre 75 et 132 patients au stade métastatique ;

[10] Defossez, G. et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.
[11] Le, N. et al. Real-World Clinical Practice of Intensified Chemotherapies for Metastatic Pancreatic Cancer: Results from a Pan-European Questionnaire Study. Digestion 94, 222–229 (2016).
[12] Conroy, T. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N. Engl. J. Med. 364, 1817–1825 (2011).

- Entre 45 et 79 patients initialement au stade localement avancé, pouvant évoluer vers un stade métastatique.
- environ un tiers des patients en réponse à une première ligne ne serait pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie jusqu'à progression de la maladie (avis d'experts).

Ainsi, la population cible de LYNPARZA dans cette extension d'indication serait estimée à un maximum 100 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

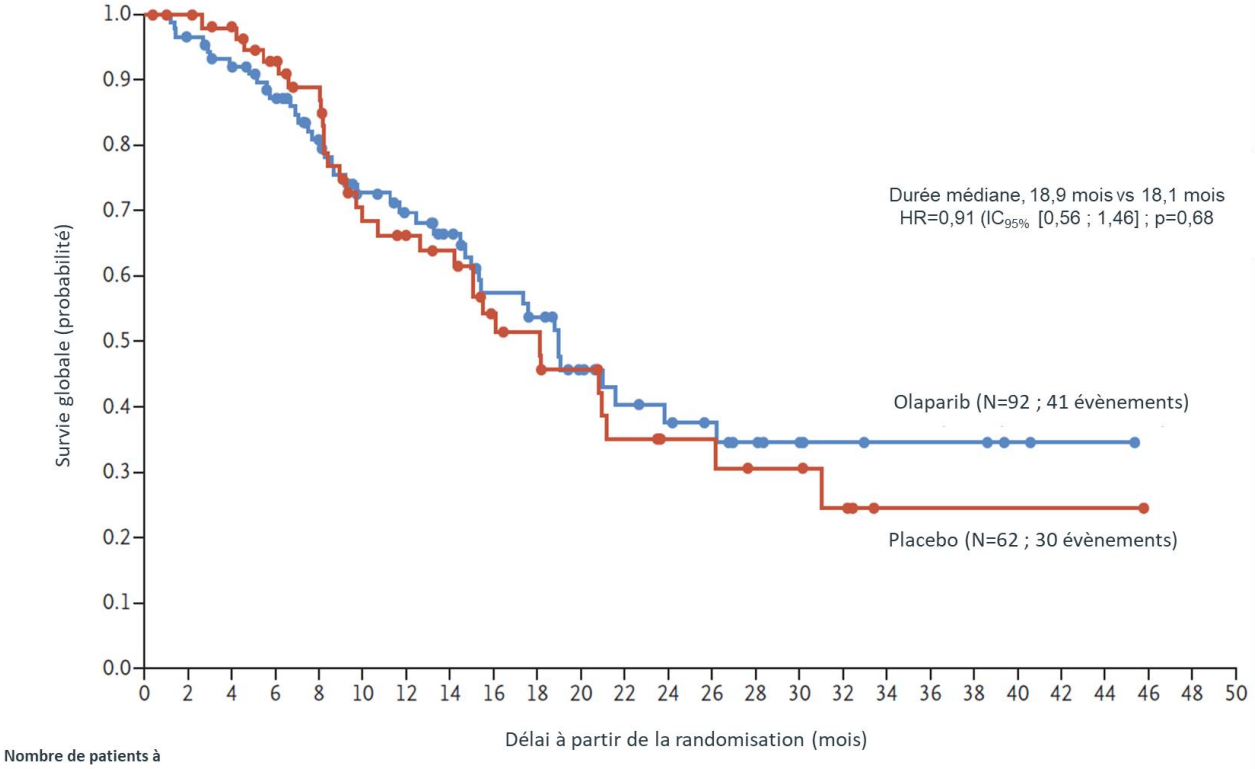
Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 4 novembre 2020 Date d'adoption : 18 novembre 2020 Date d'audition du laboratoire : 16 décembre 2020
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (APCH)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 441 9 0) LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 442 1 3)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 8 mai 2018 Extension d'indication (cancer pancréatique) : 3 juillet 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste 1 Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XX46

Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale – Etude POLO



Nombre de patients à risque

Olaparib	92	87	80	71	61	51	46	39	31	28	20	16	14	12	9	6	5	4	4	4	2	1	1	0
Placebo	62	60	56	50	44	32	29	27	20	18	14	10	8	8	6	6	4	1	1	1	1	1	1	0