



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

3 MARS 2021

niraparib
ZEJULA 100 mg, gélule

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en monothérapie pour le traitement d'entretien de 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, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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%.

Les recommandations européennes de l'ESMO de 2019 et américaines du NCCN de 2020 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.

En cas de mutation BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique), un traitement d'entretien par olaparib est préconisé.

Place de ZEPJULA (niraparib) dans la stratégie thérapeutique :

ZEPJULA est une option de traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Faute de données comparatives à la stratégie de prise en charge intégrant le bevacizumab en association à la chimiothérapie puis poursuivi en entretien, sa place vis-à-vis d'un traitement d'entretien par bevacizumab n'est donc pas connue. De plus, faute de données comparatives, la place du niraparib par rapport à l'olaparib ne peut être précisée en cas de mutation BRCA 1/2.

Par ailleurs, l'AMM a retenu deux schémas posologiques (200 mg par jour ou 300 mg par jour) en fonction du poids (< ou \geq 77 kg) et du taux de plaquettes (< ou \geq 150.000/ μ L) ; à ce jour on ne dispose pas d'étude randomisée ayant comparé l'efficacité de ces deux posologies dans cette indication.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	ZEJULA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de 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, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) 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 d'un gain en médiane de survie sans progression (critère de jugement principal) de +5,6 mois en valeur absolue par rapport au placebo en ITT (13,8 mois dans le groupe niraparib versus 8,2 mois dans le groupe placebo]), dans une étude randomisée en double aveugle, <p>malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère secondaire non hiérarchisé (médiane de survie globale: 30,3 mois sous niraparib et non atteinte sous placebo), - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, - le profil de tolérance du niraparib marqué principalement par des événements hématologiques, <p>la Commission considère que ZEJULA (niraparib) apporte comme LYNPARZA (olaparib) une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.</p>
ISP	ZEJULA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZEJULA (niraparib) est une option de traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.</p> <p>Faute de données comparatives à la stratégie de prise en charge intégrant le bevacizumab en association à la chimiothérapie puis poursuivi en entretien, sa place vis-à-vis d'un traitement d'entretien par bevacizumab n'est donc pas connue. De plus, faute de données comparatives, la place du niraparib par rapport à l'olaparib ne peut être précisée en cas de mutation BRCA 1/2.</p> <p>Par ailleurs, l'AMM a retenu deux schémas posologiques (200 mg par jour ou 300 mg par jour) en fonction du poids (< ou ≥ 77 kg) et du taux de plaquettes (< ou ≥ 150.000/μL) ; à ce jour on ne dispose pas d'étude randomisée ayant comparé l'efficacité de ces deux posologies dans cette indication.</p>
Population cible	Environ 2 700 patientes par an.

01 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité ZEJULA (niraparib) 100 mg gélule, sur les listes sécurité sociale et collectivités, dans l'extension d'indication suivante : en monothérapie pour le traitement d'entretien de 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, qui sont **en réponse** (réponse complète ou partielle) **à une première ligne de chimiothérapie à base de platine**. Cette indication correspond à la 1^{ère} ligne du traitement d'entretien.

Le niraparib est un inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP-2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. Des études in vitro ont montré que la cytotoxicité induite par le niraparib peut impliquer l'inhibition de l'activité enzymatique de PARP et la formation accrue de complexes ADN-PARP, provoquant des dommages à l'ADN, l'apoptose et la mort cellulaire.

ZEJULA (niraparib) dispose déjà d'une indication dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire au stade avancé à partir de la deuxième ligne de traitement (Avis de la CT du 13 juin 2018 : SMR important et ASMR IV versus placebo).

Une ATU de cohorte d'extension d'indication a été octroyée par l'ANSM le 30/07/2020 dans une indication plus restreinte que celle octroyée par l'AMM : « ZEJULA (niraparib) est indiqué pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade de l'ovaire (stades FIGO III et IV), des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine **et non éligibles au bevacizumab**. »

02 INDICATIONS

« Zejula est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de 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, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

ZEJULA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »

03 POSOLOGIE

« Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en première ligne

La dose initiale recommandée est de 200 mg (deux gélules à 100 mg), en une prise par jour.

Toutefois, pour les patientes dont le poids est ≥ 77 kg et dont la numération plaquettaire de base est $\geq 150.000/\mu\text{L}$, la dose initiale recommandée de ZEJULA est de 300 mg (3 gélules à 100 mg), en une prise par jour.

Les patientes doivent être encouragées à prendre leur dose à peu près à la même heure chaque jour. L'administration au coucher est une méthode possible pour gérer les nausées.

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

Oubli d'une dose

Si les patientes oublient de prendre une dose, elles doivent prendre la dose suivante au moment normalement prévu. »

04 BESOIN MEDICAL

En France, selon l'INCa en 2018¹, le nombre de nouveaux cas de cancers de l'ovaire était de 5 193 patientes¹, faisant de ce cancer le 2^{ème} cancer gynécologique. Environ 90%² des cancers de l'ovaire sont d'origine épithéliale (adénocarcinomes), soit environ 4 675 nouveaux cas¹ en 2018. L'âge médian au diagnostic et au décès en 2018 était respectivement de 68 et 74 ans¹.

Les différents facteurs associés à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire sont de trois ordres :

- Constitutionnel : patiente d'âge élevé, ou **surtout la présence d'une mutation génétique**^{Erreur ! Signet non défini.}. Selon l'INCa, environ 10% des cancers de l'ovaire surviennent dans un contexte de prédisposition génétique³ comme par exemple une mutation des gènes BRCA1 ou 2. Les gènes BRCA 1 et BRCA 2 sont des gènes suppresseurs de tumeur impliqués codant des protéines impliquées dans la réparation de l'ADN. Les mutations touchant les gènes BRCA ainsi que d'autres mutations peuvent conduire à un déficit de la recombinaison homologue ;
- Gynécologique : infertilité, nulliparité, règles précoces ou ménopause tardive, prise de traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause, présence d'une maladie inflammatoire pelvienne ;
- Environnemental : tabagisme et obésité.

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) (recommandations françaises de St Paul de Vence 2019⁴ et recommandations européennes de l'ESMO de 2019^{Erreur ! Signet non défini.}) est une association de platine et de taxane (habituellement carboplatine-paclitaxel), indépendamment de la présence de mutations BRCA.

Les recommandations actuelles^{Erreur ! Signet non défini.} préconisent l'utilisation d'un anti-VEGF, AVASTIN (bevacizumab), indépendamment du statut BRCA, en association à la chimiothérapie chez les patientes de mauvais pronostic (stade FIGO IIIC et IV, chirurgie sous-optimale, forte masse tumorale, ...).

Or, malgré une chirurgie initiale optimale et l'administration de chimiothérapie par paclitaxel-carboplatine ± bevacizumab, environ deux tiers des patientes rechuteront dans les 3 années suivant le traitement. Pour ces femmes, la survie à 5 ans est estimée à 30%^{Erreur ! Signet non défini.}

Ainsi, pour prolonger la réponse, et en cas de réponse complète ou partielle à une 1^{ère} ligne de chimiothérapie par sels de platine, un traitement d'entretien peut être proposé :

- **Chez les patientes avec une mutation des gènes BRCA** : LYNPARZA (olaparib) est un traitement d'entretien avec une AMM dans cette population.
- **Chez les patientes sans mutation des gènes BRCA** : le bevacizumab est recommandé en traitement d'entretien pour une poursuite de traitement chez les patientes de mauvais pronostic, indépendamment du statut BRCA, et ayant été traitées d'emblée par l'association bevacizumab et chimiothérapie standard. Pour le sous-groupe de patientes initialement

¹ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Delafosse P, Molinié F, Woronoff AS, Bouvier AM, Remontet L, Bossard N, Monnereau A. 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. Vol 1. Tumeurs solides. 372 pages.

² Avis de Commission de la Transparence de ZEJULA. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16722_ZEJULA_PIC_%20Ins_Avis%202_CT16722.pdf

³ INCa. Recommandations professionnelles. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Boulogne-Billancourt : Collection Recommandations & référentiels. Aout 2009.

⁴ Recommandations Nationales St Paul de Vence, janvier 2019. <http://arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/gineco/2396>

traitées par chimiothérapie sans bevacizumab, il n'y a pas de traitement d'entretien recommandé.

Compte-tenu des éléments exposés, dans l'indication de ZEJULA (niraparib), le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de ZEJULA (niraparib) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse pouvant être proposés au même niveau de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population que celle visée par l'indication de l'AMM, à la date de l'évaluation.

En cas de mutation BRCA 1/2, le comparateur de ZEJULA (niraparib) est LYNPARZA (olaparib).

En l'absence de mutation BRCA 1/2, en prenant en compte les données suivantes : chez les patientes nouvellement diagnostiquées, seul AVASTIN (bevacizumab) dispose d'une AMM depuis décembre 2011 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, en association au carboplatine et au paclitaxel pour la phase d'induction puis en monothérapie pour la phase d'entretien. A noter que 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...). Le bevacizumab (AVASTIN) en monothérapie en traitement d'entretien peut donc être retenu comme comparateur cliniquement pertinent uniquement pour ce sous-groupe de patientes : patientes de mauvais pronostic ayant antérieurement reçu le bevacizumab en association à la chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel en traitement d'induction.

Une association de LYNPARZA (olaparib) à l'AVASTIN (bevacizumab) fondée sur l'étude clinique PAOLA-1, a obtenu une AMM le 3/11/2020 dans le traitement d'entretien du cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique. Cette association n'a pas encore été examinée par la Commission de la Transparence. Elle est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent sous réserve des conclusions de la Commission si une demande d'évaluation est sollicitée.

A noter qu'un autre anti-PARP, RUBRACA (rucaparib), a une 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, il n'est pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
En cas de tumeur avec mutation BRCA 1/2						
LYNPARZA (olaparib)	Oui	« 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. »	11/12/2019	Important (pas d'ISP)	<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 ; IC95% [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>	Oui
En cas de tumeur sans mutation BRCA 1/2						
AVASTIN (bevacizumab) <i>Roche</i>	Non	« AVASTIN, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO IIIB, IIIC et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. »	05/12/2012	Important (ISP)	<p>Dans le traitement de 1ère ligne d'un cancer de l'ovaire à un stade avancé (stade FIGO IIIB à IV), AVASTIN d'abord administré simultanément à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel <u>puis poursuivi en monothérapie</u>, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la stratégie thérapeutique.</p>	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Non applicable.

► Conclusion

Les comparateurs de ZEJULA (niraparib) sont LYNPARZA (olaparib) et AVASTIN (bevacizumab) avec les restrictions détaillées ci-dessus.

Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec LYNPARZA à la date de la présente évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	
Allemagne		
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

Aux Etas Unis, ZEJULA (niraparib) dispose d'une indication superposable à celle en Europe.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'efficacité et la tolérance de ZEJULA (niraparib) en tant que traitement d'entretien après une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine dans le cancer de l'ovaire de stade III ou IV ont été évaluées dans l'étude pivot de phase III PRIMA^{5,6} analysée ci-après.

07.1 Efficacité

Références [5] [6]	Étude PRIMA
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02655016
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du traitement d'entretien par niraparib par rapport au placebo en termes de <u>survie sans progression</u> chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III ou IV (y compris les cancers de Fallope et péritonéal) avec une réponse complète ou partielle au traitement par chimiothérapie à base de platine en première ligne.
Type de l'étude	Étude de phase 3, comparative <i>versus</i> placebo, randomisée, stratifiée, en double aveugle et en groupes parallèles.

⁵ González-Martín A, et al. Niraparib in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer N Engl J Med 2019;381(25):2391-2402.

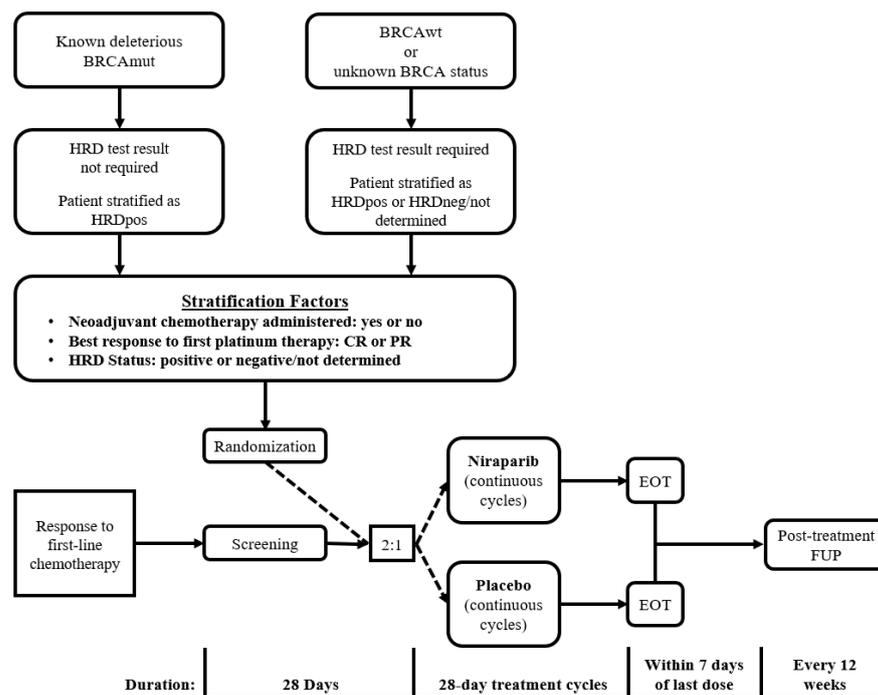
⁶ Supplement to: González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med 2019;381(25):2391-2402.

Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{ère} patient inclus) : 03/08/2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17/05/2019 Étude conduite dans 220 centres dans 20 pays (dont 9 centres en France ayant inclus 31 patientes. Les investigateurs français sont présentés au paragraphe Erreur ! Source du renvoi introuvable.)</p>
Principaux critères d'inclusion	<p><u>Les principaux critères d'inclusion étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Femmes d'âge ≥18 ans capables de comprendre le protocole de l'étude et ayant accepté de participer à l'essai en remplissant un consentement éclairé par écrit ; • Patientes ayant été nouvellement diagnostiquées avec un cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade confirmé au niveau histologique • Tumeurs de haut grade de type séreux ou endométrioïde, de stade III ou IV selon les critères de la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO). Les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante pouvaient être incluses si le grade tumoral post-chimiothérapie était non évaluable ; • Critères chirurgicaux : <ul style="list-style-type: none"> - Patientes atteintes d'un cancer de stade III ou IV non opérables ; - Patientes atteintes d'un cancer de stade IV opérable ; - Patientes atteintes d'un cancer de stade III ou IV traitées par chimiothérapie néoadjuvante et bénéficiant d'une chirurgie d'intervalle de réduction tumorale ; - Patientes atteintes d'un cancer de stade III ayant une maladie résiduelle visible après une chirurgie première de réduction tumorale. • Critères de chimiothérapie : <ul style="list-style-type: none"> - Patientes ayant reçu une chimiothérapie intrapéritonéale ; - Patientes ayant reçu entre 6 et 9 cycles d'une thérapie à base de platine ; - Patientes ayant reçu ≥2 cycles de thérapie à base de platine suite à une chirurgie d'intervalle de réduction tumorale ; - Patientes ayant une réponse partielle ou complète évaluée par un médecin après ≥3 cycles de chimiothérapie ; - Patientes ayant un taux CA-125 dans l'intervalle de référence ou une diminution de >90% du CA-125 par rapport à la valeur initiale pendant le traitement de première ligne stable pendant au moins sept jours (pas d'augmentation de plus de 15% par rapport au nadir). • Les patientes ayant été randomisées dans les 12 semaines suivant le premier jour du dernier cycle de chimiothérapie à base de platine ; • Patientes ayant accepté de réaliser le test HRD centralisé : <ul style="list-style-type: none"> - Le résultat du test HRD était requis pour la randomisation car il s'agissait d'un facteur de stratification. Les patientes présentant une mutation gBRCA1 ou gBRCA2 ou sBRCA1/2 détectée par des tests locaux ont été randomisées avant la réception des résultats des tests de l'essai clinique. Cependant, des tissus tumoraux ont été prélevés chez toutes ces patientes pour confirmation du test HRD ; - L'échantillon de tissu tumoral pouvait être soumis au test HRD avant la période de présélection si la patiente était susceptible de remplir d'autres conditions d'éligibilité. Les patientes n'étaient pas tenues de répéter le test HRD si le résultat était « non déterminé » (par exemple, en raison d'un échantillon tumoral insuffisant). - Les patientes ayant des résultats de tests HRD provenant d'autres sources disponibles commercialement, y compris Myriad Genetics, ont été autorisées à participer à l'étude ; cependant, elles devaient soumettre un échantillon de tissu tumoral afin de réaliser le test HRD centralisé. Les résultats du test HRD centralisé devaient être disponibles avant la randomisation et utilisés pour la stratification. • Les patientes en âge de procréer devaient avoir un résultat négatif au test de grossesse sérique ou urinaire (hCG) dans les 7 jours précédant l'administration de la première dose de traitement de l'étude ; • Les patientes devaient être ménopausées, exemptes de règles depuis >1 an, stérilisées chirurgicalement, d'accord pour utiliser une méthode de contraception adaptée ou avoir accepté de s'abstenir de rapports pouvant entraîner une grossesse pendant toute la période de l'étude, c'est-à-dire depuis le moment de l'inclusion jusqu'à 180 jours après la dernière dose de traitement de l'étude ;

	<ul style="list-style-type: none"> • Statut de performance ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) de 0 ou 1 ; • Fonction des organes adéquate définie comme (une formulation sanguine complète devait être effectuée sans transfusion ni traitement par facteurs de croissance dans les 2 semaines précédant le prélèvement de l'échantillon de sang de présélection) : <ul style="list-style-type: none"> - Numération absolue des neutrophiles $\geq 1\ 500 / \mu\text{L}$; - Plaquettes $\geq 100\ 000 / \mu\text{L}$; - Hémoglobine $\geq 10\ \text{g} / \text{dL}$; - Créatinine sérique $\leq 1,5$ fois la limite supérieure normale (LSN) ou clairance de la créatine $\geq 60\ \text{mL} / \text{min}$ calculée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault ; - Bilirubine totale $\leq 1,5 \times \text{LSN}$; - Aspartate et alanine aminotransférases $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ sauf en cas de métastases hépatiques où $\leq 5 \times \text{LSN}$. • Patientes ayant accepté de compléter des questionnaires PRO (<i>Patient Reported Outcomes</i>) au cours de l'étude puis aux semaines 4, 8, 12 et 24 après la fin du traitement, sans tenir compte la thérapie suivant le traitement étudié ; • Patientes disposant d'échantillons tumoraux fixés dans le formol, inclus en paraffine provenant du cancer primaire ou acceptant de subir une nouvelle biopsie avant l'initiation du traitement étudié ; • Patientes capables de prendre des traitements par voie orale.
Principaux critères de non-inclusion	<p><u>Les principaux critères de non-inclusion étaient</u> (cf. CSR et protocole) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientes ayant des sous-types de cancer épithélial de l'ovaire à cellules mucineuses ou claires, de carcinosarcome ou de cancer de l'ovaire indifférencié ; • Patientes atteintes d'un cancer de stade III ayant eu une cytoréduction complète (c.-à-d. aucune maladie résiduelle visible) après une chirurgie première de réduction tumorale ; • Patientes ayant subi plus de deux chirurgies de réduction tumorale ; • Patientes enceintes, allaitantes ou prévoyant de concevoir un enfant pendant la prise du traitement étudié et jusqu'à 180 jours après la dernière dose de traitement étudié ; • Patientes ayant une hypersensibilité connue aux composants du niraparib ou à un de ses excipients ; • Patientes inscrites simultanément à tout autre essai clinique portant sur le niraparib ou tout autre traitement expérimental ; • Patientes ayant reçu antérieurement un traitement avec un inhibiteur de PARP connu ou ayant participé à une étude dans laquelle un groupe de traitement comprenait l'administration d'un inhibiteur de PARP connu ; • Patientes qui devaient recevoir un traitement d'entretien par bevacizumab. Les patientes qui avaient reçu du bevacizumab pendant leur 1ère ligne de traitement à base de platine mais qui n'avaient pas pu recevoir de bevacizumab comme traitement d'entretien en raison d'EI ou pour toute autre raison n'étaient pas exclues de l'étude si la dernière dose de bevacizumab avait été reçue ≥ 28 jours avant la signature du formulaire de consentement éclairé principal ; • Patientes ayant reçu un traitement expérimental administré dans les 4 dernières semaines ou dans un intervalle de temps inférieur à au moins 5 demi-vies de l'agent expérimental avant le jour prévu de la première administration de traitement dans cette étude, la durée la plus longue étant prise en compte ; • Patientes ayant une anémie, une neutropénie ou une thrombopénie de grade ≥ 3, due à une chimiothérapie antérieure et persistant > 4 semaines ; • Patientes ayant des antécédents connus ou un diagnostic actuel de syndrome myélodysplasique (SMD) ou de leucémie myéloïde aiguë (LMA) ; • Patientes ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale majeure (selon le jugement de l'investigateur) dans les 3 semaines suivant le début de l'étude ou patientes n'ayant pas récupéré d'une intervention chirurgicale majeure ; • Patientes ayant réalisé un drainage d'ascite dans les 4 semaines précédant l'inclusion ; • Patientes ayant effectué une radiothérapie palliative couvrant plus de 20% de la moelle osseuse dans la semaine suivant la première administration du traitement étudié ;

	<ul style="list-style-type: none"> • Patientes atteintes d'une affection (telle qu'une anémie avec dépendance transfusionnelle ou une thrombopénie), suivant une thérapie ou ayant des anomalies de laboratoire qui pourraient interférer avec les résultats de l'étude ou nuire à leur participation pendant toute la durée de la prise de traitement étudié, notamment : <ul style="list-style-type: none"> - Patientes ayant été transfusées (plaquettes ou globules rouges) dans les 2 semaines suivant la première dose du traitement étudié ; - Patientes ayant reçu des facteurs de croissance (par exemple, le G-CSF (<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</i>), le facteur de stimulation des GM-CSF (<i>Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor</i>) ou l'érythropoïétine recombinante) dans les 2 semaines précédant la première administration du traitement étudié. • Patientes ayant prévu de donner leur sang au cours de l'étude ou dans les 90 jours suivant la dernière administration de traitement de l'étude ; • Patientes ayant été diagnostiquées et / ou traitées pour un cancer invasif moins de 5 ans avant l'inclusion dans l'étude. <p>Remarque : les patientes atteintes d'un carcinome utérin cervical <i>in situ</i> ou d'un carcinome du tractus urinaire <i>in situ</i>, d'un cancer de la peau non mélanomateux ou d'un carcinome canalaire <i>in situ</i> du sein définitivement traités n'ont pas été exclues de l'étude.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientes ayant des métastases cérébrales ou leptoméningées connues non traitées ou non contrôlées (nouveaux symptômes ou signes ou aggravation des signes ou symptômes ou nécessité de traitement par stéroïdes) ; <p>Remarque : il n'était pas nécessaire de réaliser un scanner pour confirmer l'absence de métastases cérébrales. Les patientes avec une compression de la moelle épinière pouvaient être incluses si elles avaient reçu un traitement définitif et pouvaient présenter des preuves de maladie cliniquement stable depuis 28 jours.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientes considérées comme à risque médical en raison d'un problème médical grave et non contrôlé, d'une maladie systémique non maligne ou d'une infection active et non contrôlée. Les exemples incluent, mais ne sont pas limités à, une arythmie ventriculaire non contrôlée, un infarctus du myocarde récent ≤ 90 jours, un trouble épileptique majeur non contrôlé, une compression instable de la moelle épinière, un syndrome de la veine cave supérieure ou tout trouble psychiatrique qui rend l'obtention du consentement éclairé impossible ; • Patientes immunodéprimées (patientes avec splénectomie autorisées) ; • Patientes ayant une maladie hépatique active connue (hépatite B ou C) ; • Patientes ayant un allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) > 480 millisecondes à l'inclusion ; <p>Remarque : lorsqu'une patiente présentait un intervalle QTc prolongé et que l'investigateur jugeait que cette prolongation était due à un stimulateur cardiaque (patiente sans autres anomalies cardiaques), alors elle pouvait participer à l'étude après discussion avec le moniteur médical.</p>
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude PRIMA a été conçue pour recruter des patientes à haut risque de récurrence après une chimiothérapie de première ligne à base de platine. Les patientes ayant des facteurs de mauvais pronostics tels qu'un stade IV, une tumeur inopérable, une maladie résiduelle après chirurgie primaire et une réponse partielle à la chimiothérapie de première ligne à base de platine étaient éligibles.</p> <p>Au début de l'étude, sur la base des données disponibles, le protocole de l'étude PRIMA prévoyait uniquement l'inclusion des patientes HR-déficient. Suite aux nouvelles données pour les patientes en rechute (issues notamment de l'étude NOVA), un amendement n°1 au protocole a permis une inclusion plus large des patientes, quel que soit leur statut de déficience de la recombinaison homologue (statut HRD). Le schéma de l'étude est décrit ci-dessous (Figure 1). La sélection des patientes ainsi que le prélèvement de tissus tumoraux pour le test HRD ont été effectués dans les 28 jours avant la randomisation.</p>

Figure 1 : Étude PRIMA - Schéma de l'étude



Cependant, après le démarrage de l'étude PRIMA, les résultats de l'étude évaluant l'efficacité du niraparib en traitement de 2^{ème} ligne (étude NOVA pour la première indication de ZEJULA) ont démontré qu'une large population de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire pouvait tirer un bénéfice clinique du traitement d'entretien par niraparib indépendamment du statut HRD. C'est pourquoi un amendement au protocole de l'étude PRIMA a été introduit le 01/12/2016 (amendement 1 du protocole ; 44 patientes étaient incluses à cette date) pour inclure les patientes dans l'étude quel que soit leur statut HRD.

Les critères de stratification à la randomisation étaient :

- Réponse à la première ligne de chimiothérapie à base de platine (réponse complète / partielle) ;
- Traitement par chimiothérapie néoadjuvante (oui / non) ;
- Statut HRD [positif (HR déficient) versus négatif (HR proficient) ou indéterminé] mesuré par le test *myChoice test*, *Myriad Genetics*.

Dans cette étude, les statuts BRCA et HRD des patientes ont été déterminés afin d'analyser l'efficacité et la tolérance de niraparib dans les différents sous-groupes de patientes :

- HR déficientes (score HRD ≥ 42), ou mutation BRCA, ou les deux. Cette population inclut des patientes BRCAmut et BRCAwt ;
- HR proficientes score HRD < 42 et absence de mutation BRCA ;
- HR indéterminées : score HRD non réalisé, incomplet, non concluant.

La population ITT incluait toutes les patientes (HR déficientes, HR proficientes et HR non déterminées).

Les patientes étaient randomisées (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :

- Groupe niraparib : niraparib, 2 ou 3 gélules de 100 mg, *per os*, 200 ou 300 mg une fois par jour en cycles continus de 28 jours ;
- Groupe placebo : placebo, 2 ou 3 gélules d'apparence identique à celles de niraparib, *per os*, une fois par jour en cycles continus de 28 jours.

Traitements étudiés

Tableau 1 : Étude PRIMA - Dose initiale

Dose initiale recommandée	Dose de départ avant l'amendement n°2 du protocole (16/11/2017)		Dose de départ après l'amendement n°2 du protocole (16/11/2017)	
Caractéristiques à l'inclusion	Placebo	Niraparib	Placebo	Niraparib

	<table border="1"> <tr> <td>Poids ≥77Kg et ≥150 000 plaquettes/μL</td> <td>3 gélules / jour</td> <td>300 mg (3 gélules / jour)</td> <td>3 gélules / jour</td> <td>300 mg (3 gélules / jour)</td> </tr> <tr> <td>Poids <77Kg ou <150 000 plaquettes/μL</td> <td>3 gélules / jour</td> <td>300 mg (3 gélules / jour)</td> <td>2 gélules / jour</td> <td>200 mg (2 gélules / jour)</td> </tr> </table>	Poids ≥77Kg et ≥150 000 plaquettes/μL	3 gélules / jour	300 mg (3 gélules / jour)	3 gélules / jour	300 mg (3 gélules / jour)	Poids <77Kg ou <150 000 plaquettes/μL	3 gélules / jour	300 mg (3 gélules / jour)	2 gélules / jour	200 mg (2 gélules / jour)
Poids ≥77Kg et ≥150 000 plaquettes/μL	3 gélules / jour	300 mg (3 gélules / jour)	3 gélules / jour	300 mg (3 gélules / jour)							
Poids <77Kg ou <150 000 plaquettes/μL	3 gélules / jour	300 mg (3 gélules / jour)	2 gélules / jour	200 mg (2 gélules / jour)							
	<p>Les patientes recevaient une dose initiale de 300 mg de niraparib ou un placebo jusqu'à la modification de la posologie prévue par l'amendement 2 du protocole du 16/11/2017 suite aux résultats de l'analyse rétrospective RADAR (<i>Rapid Adjustment of Dose to reduce Adverse Reactions</i>), concernant les facteurs prédictifs pour les adaptations de dose dans l'étude NOVA^{7,8} en 2^{ème} ligne.</p> <p>L'interruption du traitement (≤28 jours) ou la réduction de la dose pouvaient être mises en œuvre à tout moment pour toute toxicité jugée intolérable par les patientes et étaient obligatoires en cas de thrombopénie, anémie et neutropénie de grade 3-4. Concernant les patientes dont la dose initiale était de 3 gélules par jour (300 mg), un passage à 2 gélules par jour (200 mg) puis 1 gélule par jour (100 mg) était autorisé. Pour les patientes dont la dose initiale était de 2 gélules par jour (200 mg), une réduction de la dose à 1 gélule par jour (100 mg) était autorisée. Les patientes randomisées pour recevoir le placebo n'étaient pas autorisées à passer dans le groupe niraparib.</p>										
Critère de jugement principal	<p>La survie sans progression (SSP) évaluée par une revue centralisée par un Comité de revue indépendant (BICR ; <i>Blinded Independent Central Review</i>) et définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression de la maladie ou la date de décès quelle qu'en soit la cause.</p> <p>L'analyse principale était effectuée en ITT.</p>										
Critères de jugement secondaires	<p>Les critères de jugement secondaires <u>non hiérarchisés</u> de l'étude étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La survie globale (SG) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause. Les patientes vivantes ont été censurées à la date de dernier contact ; • Les changements au cours du temps des scores de qualité de vie rapportés par les patientes (PRO : <i>patient reported outcomes</i>), selon l'index FOSI (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index</i>), l'échelle de qualité de vie EQ-5D-5L (<i>European Quality of Life Scale, 5 Dimensions</i>), le questionnaire de qualité de vie EORTC-QLQ-C30 (<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30</i>) et EORTC-QLQ-OV28, module ovarien du questionnaire de qualité de vie EORTC-QLQ ; • Le délai avant le premier traitement suivant défini comme le délai entre la date de randomisation et la date de mise sous un traitement anticancéreux subséquent ou la date du décès, quel que soit l'ordre d'apparition ; • Les bénéfices cliniques (SSP et SG) du traitement anticancéreux qui a été administré après le traitement de l'étude ; • La survie sans progression 2 (SSP2) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression avec le traitement anticancéreux administré après le traitement de l'étude ou la date du décès, quelle qu'en soit la cause, quel que soit celui qui s'est produit en premier ; • Le délai de progression de l'antigène tumoral CA-125 selon les critères de l'intergroupe du cancer gynécologique (GCIG) ; • La tolérance <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilisation d'une approche de modélisation en population pour l'évaluation de la pharmacocinétique (PK) du niraparib et de son métabolite principal (paramètres PK non calculés pour le métabolite) ; • Évaluation des biomarqueurs potentiels du cancer de l'ovaire et des inhibiteurs de PARP (par exemple, voies de réparation de l'ADN) ; • Exploration de la relation entre le statut HRD et la sensibilité aux sels de platine chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui ont eu une réponse initiale au traitement de première ligne à base de platine. 										

⁷ Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2154-64.

⁸ Berek JS et al, *Ann Oncol* . 2018 Aug 1;29(8):1784-1792.

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été calculée sur la base d'une médiane de SSP estimée à 21 mois dans le groupe placebo HR déficient, 99 événements de SSP étaient nécessaires pour détecter un bénéfice attendu correspondant à un HR de 0,5 avec une puissance de 90% et un ratio d'allocation de 2:1. Les projections suggéraient qu'environ la moitié de l'ensemble des patientes randomisées était HR déficiente. Par conséquent, l'inclusion d'environ 620 patientes (dont 310 patientes HR déficientes) était nécessaire afin que la durée de l'étude soit de 44 mois. Cela supposait que chez 15% des patientes, il ne surviendrait pas d'événement de SSP pour le critère de jugement principal (perte de vue, discordance entre l'investigateur et le Comité central, etc.).</p> <p>Les analyses finales pour les critères de jugement principal et secondaires ont été effectuées de manière séquentielle lorsque 99 événements de SSP étaient survenus dans la sous population de patientes HR déficientes. L'analyse de la SSP au sein de la population globale ITT devait inclure tous les événements de SSP observés au moment de l'analyse finale.</p> <p>En supposant une SSP médiane de 14 mois pour les patientes du groupe placebo, un total d'environ 270 événements de SSP étaient nécessaires pour fournir une puissance d'au moins 90% et détecter un HR de 0,65 dans la population ITT.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Un test hiérarchique pour le critère de jugement principal de la SSP a été utilisé pour contrôler le taux d'erreur global de type I. L'analyse suivait la séquence hiérarchique suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Premièrement, l'analyse de la SSP a été réalisée pour les patientes ayant un test HRD positif (HR déficient), avec un niveau de significativité alpha unilatéral de 0,025 ; 2) Si le résultat était statistiquement significatif, une analyse de la SSP était alors réalisée sur la population ITT, avec un niveau de significativité alpha unilatéral de 0,025 ; sinon, l'analyse de la SSP dans la population ITT devait devenir un critère exploratoire. <p>L'efficacité du traitement d'entretien par niraparib <i>versus</i> placebo a été testée à l'aide d'un test de log-rank stratifié avec les facteurs de stratification de la randomisation. Le Hazard Ratio (HR) et l'intervalle de confiance bilatéral à 95% (IC95%) ont été calculés avec un modèle de régression de Cox stratifié pour estimer l'effet du traitement. Dans cette analyse, la fonction du risque de base a pu varier d'une strate à l'autre. L'hypothèse de proportionnalité a été testée à l'aide de tracés logarithmiques doubles complémentaires. La présentation graphique s'est faite via les méthodes de Kaplan-Meier (KM). L'estimation KM de la distribution de la SSP a été réalisée pour comparer les 2 groupes de traitement à 6, 12 et 24 mois, et ainsi de suite lorsque les données le permettaient. De plus, pour estimer le temps médian de suivi de la SSP, une analyse du délai de censure a été effectuée en inversant l'indicateur de censure utilisé dans l'analyse de SSP principale (c'est-à-dire que la censure devient un événement et que l'événement SSP devient censuré).</p> <p>Des analyses de sous-groupes ont été réalisées et devaient inclure les catégories suivantes : âge (<65 ou ≥65 ans), race (blanche ou non blanche), statut de performance ECOG (0 ou 1), stade FIGO de la maladie au diagnostic initial (III ou IV), site tumoral primaire (ovaire, péritonéal primaire, trompes de Fallope), chimiothérapie néoadjuvante (oui ou non), réponse au traitement à base de platine (réponse partielle ou complète), statut HRD (BRCAmut, BRCAwt/BRCAnd et HR déficient), taux de CA-125 basal (≤LSN ou >LSN), région (Amérique du Nord ou reste du monde) et dose de départ (dose de départ fixe ou dose de départ individualisée). Pour chaque sous-groupe, les HR et les IC associés ont été calculés à partir d'un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié. Les facteurs de stratification de l'analyse primaire ont été utilisés dans les analyses de sous-groupes lorsque cela était possible. Les HR et les IC à 95% ont été présentés sur un forest plot. Ces analyses en sous-groupes sont de nature exploratoire (sans contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests).</p> <p>Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour la survie sans progression (SSP) afin d'évaluer la robustesse des résultats de l'analyse principale.</p> <p>L'analyse de la SG et des autres critères secondaires exploratoires ont été analysés d'abord sur la population HR déficiente puis sur la population ITT.</p> <p>La significativité statistique a été déterminée à l'aide de la méthodologie O'Brien-Fleming en se basant sur le nombre d'événements observés au moment de l'analyse.</p>

Les autres critères de jugement secondaires, SSP2 et délai jusqu'au premier traitement suivant, ont été analysés avec la même méthode que pour la SSP. Des analyses de sous-groupes étaient prévues pour la SG, la SSP2 et le délai jusqu'au premier traitement selon : chimiothérapie néoadjuvante (oui ou non), réponse à la chimiothérapie à base de platine (complète ou incomplète), région (Amérique du Nord ou reste du monde), et la dose de départ (dose de départ fixe ou dose de départ individualisée).

Une analyse de sensibilité a été réalisée pour la SSP2 afin d'évaluer le biais d'attrition potentiel à l'aide de règles de censure alternatives.

Populations d'analyse

- **Population ITT** (*Intent-to-treat population*) : toutes les patientes randomisées. Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité. Cette population contient les populations HR déficientes, HR proficientes et HR indéterminées :
 - **Population HR déficiente** : toutes les patientes randomisées et dont le résultat du test de déficience pour la recombinaison homologue (HRD) est positif.
 - **Population HR proficiente** : toutes les patientes randomisées et dont le résultat du test de déficience pour la recombinaison homologue (HRD) est négatif.
 - **Population HR indéterminée** : toutes les patientes randomisées et dont le résultat du test de déficience pour la recombinaison homologue (HRD) est non déterminé.
- **Population PP** (*Per Protocol population*) : toutes les patientes de la population ITT qui ont reçu le traitement de l'étude, à l'exception des patientes présentant une déviation majeure au protocole pouvant avoir un impact significatif sur l'interprétation des résultats d'efficacité. Cette population a été utilisée pour les analyses d'efficacité secondaires, selon le besoin.
- **Population de tolérance** : toutes les patientes randomisées ayant reçu au moins une dose du traitement. Le premier traitement administré est celui qui a été pris en compte pour les patientes recevant plusieurs traitements successivement. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance.

Principaux amendements au protocole

Amendement n°	Date	Principaux points d'intérêt
1	01/12/2016	<ul style="list-style-type: none"> • Élargissement des critères d'inclusion pour inclure toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III ou IV et ayant suivi un traitement de première ligne à base de platine et ne pas se limiter aux patientes ayant un statut HR déficient ; • Ajout de critères secondaires : résultats de la thérapie anticancéreuse suivant le traitement de l'étude et le délai avant la première thérapie suivant le traitement ; • Ajout d'un objectif exploratoire : la relation entre le statut HRD et la sensibilité au platine chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui ont eu une réponse initiale au traitement de première ligne à base de platine ; • Ajout de facteurs de stratification : chimiothérapie néoadjuvante (oui ou non) et statut HRD ; • Ajout d'EI présentant un intérêt particulier : syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë ; • Révision des critères d'inclusion : précision « cancers de l'ovaire de haut grade et à prédominance séreuse ou endométrioïde », afin de fournir des indications plus spécifiques

		concernant les critères chirurgicaux et ceux de chimiothérapie ;
		<ul style="list-style-type: none"> • Révision des critères d'exclusion pour fournir des indications plus spécifiques.
2	16/11/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Révision du schéma posologique pour inclure une option de dose initiale fixe et une option de dose individualisée selon le poids de la patiente et / ou du nombre de plaquettes ; • Révision de la taille de l'échantillon : passage de 330 à 468 patientes attendues sur la base d'une réduction de la SSP ; • Ajout d'EI présentant un intérêt particulier : cancers secondaires (nouvelles tumeurs malignes autres que syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë), la pneumonie et la toxicité embryo-fœtale ; • Clarification des règles de modifications de dose sur la base de la nouvelle structure de dose de départ fixe et individualisée.
3	12/02/2018	<ul style="list-style-type: none"> • Révision de la taille de l'échantillon : passage de 468 à 620 patientes attendues sur la base d'un allongement de la SSP attendue chez les patientes présentant des mutations du gène BRCA.

Note :

Le protocole de l'étude PRIMA reposait en outre sur les connaissances acquises au moment de sa rédaction et avait prévu au départ uniquement l'inclusion de patientes selon un marqueur en cours d'investigation : le statut HRD (déficience de la recombinaison homologue); en effet, il avait été identifié que 41% à 50% des patientes atteintes de cancers de l'ovaire séreux de haut grade présentaient un déficit de la recombinaison homologue^{9,10} (patientes HR déficientes) et que ce statut était associé à une meilleure réponse aux chimiothérapies à base de platine ainsi qu'aux inhibiteurs de PARP⁵. Le protocole initial prévoyait donc l'inclusion des patientes HR déficientes exclusivement. Cependant, après le démarrage de l'étude PRIMA, les résultats de l'étude évaluant l'efficacité du niraparib en traitement de 2^{ème} ligne (étude NOVA pour la première indication de ZEJULA) ont démontré qu'une large population de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire pouvait tirer un bénéfice clinique du traitement d'entretien par niraparib indépendamment du statut HRD⁷. C'est pourquoi un amendement au protocole de l'étude PRIMA a été introduit le 01/12/2016 (amendement 1 du protocole ; 44 patientes étaient incluses à cette date) pour inclure les patientes dans l'étude quel que soit leur statut HRD

Résultats :

Un total de 733 patientes a été randomisé (2 :1) :

- 487 patientes dans le groupe niraparib
- 246 patientes dans le groupe placebo

Au sein de la population ITT, 373 patientes étaient HR déficientes (247 patientes dans le groupe niraparib et 126 patientes dans le groupe placebo).

La majorité des patientes (89%) randomisées était caucasienne en bon état général (ECOG 0 -1) avec un âge médian de 62 ans. Près de deux tiers de l'effectif (65,3%) avait une maladie de stade FIGO III et environ un tiers (34,7%) de stade IV. Une chimiothérapie néoadjuvante (avant la chirurgie) avait été administrée dans deux tiers des cas. Une réponse complète à la chimiothérapie

⁹ Elvin JA, He Y, Sun J, et al. Comprehensive genomic profiling (CGP) with loss of heterozygosity (LOH) to identify therapeutically relevant subsets of ovarian cancer (OC). Journal of Clinical Oncology. 2017;35(15_suppl):5512-5512. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5512

¹⁰ Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. Annals of Oncology. 2016;27(8):1449- 1455.

d'induction à base de sels de platine (post chirurgie) était notée chez 69,1% des patientes traitées. Le pourcentage de patientes ayant un statut HR déficiente était de 51% dont 30,4% des patientes avec une mutation BRCA et 20,5% des patientes sans mutation BRCA. Seules 6 patientes recevant niraparib avaient été préalablement traitées par bevacizumab pour leur cancer de l'ovaire.

Survie sans progression (critère de jugement principal) :

Conformément au plan d'analyse du protocole, la survie sans progression (SSP) a d'abord été analysée dans la sous-population HR déficiente et une fois démontrée, une analyse la SSP était effectuée dans la population ITT.

- 1) dans la sous-population HR déficiente (soit 50% de la population totale), la médiane de SSP a été de 21,9 mois dans le groupe niraparib versus 10,4 mois dans le groupe placebo, soit un gain en valeur absolue de 11,5 mois en faveur du niraparib (HR = 0,43 ; IC95% : [0,310 ; 0,588]).
- 2) dans la population ITT, la médiane de SSP a été de 13,8 mois dans le groupe niraparib versus 8,2 mois dans le groupe placebo, soit un gain en valeur absolue de 5,6 mois en faveur du niraparib (HR = 0,62 ; IC95% : [0,502 ; 0,755]).

Figure 2 : Étude PRIMA – Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression (population HR déficiente)

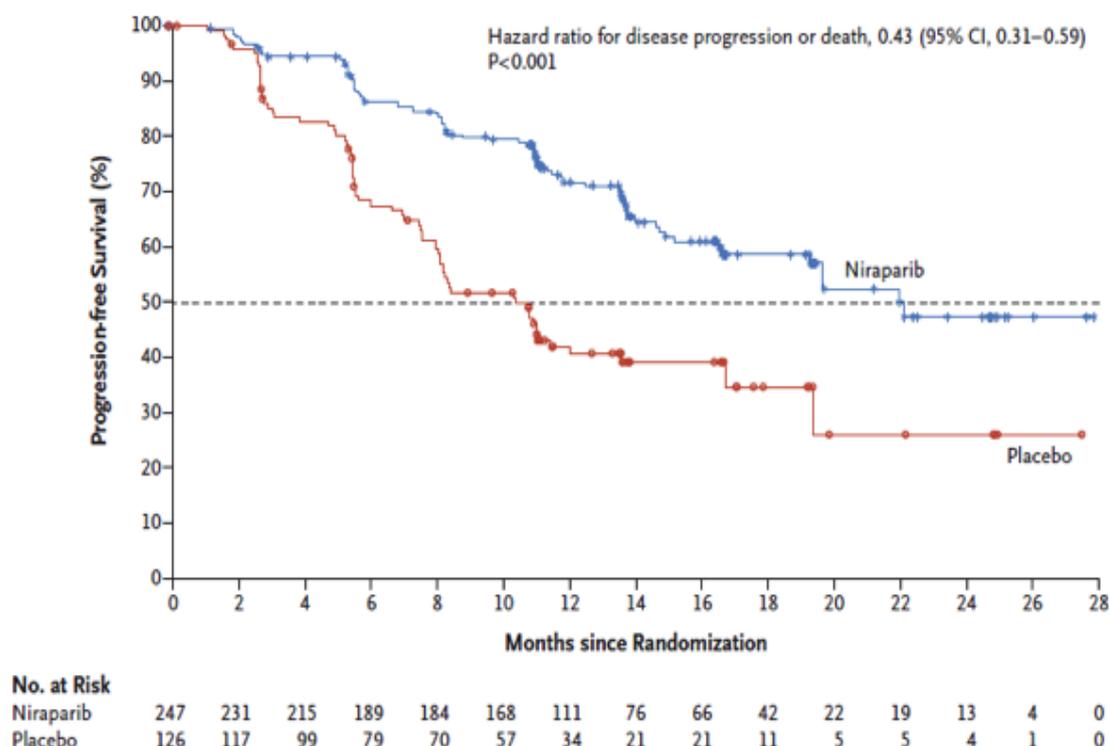
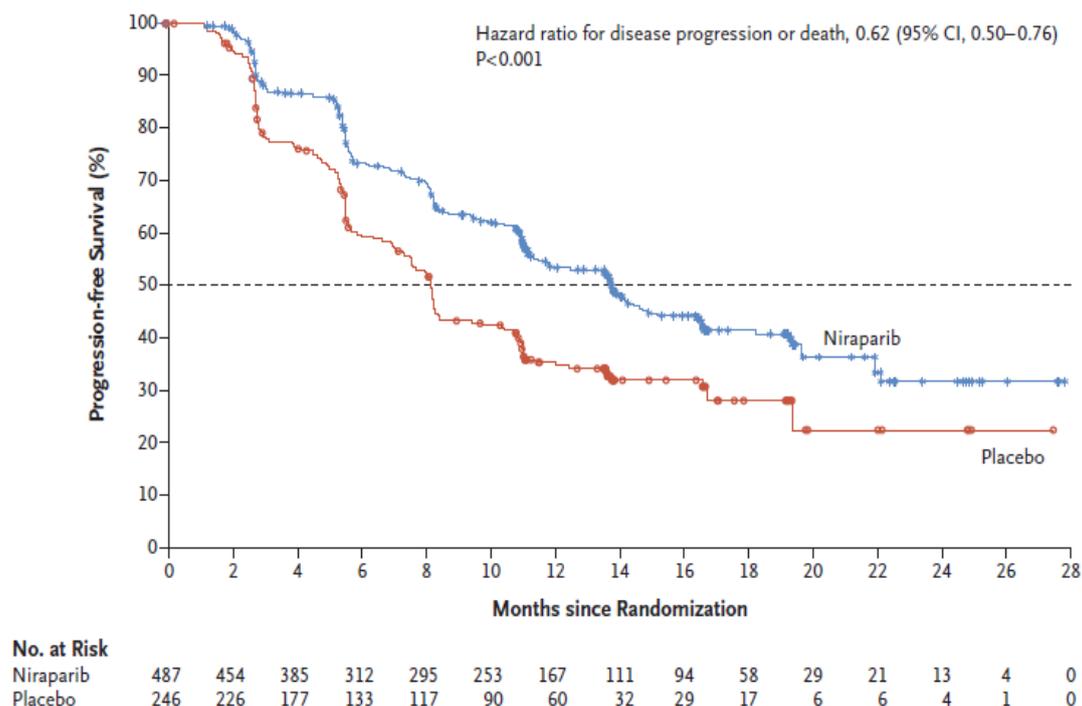


Figure 3 : Étude PRIMA – Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression (population ITT)



Résultats sur les critères secondaires non hiérarchisés (exploratoires)

En l’absence de méthode de gestion de l’inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces résultats sont considérés comme exploratoires et ont suggéré notamment :

- **Survie globale :**

La médiane de survie globale a été de 30,3 mois sous niraparib et non atteinte sous placebo ; ce résultat a été similaire dans les deux populations de l’étude (ITT et HRD), voir tableau 2).

Tableau 2 : Étude PRIMA – Critère de jugement secondaire : survie globale (sous-population HR déficiente et population ITT)

Survie globale	Sous-population HR déficiente		Population ITT	
	Niraparib (N=247)	Placebo (N=126)	Niraparib (N=487)	Placebo (N=246)
SG médiane [IC95%], mois	30,3 [30,3 ; NE]	NE [25,0 ; NE]	30,3 [30,3 ; NE]	NE [25,0 ; NE]
Hazard ratio (HR) [IC95%]	0,61 [0,265 ; 1,388]		0,70 [0,442 ; 1,106]	

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier de survie globale (population HR déficiente)

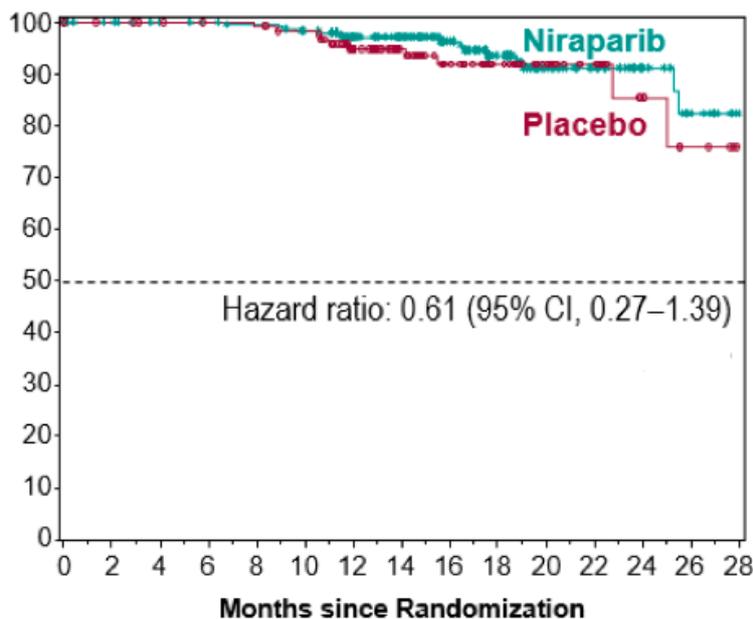
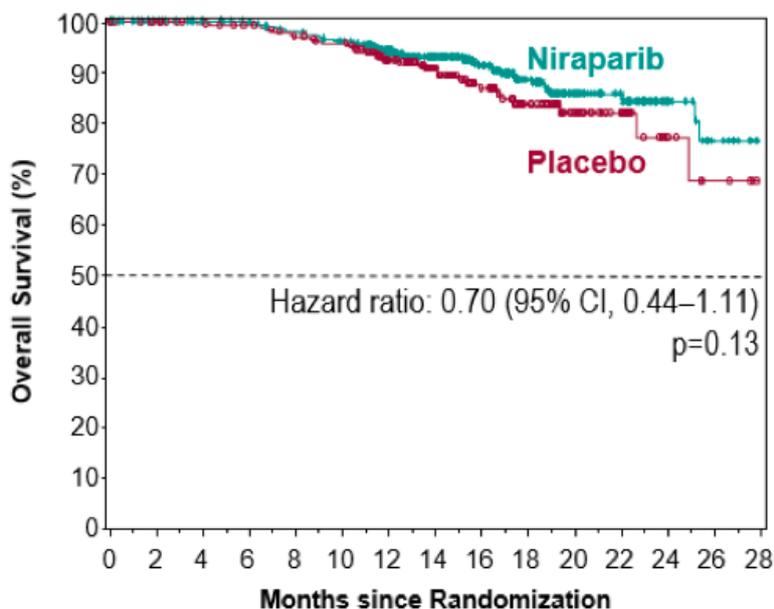


Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier de survie globale (population ITT)



- **Survie sans progression après la première thérapie consécutive (SSP2)**

Le résultat en termes de taux de SSP2 a été le suivant : HR = 0,84 [0,485 ; 1,453] dans la sous-population HR déficiente (HRD) et HR = 0,81 [0,577 ; 1,139] dans la population ITT

- **Délai avant le premier traitement suivant la thérapie étudiée**

Parmi les patientes qui avaient progressé, la proportion de patientes ayant reçu un traitement post-progression a été réparti comme suit :

- 30% dans le groupe niraparib et 50% dans le groupe placebo pour la sous-population HR déficiente,
- 41% dans le groupe niraparib et 51% dans le groupe placebo pour la population ITT.

Cette analyse a suggéré un délai médian avant un nouveau traitement de 18 mois dans le groupe niraparib et de 12 mois dans le groupe placebo dans la population ITT. Dans la sous-population HRD déficiente, ce délai médian n'a pas été atteint dans le groupe niraparib et a été de 13,7 mois sous placebo.

A noter que l'analyse du délai de progression de l'antigène tumoral CA-125 prévu au protocole n'a pas été analysée (la justification donnée par le laboratoire est l'absence d'intérêt de ce critère).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PRIMA dans des analyses exploratoires à l'aide notamment des questionnaires EORTC QLQ-C30 et index FOSI (Functional Assessment of Cancer Therapy – Ovarian Symptom Index). De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère (les données suggérées par cette analyse exploratoire sont citées à titre indicatif).

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude pivot PRIMA

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patientes randomisées ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 728 patientes (484 patientes du groupe niraparib et 244 patientes du groupe placebo). Les données présentées sont celles recueillies à la date de l'analyse principale (17/05/2019). A cette date, la durée médiane de suivi était de 15 mois.

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 12,0% des patientes du groupe niraparib et 2,5% des patientes du groupe placebo. L'EI ayant conduit à l'arrêt du traitement le plus fréquent a été la thrombopénie (3,7% versus 0%).

L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été de 70,5% dans le groupe niraparib et de 18,9% dans le groupe placebo. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents étaient liés à une myélosuppression et étaient plus fréquents au sein du groupe niraparib que dans le groupe placebo avec 31,0% d'anémies de grades ≥ 3 versus 1,6% dans le groupe placebo, 28,7% de thrombopénie versus 0,4%, 13,0% de diminution du nombre de plaquettes versus 0%, 12,8% de neutropénie versus 1,2% et 7,6% de diminution du nombre des neutrophiles versus 0%. L'hypertension artérielle était également un EI de grades ≥ 3 fréquemment rapportée chez les patientes du groupe niraparib (6,0% versus 1,2%).

Les EI graves ont été notés chez 32,2% des patientes du groupe niraparib et chez 13,1% des patientes du groupe placebo. Les EI graves les plus fréquents dans le groupe niraparib ont été la thrombopénie (12,2% dans le groupe niraparib versus 0% dans le groupe placebo), l'anémie (5,6% versus 0%), la diminution du nombre de plaquettes (4,1% versus 0%), la perforation de l'intestin grêle (2,9% versus 2,0%) et le surdosage (1,7%). L'EI grave le plus fréquent dans le groupe placebo a été la perforation de l'intestin grêle (2,9% dans le groupe niraparib versus 2,0% dans le groupe placebo).

► Événements indésirables d'intérêt particulier

- Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë :

Au total, une seule patiente du groupe niraparib a eu un syndrome myélodysplasique de grade 4 au sein de la population HR déficiente. La patiente de 61 ans avait un cancer de la trompe de Fallope de stade IV et des antécédents de myélosuppression avec une thrombopénie de grade 3. L'événement de syndrome myélodysplasique a été jugé par l'investigateur comme lié au traitement de l'étude.

- Autres tumeurs malignes :

Au total, 7 tumeurs malignes autres que le syndrome myélodysplasique et la leucémie myéloïde aiguë sont survenues au sein de la population de tolérance. L'incidence de ces tumeurs était similaire entre le groupe niraparib (4 patientes ; 0,8%) et le groupe placebo (3 patientes ; 1,2%). Parmi les 7 patientes, 4 étaient HR déficientes, 1 était HR proficiente et 2 étaient HR-non déterminé. L'ensemble des 7 patientes avait des antécédents de myélosuppression et 2 d'entre elles ont reçu

une chimiothérapie néoadjuvante. Aucun de cas de développement de nouveaux cancers n'a été évalué par l'investigateur comme lié au traitement de l'étude.

- Pneumonie :

Au total, 4 patientes (0,8%) du groupe niraparib ont eu une pneumonie et aucune patiente dans le groupe placebo. L'ensemble des événements de pneumonie était de grade 1 ou 2 et a été signalé comme grave. La survenue de ces événements a conduit à une interruption/réduction de la dose chez 1 patiente, un arrêt du traitement chez 1 patiente et à aucun changement chez 2 patientes. Parmi les patientes ayant eu une pneumonie, trois ont eu une pneumonie de grade 2 qui a été jugée comme liée ou possiblement liée au traitement de l'étude.

- Myélosuppression :

- Thrombopénie

Un total de 321 patientes (66,3%) dans le groupe niraparib a rapporté des événements de thrombopénie et 12 patientes (4,9%) dans le groupe placebo (Tableau 21).

Parmi les patientes du groupe niraparib, 188 (38,8%) ont eu une thrombopénie de grade ≥ 3 contre 1 seule patiente dans le groupe placebo et 21 patientes du groupe niraparib (4,3%) ont arrêté leur traitement à cause de cet événement contre aucune patiente dans le groupe placebo. Les événements de thrombopénie ont été rapportés comme des EIG pour 79 patientes (16,3%) du groupe niraparib et aucune du groupe placebo. Au total, les arrêts de traitement pour cause de thrombopénie ont eu lieu pour 21 patientes (4,3%) du groupe niraparib et aucune du groupe placebo.

- Anémie

Un total de 311 patientes (64,3%) dans le groupe niraparib a eu une anémie et 43 patientes (17,6%) dans le groupe placebo (Tableau 21).

Parmi les patientes du groupe niraparib, 150 patientes (31,0%) ont eu une anémie de grade ≥ 3 et 5 de ces patientes (1,0%) ont dû arrêter leur traitement à cause de cet événement. Au sein du groupe placebo, 4 patientes (1,6%) ont eu une anémie de grade 3/4 qui n'a pas nécessité un arrêt de traitement. Les événements d'anémie ont été rapportés comme des EIG pour 27 patientes (5,6%) du groupe niraparib et aucune du groupe placebo. Au total, les arrêts de traitement pour cause d'anémie ont eu lieu pour 9 patientes (1,9%) du groupe niraparib et aucune du groupe placebo.

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

Le résumé des risques du PGR de ZEJULA (niraparib), version 3 actualisée au 12 mars 2019 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Toxicité hématologique : thrombopénie, anémie, neutropénie ; - Infection neutropénique et septicémie neutropénique ; - Hypertension.
Risques importants potentiels	- Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë ; - Tumeur maligne primaire autre que le syndrome myélodysplasique et la leucémie myéloïde aiguë ; - Toxicité embryo-fœtale ; - Pneumopathie ; - Événements emboliques et thrombotiques
Informations manquantes	- Exposition chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère et une insuffisance rénale terminale ; - Exposition chez les patientes présentant une insuffisance hépatique sévère.

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données cumulatives des événements du rapport de pharmacovigilance (PBRER) couvrant la période du 27 Mars 2019 au 26 Septembre 2019 n'ont pas révélé de nouveau signal de tolérance pour la spécialité ZEJULA (niraparib).

7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables (EI) de tous grades étant survenus chez $\geq 10\%$ des 851 patientes traitées par Zejula en monothérapie dans les études PRIMA (à une dose initiale de 200 mg ou de 300 mg) et NOVA poolées étaient : nausées, anémie, thrombopénie, fatigue, constipation, vomissements, céphalée, insomnie, diminution du nombre de plaquettes, neutropénie, douleur abdominale, appétit diminué, diarrhée, dyspnée, hypertension, asthénie, sensation vertigineuse, diminution du nombre de neutrophiles, toux, arthralgie, dorsalgie, diminution du nombre de globules blancs et bouffée de chaleur.

Les effets indésirables graves les plus fréquents $> 1\%$ (fréquence des effets apparus sous traitement) ont été : thrombopénie et anémie. »

07.4 Données d'utilisation

Le laboratoire n'a pas fourni de données concernant l'ATU de cohorte en précisant que les données disponibles à ce jour concernent un faible nombre de patientes sur un historique de temps court (date de début d'ATU de cohorte : le 12 Août 2020).

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de ZEJULA (niraparib), sur les listes sécurité sociale et collectivités dans cette extension d'indication repose sur une étude pivot (PRIMA) de phase III, randomisée en double aveugle dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du traitement d'entretien par niraparib par rapport au placebo en termes de survie sans progression chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III ou IV (y compris les cancers de Fallope et péritonéal) avec une réponse complète ou partielle au traitement par chimiothérapie à base de platine en première ligne.

► Efficacité (dont qualité de vie)

Un total de 733 patientes a été randomisé (2 :1) :

- 487 patientes dans le groupe niraparib
- 246 patientes dans le groupe placebo

Au sein de la population ITT, 373 patientes étaient HR déficientes (247 patientes dans le groupe niraparib et 126 patientes dans le groupe placebo).

La majorité des patientes (89%) randomisées était caucasienne en bon état général (ECOG 0 -1) avec un âge médian de 62 ans. Près de deux tiers de l'effectif (65,3%) avait une maladie de stade FIGO III et environ un tiers (34,7%) de stade IV. Une chimiothérapie néoadjuvante (avant la chirurgie) avait été administrée dans deux tiers des cas. Une réponse complète à la chimiothérapie d'induction à base de sels de platine (post chirurgie) était notée chez 69,1% des patientes traitées. Le pourcentage de patientes ayant un statut HR déficient était de 51% dont 30,4% des patientes avec une mutation BRCA et 20,5% des patientes sans mutation BRCA.

Un total de 6 patientes recevant niraparib avait été préalablement traité par bevacizumab pour leur cancer de l'ovaire.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP). Le protocole prévoyait une analyse hiérarchisée sur ce critère débutant par une analyse dans la sous-population HRD (50% de l'effectif total de l'étude) puis une fois la supériorité démontrée une analyse de la SSP dans la population ITT pouvait être effectuée.

Résultat sur le critère de jugement principal :

- dans la sous-population HR déficiente, la médiane de SSP a été de 21,9 mois dans le groupe niraparib versus 10,4 mois dans le groupe placebo, soit un gain en valeur absolue de 11,5 mois en faveur du niraparib (HR = 0,43 ; IC95% : [0,310 ; 0,588]).
- dans la population ITT, la médiane de SSP a été de 13,8 mois dans le groupe niraparib versus 8,2 mois dans le groupe placebo, soit un gain en valeur absolue de 5,6 mois en faveur du niraparib (HR = 0,62 ; IC95% : [0,502 ; 0,755]).

Résultats sur les critères secondaires non hiérarchisés (exploratoires)

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces résultats sont considérés comme exploratoires et ont suggéré notamment :

- une médiane de survie globale de 30,3 mois sous niraparib et non atteinte sous placebo ; ce résultat a été similaire dans les deux populations de l'étude.
- une survie sans progression après la première thérapie consécutive (SSP2) entre niraparib et le placebo dans la sous-population HR déficiente de 0,84 [0,485 ; 1,453] et de 0,81 [0,577 ; 1,139] dans la population ITT.
- un délai avant le premier traitement suivant la thérapie étudiée de 18 mois dans le groupe niraparib et de 12 mois dans le groupe placebo dans la population ITT. Dans la sous-population HRD déficiente, ce délai médian n'a pas été atteint dans le groupe niraparib et a été de 13,7 mois sous placebo.

Dans l'étude PRIMA, 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

Les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 12% des patients du groupe niraparib et 2,5% des patients du groupe placebo.

L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été de 70,5% dans le groupe niraparib et de 18,9% dans le groupe placebo. La principale toxicité a été une myélosuppression (anémie, thrombopénie).

► Discussion

Au total, ZEJULA (niraparib) a démontré un gain en survie sans progression de 5,6 mois en ITT par au placebo en tant que traitement d'entretien chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III ou IV (y compris les cancers de Fallope et péritonéal) avec une réponse complète ou partielle au traitement par chimiothérapie à base de platine en première ligne. Aucune démonstration n'a été faite sur la survie globale ou la qualité de vie dans cette étude.

A noter que le profil des patientes incluses dans l'étude diffère de celui en pratique clinique quant à l'utilisation antérieure du bevacizumab notamment en première ligne qui concerne environ deux tiers des patientes en France alors que dans l'étude, seulement 6 patientes avaient reçu du bevacizumab. Par ailleurs, on ne dispose pas de données comparatives à la stratégie de prise en charge intégrant bevacizumab en association à la chimiothérapie puis poursuivi en entretien.

Le développement étant concomitant à celui de l'autre anti-PARP, LYNPARZA, aucune comparaison versus ce dernier n'était attendu.

Aucune des patientes n'avait reçu de traitement antérieur par un inhibiteur de la PARP conformément au protocole de l'étude (un traitement préalable par un inhibiteur de PARP était un critère de non-inclusion). Ainsi, l'efficacité de ZEJULA (niraparib) chez les patientes qui avaient reçu un traitement d'entretien antérieur par un inhibiteur de la PARP n'a pas été évaluée et ne peut pas être extrapolée à partir des données disponibles.

Dans le groupe expérimental, la posologie de départ était 300 mg par jour en continue par cycle de 28 jours mais à partir de l'amendement 2, la dose a été adaptée en pratique à 200 mg au lieu de 300 en cas de poids < 77 kg et/ou chiffre plaquettaire inférieure à 150 000. Il y a eu 238 patients impactés par cet amendement (156 dans le groupe niraparib and 82 dans le groupe placebo). Il n'y a pas d'études randomisées comparant les deux doses en termes d'efficacité, la dose de 200 mg est issue des données de tolérance d'une étude antérieure (étude NOVA en 2ème ligne).

La principale toxicité de ZEJULA (niraparib) relevée dans l'étude est d'ordre hématologique (myélosuppression).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites citées ci-dessus, un impact sur la morbidité est démontré. L'impact sur la survie globale ou sur la qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré. En conséquence ZEJULA (niraparib) n'apporte pas une réponse au besoin médical partiellement couvert dans cette situation.

07.6 Programme d'études

Les études en cours de de développement pour la spécialité ZEJULA (niraparib) sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Études cliniques en cours

Études	Centres (pays)	Dates	Schéma	Groupes	Indication
ZEAL-1^a (NCT04475939)	18 pays (EU, Australie, Amérique latine Asie)	Prévue via VHP 6 Aout 2020	Phase III, multicentrique, randomisée, double aveugle,	Niraparib+Pembrolizumab vs. Placebo+Pembrolizumab comme thérapie d'entretien de première ligne	Cancer bronchique non à petites cellules
JASPER^b (NCT03308942 ; 3000-02-001)	24 (USA)	En cours, inclusion terminée	Phase II, ouverte, non comparative	Niraparib 200 mg 2 fois par jour pendant 21 jours monothérapie ou en association à Pembrolizumab 200 mg IV à J1	Cancer bronchique non à petites cellules
OPAL^c (NCT03574779 ou 3000-02-005)	12 (USA)	En cours, inclusion terminée	Phase II, ouverte, non comparative, déterminer des associations de traitements possibles	Niraparib 200 mg 2 fois par jour pendant 21 jours Bevacizumab: 15 mg/kg à J1 Q3W jusqu'à 15 mois Dostarlimab 500 mg À J1 Q3W pendant 4 cycles, suivi de 1000 mg à J1 par cycle Q6W jusqu'à progression or survenue de toxicité	Cancer de l'ovaire avancé
BRAVO^d (NCT01905592 ou PR-30-5010- C)	109 (Amérique du Nord, Europe, Israël)	En cours, inclusion terminée	Phase III, randomisé, ouverte, comparative versus choix de clinicien (ratio 2 :1)	Niraparib: 300 mg ou 200 mg une fois par jour per os Vs. Eribuline, vinorelbine, gemcitabine, ou capecitabine	Cancer du sein HER2-/BRCA+ précédemment traité
FIRST^e (NCT03602859 ou 3000-03-005)	212 (Monde)	En cours d'inclusion	Phase III, double- aveugle, randomisée, versus placebo (ratio allocation 1:1:2)	Niraparib: 300 mg ou 200 une fois par jour per os pendant cycle de 21 jours Dostarlimab: 500 mg à J1 puis 1 000 mg à J1 toutes les 6 semaines Bevacizumab: 7.5 mg/kg tous les 21 jours ou 15 mg/kg tous les 21 jours pendant un total de 15 mois	Cancer de l'ovaire stade III ou IV 1^{ère} ligne
MAGNITUDE^f (NCT03748641 ou 2017-003364- 12)	336 (Monde)	En cours d'inclusion	Phase III, randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle sur le niraparib en association avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisone par rapport à l'acétate d'abiratéronne et la prednisone (AA-P)	Niraparib : 200 mg par jour (2 gélules de 100 mg chacune) Acétate d'abiraterone : 1000 mg par jour (4 comprimés de 250 mg chacun) Prednisone : 10 mg de prednisone par jour (2 comprimés de 5 mg chacun)	Cancer de la prostate métastatique
QUADRA^g (NCT02354586 ou PR-30-5020- C)	59 (US et Canada)	En cours, inclusion terminée	Phase II, ouverte, non- comparative	Niraparib : 300 mg une fois par jour en continu, à partir du premier jour et à chaque cycle (28 jours)	Cancer de l'ovaire

OVARIO^h (NCT03326193 ou3000-02-004)	35 (US)	En cours, inclusion terminée	Phase II, ouverte, non- comparative	Niraparib administré une fois par jour, avec dosage selon poids (kg) et numération plaquettaire (plaquette par μL) : - 300 mg si ≥ 77 kg et $\geq 150000/\mu\text{L}$ - 200 mg si < 77 kg et $<$ $150000/\mu\text{L}$ <i>Bevacizumab en</i> <i>association avec niraparib :</i> <i>15 mg/kg toutes les 3</i> <i>semaines pendant 15 mois</i>	Cancer de l'ovaire
---	---------	------------------------------------	---	---	--------------------------------

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 BRCA 1/2.

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 %¹¹.

Les recommandations européennes de l'ESMO¹² de 2019 et américaines du NCCN de 2020¹³ 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.

En cas de mutation BRCA 1/2 (germinale et/ou somatique), un traitement d'entretien par olaparib est préconisé.

Place de ZEJULA (niraparib) dans la stratégie thérapeutique :

ZEJULA est une option de traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

Faute de données comparatives à la stratégie de prise en charge intégrant le bevacizumab en association à la chimiothérapie puis poursuivi en entretien, sa place vis-à-vis d'un traitement d'entretien par bevacizumab n'est donc pas connue. De plus, faute de données comparatives, la place du niraparib par rapport à l'olaparib ne peut être précisée en cas de mutation BRCA 1/2.

Par ailleurs, l'AMM a retenu deux schémas posologiques (200 mg par jour ou 300 mg par jour) en fonction du poids ($<$ ou ≥ 77 kg) et du taux de plaquettes ($<$ ou $\geq 150.000/\mu\text{L}$) ; à ce jour on ne dispose pas d'étude randomisée ayant comparé l'efficacité de ces deux posologies dans cette indication.

¹¹ Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017

¹² 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.

¹³ NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian cancer, including Fallopian tube and primary peritoneal cancer. 11 mars 2020

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 de l'ovaire engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer de l'ovaire à visée curative.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement d'entretien après une ligne de traitement à base de platine.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (cf. chapitre médicaments de comparaison).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
 - du besoin médical partiellement couvert,
 - l'absence de réponse au besoin identifié considérant les données disponibles (amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par niraparib par rapport au groupe surveillance seule, absence d'impact sur la survie globale et la qualité de vie ainsi que le profil de tolérance),
- en conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt supplémentaire de santé publique pour la spécialité ZEJULA (niraparib) dans cette indication.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZEJULA (niraparib) est important dans cette nouvelle 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 cette nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **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 +5,6 mois en valeur absolue par rapport au placebo en ITT (13,8 mois dans le groupe niraparib versus 8,2 mois dans le groupe placebo), dans une étude randomisée en double aveugle,

malgré :

- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère secondaire non hiérarchisé (médiane de survie globale: 30,3 mois sous niraparib et non atteinte sous placebo),
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,
- le profil de tolérance du niraparib marqué principalement par des événements hématologiques,

la Commission considère que ZEJULA (niraparib) apporte comme LYNPARZA (olaparib) une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

09.3 Population cible

La population cible de ZEJULA (niraparib) dans cette extension d'indication correspond aux patientes adultes atteintes d'un cancer avancé (stade FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif nouvellement diagnostiqué avec ou sans 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.

Cette population cible a été estimée à partir des données d'incidence annuelle des cancers issues d'un rapport récent de l'INCa, des données récentes de la littérature et d'une analyse rétrospective de la base de données française ESME – Ovaire portant sur les patientes adultes nouvellement diagnostiquées d'un cancer de l'ovaire entre 2015 et 2017.

Selon l'INCa¹⁴, l'incidence annuelle du cancer de l'ovaire en 2018 a été de 5 193 nouveaux cas en France.

L'analyse des données de la base ESME-Ovaire¹⁵ a permis de fournir les estimations suivantes :

- Approximativement 96% des cancers de l'ovaire nouvellement diagnostiqués sont d'origine épithéliale (adénocarcinomes), ce qui représente environ 4 985 nouveaux cas par an.
- En terme histologique, 90% de ces cancers épithéliaux sont de haut grade, soit un total de 4 487 patientes.
- 87% des cancers épithéliaux de haut grade (soit 3 903 patientes) sont diagnostiqués à un stade avancé (stade FIGO III ou IV).
- La quasi-totalité (98,8%) de ces patientes reçoit une chimiothérapie à base de platine en première ligne, soit 3 864 patientes.

Enfin, des données récentes de la littérature^{16,17} rapportent un taux de réponse (complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine d'environ 70% chez les patientes atteintes d'un cancer avancé épithélial de haut grade.

Au total, la population cible incidente de ZEJULA en traitement d'entretien chez les patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade avancé (stade FIGO III et IV) de l'ovaire avec ou sans mutation BRCA, en réponse complète ou partielle à une première ligne de chimiothérapie à base de platine est estimée à **environ 2 700 patientes par an**.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

¹⁴ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Delafosse P, Molinié F, Woronoff AS, Bouvier AM, Remontet L, Bossard N, Monnereau A. 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. Vol 1. Tumeurs solides. 372 pages.

¹⁵ UNICANCER. Epidemiological Strategy and Medical Economics (ESME) Research Program. "Academic Real World Data Platform". Ovarian Cancer. Analysis Research Project ESMEOVR2020-14.

¹⁶ McDonald, M.E.; Salinas, E.A.; Devor, E.J.; Newton, A.M.; Thiel, K.W.; Goodheart, M.J.; Bender, D.P.; Smith, B.J.; Leslie, K.K.; Gonzalez-Bosquet, J. Molecular Characterization of Non-responders to Chemotherapy in Serous Ovarian Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 1175.

¹⁷ Mahmood, R.D., Morgan, R.D., Edmondson, R.J. et al. First-Line Management of Advanced High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Curr Oncol Rep* **22**, 64 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00933-8>

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 novembre 2020 Date d'examen : 17 février 2021 Date d'adoption : 3 mars 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>ZEJULA 100 mg, gélule</u> Boîte de 56 gélules (CIP : 34009 301 308 5 8) <u>ZEJULA 100 mg, gélule</u> Boîte de 84 gélules (CIP : 34009 301 266 8 4)
Demandeur	GLAXOSMITHKLINE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16 novembre 2017 Date des rectificatifs et teneur : 27 octobre 2020 extension d'indication faisant l'objet de cette évaluation) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (4 août 2010) ATU de cohorte d'extension octroyée par l'ANSM le 30 juillet 2020 (débutée le 12 août 2020) pour le libellé : « ZEJULA (niraparib) est indiqué pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade de l'ovaire (stades FIGO III et IV), des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sans mutation du gène BRCA, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab. » Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Code ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX54 Niraparib

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire