



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 AVRIL 2021

olaparib

LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé

LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport au bévacizumab en monothérapie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge initiale du cancer de l'ovaire au stade avancé (FIGO III ou IV) repose sur une résection chirurgicale maximale, suivie d'une chimiothérapie associant platine et taxane. Le bévacizumab peut être utilisé en association à cette première ligne de chimiothérapie, indépendamment du statut de déficience en recombinaison homologue (HRD).

Le bévacizumab peut être poursuivi et utilisé en monothérapie en traitement d'entretien, durant 15 mois maximum. Son utilisation est indépendante du statut HRD et ne concerne que les patientes

l'ayant reçu en association avec la chimiothérapie de 1^{ère} ligne (le bévacizumab pouvant être introduit lors du 1^{er} ou 2^{ème} cycle).

En cas de mutation *BRCA 1/2* (déficience en recombinaison homologue), l'olaparib en monothérapie est un traitement d'entretien avec une AMM dans cette indication. Indépendamment du statut HRD, le niraparib en monothérapie est un traitement d'entretien avec une AMM dans cette indication.

Place du médicament

LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, 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 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, défini par une mutation des gènes *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique.

Faute de données comparatives, sa place par rapport au niraparib ou à l'olaparib en monothérapie ne peut être précisée chez les patientes ayant une déficience en recombinaison homologue.

La Commission souligne également l'absence de données d'efficacité et de tolérance de l'association olaparib + bévacizumab, chez les patientes ayant un antécédent cardiovasculaire.

Par ailleurs, compte tenu du risque important potentiel de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique, la Commission recommande l'exploration attentive notamment de toute cytopénie survenant lors d'un traitement par olaparib + bévacizumab.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	LYNPARZA (olaparib) en association au bévacizumab est indiqué pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et 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 <i>BRCA1/2</i> et/ou une instabilité génomique
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des résultats, issus d'une analyse en sous-groupe prévue a priori, mais non intégrée dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global, suggérant la supériorité de l'association olaparib + bévacizumab, par rapport au bévacizumab en monothérapie, en termes de survie sans progression (HR=0,33 [IC95% : 0,25-0,45]), avec des médianes respectives de 37,2 mois et 17,7 mois, dans une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez plus d'une patiente sur deux (58,1%, dont 34% liés au traitement), un arrêt définitif du traitement pour événement indésirable chez 20,9% des patientes (dont 18% liés au traitement) et en particulier la survenue de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique (identifiés comme risques importants potentiels dans le PGR) ; - l'absence de démonstration d'un gain en survie globale ; - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; <p>la Commission de la Transparence considère que LYNPARZA (olaparib) en association au bévacizumab apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au bévacizumab en monothérapie.</p>
ISP	LYNPARZA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, 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 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, défini par une mutation des gènes <i>BRCA1/2</i> et/ou une instabilité génomique.</p> <p>Faute de données comparatives, sa place par rapport au niraparib ou à l'olaparib en monothérapie ne peut être précisée chez les patientes ayant une déficience en recombinaison homologue.</p> <p>La Commission souligne également l'absence de données d'efficacité et de tolérance de l'association olaparib + bévacizumab, chez les patientes ayant un antécédent cardiovasculaire.</p> <p>Par ailleurs, compte tenu du risque important potentiel de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique, la Commission recommande l'exploration attentive notamment de toute cytopénie survenant lors d'un traitement par olaparib + bévacizumab.</p>
Population cible	Environ 1 205 patientes par an.
Recommandation	L'utilisation de LYNPARZA (olaparib) dans cette nouvelle indication est limitée aux patientes HRD+ conformément à son libellé d'AMM. Selon les informations disponibles, à l'heure actuelle, le test HRD est pris en charge par le laboratoire. Toutefois, la fin de cette prise en charge serait prévue fin 2021. Dans ce contexte, la Commission alerte sur l'importance d'une évaluation en vue de la prise en charge par la solidarité nationale du test HRD, afin de garantir son accessibilité sur le territoire national à toutes les patientes relevant de l'indication de LYNPARZA (olaparib).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib) 100 mg et 150 mg comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication obtenue le 03/11/2020 : « LYNPARZA en **association au bévacizumab** est indiqué pour le **traitement d'entretien** des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et 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 ».

Il s'agit d'une indication en entretien de 1^{ère} ligne, en bithérapie à l'AVASTIN (bevacizumab).

Cette AMM a été précédée d'une ATU de cohorte octroyée par l'ANSM le 16/10/2020 dans le même périmètre d'indication.

Pour rappel, LYNPARZA (olaparib) est un inhibiteur de PARP (poly ADP-ribose polymérase) administré par voie orale.

LYNPARZA (olaparib) a obtenu une AMM initiale (forme galénique en gélule dosée à 50 mg) en **monothérapie pour le traitement d'entretien du cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire**, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant, avec une mutation du gène *BRCA* et **en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine**¹. Une forme comprimé dosée à 100 mg et 150 mg a été développée par la suite, pour laquelle la Commission de la Transparence a estimé qu'elle n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu, par rapport à la forme gélule². Une extension d'indication a été obtenue le 12/06/2019 **en monothérapie dans le traitement d'entretien** des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial **avancé (stades FIGO III et IV)** de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et **qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine**³.

D'autres extensions d'indication ont été obtenues dans le cancer du sein, du pancréas et de la prostate⁴.

02 INDICATIONS

« Cancer de l'ovaire

Lynparza en association au bévacizumab est indiqué pour le :

- **traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et 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 (voir rubrique 5,1).**

¹ LYNPARZA – Avis de la CT du 03/06/2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14098_LYNPARZA_PIC_INS_Avis2_CT14098.pdf (consulté le 16/12/2020)

² LYNPARZA – Avis de la CT du 12/12/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17075_LYNPARZA_comp_PIS_INS_Avis3_CT17075.pdf (consulté le 11/12/2020)

³ LYNPARZA – Avis de la CT du 11/12/2019. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf (consulté le 16/12/2020)

⁴ LYNPARZA – HAS. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982939/fr/lynparza (consulté le 09/03/2021)

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le :

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

Cancer du sein

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1).

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

Adénocarcinome du pancréas

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.

Cancer de la prostate

Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. »

03 POSOLOGIE

« Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacizumab :

Avant d'initier un traitement par Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne du CEO, du CTF ou du CPP, les patientes doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation délétère ou suspectée délétère des gènes *BRCA1/2* et/ou d'une instabilité génomique, en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 5.1).

[...]

Posologie

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

La dose recommandée de Lynparza en monothérapie ou en association au bévacizumab 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.

[...]

Lynparza en association au bévacizumab

Dans le cas d'une utilisation de Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes

de Fallope ou péritonéal primitif suite à une première ligne associant une chimiothérapie à base de platine au bévacicumab, la dose de bévacicumab est de 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines. Se référer au résumé des caractéristiques du produit du bévacicumab (voir rubrique 5.1).

Durée de traitement

[...]

Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacicumab :

Les patientes peuvent continuer leur traitement par Lynparza jusqu'à progression radiologique de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans, qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement par Lynparza, peuvent être traitées au-delà des 2 ans. Se référer au résumé des caractéristiques du produit du bévacicumab en ce qui concerne la durée totale de traitement recommandée, d'un maximum de 15 mois incluant la période d'administration avec la chimiothérapie et la période d'administration en traitement d'entretien (voir rubrique 5.1). »

04 BESOIN MEDICAL

En 2018, en France, le nombre estimé de nouveaux cas de cancer de l'ovaire a été de 5 193, et le nombre de décès par cancer de l'ovaire de 3 479⁵. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans. Il s'agit d'un cancer touchant majoritairement (>80%) des femmes post-ménopausées de plus de 50 ans⁶. La majorité des patientes (75%) sont diagnostiquées à un stade avancé, du fait de l'absence de symptôme ou de symptômes aspécifiques au stade précoce⁷.

Les cancers de l'ovaire ont un mauvais pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 43%⁵. Le facteur pronostic majeur étant le stade au diagnostic : la survie à 5 ans a été estimée à 89% pour le stade I, 70% pour le stade II, 36% pour le stade III et 17% pour le stade IV (stades AJCC)⁸.

La majorité (90%) des cancers de l'ovaire sont des cancers épithéliaux⁷. Parmi les cancers épithéliaux, les carcinomes séreux de haut-grade sont les plus fréquents (70%), suivis par les carcinomes endométrioïdes (10%)⁹.

Le diagnostic de certitude et la détermination du stade du cancer de l'ovaire reposent sur la chirurgie et l'analyse cytologique ou histologique des tissus. La classification FIGO (2018, annexe 1) permet de distinguer les stades précoces et les stades considérés comme avancés¹⁰.

La prise en charge initiale du cancer de l'ovaire au stade avancé (FIGO III ou IV) repose sur une résection chirurgicale maximale, suivie d'une chimiothérapie associant platine et taxane : généralement carboplatine + paclitaxel, toutes les 3 semaines (J1 J21), durant 6 cycles¹¹.

⁵ INCa – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Ovaire. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides> (consulté le 16/12/2020)

⁶ Ledermann JA et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013

⁷ EPAR LYNPARZA – EMA. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lymparza-h-c-3726-ii-0035-epar-assessment-report-variation_en.pdf (consulté le 16/12/2020)

⁸ Baldwin LA et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2012

⁹ Prat J et al. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum : abridged republication. J Gynecol Oncol 2015

¹⁰ Berek JS et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynecol Obstet 2018

¹¹ 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. Ann Oncol 2019

Cette chimiothérapie de 1^{ère} ligne peut être associée au bévacizumab, indépendamment du statut *BRCA* 1/2, chez les patientes de mauvais pronostic (FIGO IIIC ou IV, chirurgie sous-optimale, forte masse tumorale...). En cas d'utilisation en association à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne, le bévacizumab peut être utilisé en traitement d'entretien pendant 15 mois maximum.

Or, malgré une chirurgie initiale optimale et l'administration de chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel ± bévacizumab, environ deux tiers des patientes rechutent dans les 3 années suivant le traitement. Pour ces femmes, la survie à 5 ans est estimée à 30%¹².

Ainsi, pour prolonger la réponse, 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.
- **Indépendamment du statut *BRCA*** :
 - o le bévacizumab 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 bévacizumab et chimiothérapie standard. Il n'est pas indiqué en entretien chez les patientes n'ayant pas reçu de bévacizumab en association avec leur 1^{ère} ligne de chimiothérapie
 - o le niraparib est un traitement d'entretien chez les patientes de stade avancé (FIGO III ou IV), indépendamment du statut *BRCA*

Chez les patientes ayant une mutation des gènes *BRCA* 1/2, l'olaparib a obtenu une AMM comme traitement d'entretien dans les stades FIGO III et IV, en réponse partielle ou complète suite à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Cependant, les patientes ayant été traitées par bévacizumab, en association à la chimiothérapie de 1^{ère} ligne, n'ont pas été incluses dans l'étude réalisée pour cette AMM (SOLO-1). La Commission de la Transparence a rappelé **qu'il n'existait pas de données d'efficacité ou de tolérance concernant l'utilisation de LYNPARZA (olaparib) en traitement d'entretien, chez les patientes traitées par une première ligne de chimiothérapie associée au bévacizumab**⁴.

A noter qu'il n'existe actuellement pas de traitement spécifique des patientes ayant une instabilité génomique. Leur prise en charge est identique à celle des patientes n'ayant pas d'instabilité génomique.

Compte-tenu des éléments exposés, dans l'indication de LYNPARZA (olaparib), le besoin médical peut donc être considéré comme partiellement couvert. Néanmoins, étant donné le pronostic sombre chez les patientes aux stades avancés, 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

Les comparateurs cliniquement pertinents de LYNPARZA (olaparib) sont les traitements médicamenteux ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés en 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 et 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 *BRCA*1/2 et/ou une instabilité génomique. Ils sont listés dans le tableau ci-après.**

¹² ZEJULA – Avis de la CT du 03/03/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf (consulté le 17/03/2021)

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
AVASTIN (bévacizumab) Roche et ses biosimilaires (Amgen, Pfizer, Samsung)	Non	Bévacizumab, en association au carboplatine et au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne des stades avancés (stades FIGO III B, III C et IV) du cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif chez des patientes adultes	RI : 26/06/2016	Important	Compte tenu : - des données cliniques déjà évaluées ayant démontré un bénéfice modeste concernant l'ajout d'AVASTIN à la chimiothérapie (gain en survie sans progression de 4,1 mois sans impact en survie globale), - de la stratégie thérapeutique du cancer de l'ovaire à un stade avancé (stade FIGO IIIB à IV) en première ligne de traitement qui n'a pas été modifiée par l'arrivée de nouvelles alternatives, la Commission considère qu'AVASTIN d'abord administré simultanément à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel puis poursuivi en monothérapie, conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans cette stratégie thérapeutique.	Oui
ZEJULA (niraparib) GlaxoSmithKline	Oui	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	Inscription : 03/03/2021	Important	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	En cours
LYNPARZA (olaparib) AstraZeneca	Oui	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 <i>BRCA1/2</i> (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à	Inscription : 11/12/2019	Important	Prenant en compte : - la démonstration de la supériorité de l'olaparib en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur par rapport au placebo (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	Oui

		une première ligne de chimiothérapie à base de platine			données de tolérance à long terme dans un contexte où ce médicament peut être administré de façon prolongée et que des cas d'hémopathies malignes ont été rapportés, la Commission considère que LYNPARZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes <i>BRCA1/2</i> (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.	
--	--	--	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

LYNPARZA (olaparib) en monothérapie, possède une AMM 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 ». Lors de son évaluation du 11/12/2019, la Commission de la Transparence a indiqué que « les patientes traitées par bévacizumab en association à la chimiothérapie n'ont pas été incluses dans l'étude. Par conséquent, il n'existe pas de données d'efficacité et de tolérance d'une monothérapie par olaparib en traitement d'entretien chez ces patientes ».

ZEJULA (niraparib) en monothérapie, possède une AMM dans 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 ». Dans l'étude pivot, parmi les patientes recevant le niraparib (n=487) seules 6 d'entre elles avaient préalablement été traitées par bévacizumab. Par ailleurs, il est à noter que son développement était concomitant¹³.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Aucun.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de LYNPARZA (olaparib) en association au bévacizumab dans l'indication AMM évaluée sont le bévacizumab en monothérapie, LYNPARZA (olaparib) en monothérapie et ZEJULA (niraparib) en monothérapie.

¹³ ZEJULA – Avis de la CT du 03/03/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf (consulté le 17/03/2021)

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité LYNPARZA (olaparib) dispose d'une AMM aux états-unis avec un libellé superposable à celui accordé par l'EMA : « *in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD) positive status defined by either:*

- *a deleterious or suspected deleterious BRCA mutation, and/or*
- *genomic instability.*

Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza. »

► Prise en charge en Europe

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/ Non / En cours	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours d'évaluation (soumission au NICE le 16 mars 2020)	Celle de l'AMM
Allemagne	Non (soumission prévue en décembre 2020)	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Non (soumission en cours de discussion)	-
Belgique	Non (soumission prévue en décembre 2020)	Celle de l'AMM
Espagne	Non (soumission prévue en décembre 2020)	Celle de l'AMM
Italie	Non (soumission prévue en novembre 2020)	Celle de l'AMM
Etats-Unis	Oui	Celle de l'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib) dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif repose principalement sur l'étude PAOLA-1.

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, en 2 groupes parallèles, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association olaparib + bévacizumab versus placebo + bévacizumab, chez 806 patientes ayant un cancer de l'ovaire avancé, étant en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab.

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux comparaisons indirectes ajustées par appariement (MAITC : *matching-adjusted indirect treatment comparison*) entre les études PAOLA-1 et PRIMA (niraparib) et PAOLA-1 et SOLO-1 (olaparib). Le choix des facteurs utilisés pour cet appariement entre les populations des différentes études (PAOLA-1, PRIMA et SOLO-1) n'a cependant pas été justifié (par une revue systématique par exemple). L'existence d'un biais de confusion résiduelle, dans ces comparaisons, ne peut donc pas être exclue. Compte-tenu de cet élément, les résultats de ces analyses ne seront pas détaillés.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude PAOLA-1

Référence	Randomized, double-blind, phase III trial of olaparib vs. placebo in patients with advanced FIGO stage IIIb – IV high grade serous or endometrioid ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer treated with standard first-line treatment, combining platinum-taxane chemotherapy and bevacizumab concurrent with chemotherapy and in maintenance
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02477644
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'olaparib en traitement d'entretien, par rapport au placebo, sur la <u>survie sans progression</u> , évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, chez des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine-taxane au bévacizumab, et pour lesquelles il est prévu d'utiliser le bévacizumab en traitement d'entretien pour 15 mois maximum.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, contrôlée versus placebo, randomisée (2:1, randomisation stratifiée sur le statut <i>BRCA</i> tumoral et la réponse à la première ligne), en double-aveugle, en deux groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Date de la 1 ^{ère} patiente incluse : 10/07/2015 Date de la dernière patiente incluse : 31/09/2017 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 22/03/2019 Etude conduite dans 137 centres dans 11 pays (dont 44 centres en France ayant inclus 327 patientes)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patiente âgée ≥ 18 ans - Cancer épithélial de l'ovaire, péritonéal primitif et/ou des trompes de Fallope - Histologiquement confirmé : <ul style="list-style-type: none"> • haut grade séreux, ou • haut grade endométriode, ou • épithélial non-mucineux chez une patiente avec mutation délétère <i>BRCA</i> 1 ou 2 germinale - Stade FIGO IIIB, IIIC ou IV (FIGO 1988) - Ayant reçu une première ligne de chimiothérapie par platine-taxane (entre 4 et 9 cycles, par voie IV ou IP) - En association au bévacizumab (au minimum 2 cycles avec les 3 derniers cycles de chimiothérapie) - Etant en réponse complète ou partielle ou sans signe de la maladie lors de la randomisation, et n'ayant eu aucun signe de progression (clinique, radiologique ou CA 125) durant toute la 1^{ère} ligne - Délai depuis la dernière dose de chimiothérapie : 3 à 9 semaines - ECOG 0 ou 1 - Disponibilité d'un échantillon tumoral primitif pour test <i>BRCA</i> tumoral
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer non épithélial, de bas grade ou mucineux - Cancer primitif de l'endomètre synchrone (sauf conditions de stade et âge) - Antécédent de cancer dans les 5 ans (sauf cancer cutané non mélanome, cancer du col in situ traité, carcinome canalaire in situ, cancer du sein triple négatif traité depuis plus de 3 ans) - Antécédent de syndrome myélodysplasique ou LAM - Interruption de > 2 semaines de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne pour motif hématologique - Traitement antérieur par inhibiteur de PARP - Radiothérapie < 6 semaines - Chirurgie majeure < 4 semaines - Traitement concomitant par aspirine > 325 mg/j - Antécédent cardiovasculaire (infarctus ou angor instable, NYHA ≥ 2, arythmie mal contrôlée, atteinte vasculaire périphérique de grade ≥ 3)

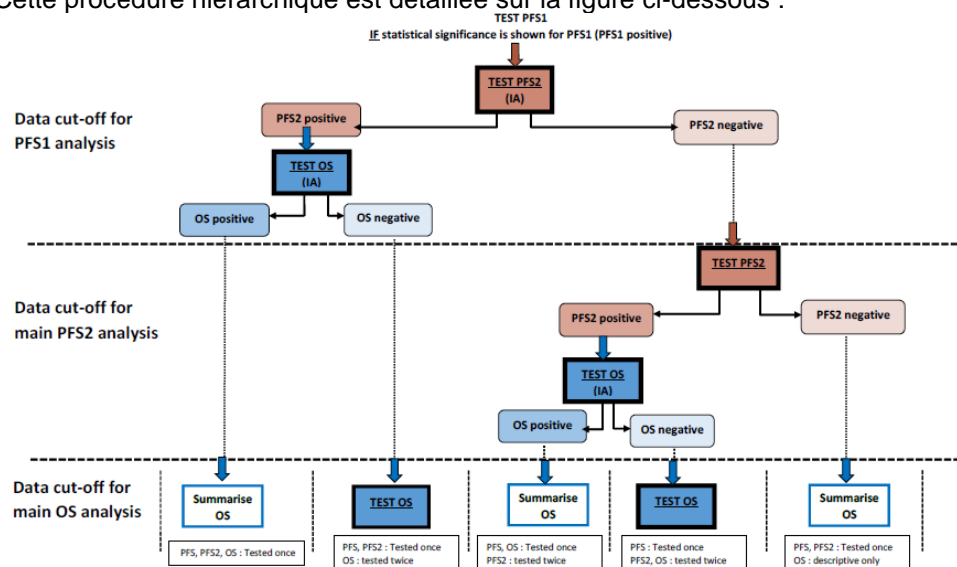
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Primary endpoint</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigator-assessed PFS (RECIST 1.1) <p>Secondary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS2 OS TFST, TSST Safety PRO/HRQoL <p>Exploratory endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS in predefined subgroups including tBRCA and HRD score.^{***} <p>PFS by BICR – key sensitivity</p> <p>Stratify by:</p> <ul style="list-style-type: none"> tBRCA status** First line treatment outcome <p>Min 3 cycles CT+bev Maintenance bev 15 mg/kg q 3w in both arms x 15 mon in total</p> <p><small>* Other epithelial non-mucinous histologies allowed in gBRCAm carriers only ** Per screening lab *** Post-randomisation testing of tumour samples using the Myriad myChoice © Plus HRD plus test</small></p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisées (2 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe expérimental :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - olaparib, 300 mg, per os, 2 fois/jour + bévacicumab, 15 mg/kg, IV, toutes les 3 semaines (durée maximale de 15 mois, en comptant l'association lors de la chimiothérapie) <p><u>Groupe contrôle :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo, per os, 2 fois/jour + bévacicumab, 15 mg/kg, IV, toutes les 3 semaines (durée maximale de 15 mois, en comptant l'association lors de la chimiothérapie) (posologie de l'AMM) <p>Le traitement à l'étude (olaparib ou placebo) a été poursuivi jusqu'à 2 ans de suivi (si le patient était sans signe de la maladie), la décision d'arrêt par la patiente, la non-compliance de la patiente, la survenue d'effet indésirable, la suspicion de syndrome myélodysplasique/LAM, la progression de la maladie (sauf avis contraire de l'investigateur).</p> <p>Suite à l'arrêt du traitement à l'étude, les patientes pouvaient recevoir un ou plusieurs autres traitements de leur cancer : médicamenteux ou chirurgical.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans progression 1 (SSP1) : définie comme le délai entre la randomisation et la première survenue d'une progression ou le décès quel qu'en soit la cause. Les patientes n'ayant pas progressé et étant vivantes à la date de point ont été censurées à leur date de dernière nouvelle. La SSP1 a été évaluée par l'investigateur, en aveugle du groupe de traitement, selon les critères RECIST 1.1. L'analyse a été effectuée en population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Survie sans progression 2 (SSP2) : définie comme le délai entre la randomisation et la seconde progression (après celle utilisée pour la SSP1). Les patientes n'ayant pas eu de seconde progression et étant vivantes à la date de point ont été censurées à leur date de dernière nouvelle. Contrairement à la SSP1, la SSP2 n'a pas été standardisée. Elle a été évaluée par l'investigateur (en aveugle) selon les standards locaux. Les éléments utilisés pour évaluer la SSP2 ont été l'imagerie, les symptômes cliniques, le CA-125 ou le décès. Survie globale (SG) : définie comme le délai entre la randomisation et la survenue du décès quel qu'en soit la cause. Les patients étant encore vivantes à la date de point ont été censurées à leur date de dernière nouvelle. <p><u>Autres critères de jugement secondaires non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai jusqu'à la première progression radiologique (RECIST) ou biologique (CA-125) ou le décès - Délai jusqu'au premier traitement ultérieur ou le décès (TFST : <i>time to first subsequent therapy</i>) - Délai jusqu'au second traitement ultérieur ou le décès (TSST : <i>time to second subsequent therapy</i>) - Sécurité d'utilisation - Qualité de vie évaluée par les questionnaires EORTC QLQ-C30 et OV-28 (spécifiques) et le questionnaire générique EQ-5D-5L

	<p><u>Parmi les critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse en sous-groupe de l'efficacité (incluant la SSP1 et l'analyse finale de la SG), selon les facteurs pronostiques potentiels, tels que les facteurs de stratification, les caractéristiques cliniques, le statut de déficience de recombinaison homologue (HRD) (cf. infra) <p>A noter que le délai jusqu'à l'arrêt du traitement ou le décès n'a pas été considéré comme un critère de jugement étant donné son absence dans le protocole (présent uniquement dans le plan d'analyse statistique).</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Les hypothèses suivantes ont été utilisées pour le calcul du nombre de sujets nécessaire (SSP1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HR_{estimé} : 0,75 (médiane 15,8 mois dans le groupe placebo et 21,1 mois dans le groupe olaparib) - Risque α (bilatéral) : 0,05 - Risque β : 0,20 - Perdues de vue : 0,01 - Randomisation 2:1 <p>Le nombre de sujets nécessaire a été estimé à 762 patientes (508 dans le groupe olaparib et 254 dans le groupe placebo), afin d'obtenir 458 événements pour l'analyse principale.</p> <p>A noter que le nombre de sujets nécessaire avait été estimé à 612 initialement. Ce nombre a été modifié le 06/01/2017 (augmenté à 762 + augmentation de la période d'inclusion). Les hypothèses et détails du calcul initial n'ont pas été fournis. La justification apportée à ce changement est l'apparition de nouvelles données suggérant l'association entre le bénéfice des inhibiteurs de PARP et les prédispositions génétiques des patients. Il a été indiqué que le nombre de sujets a été augmenté afin de pouvoir détecter une différence dans la population ITT.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse intermédiaire de tolérance :</u> Une analyse intermédiaire de tolérance a été réalisée après l'inclusion des 42 premiers patients et la réalisation d'au moins 2 cycles par patient. Les données ont été revues par un comité indépendant (IDMC : <i>independent data monitoring committee</i>). Le laboratoire a indiqué que l'IDMC avait fait des recommandations au promoteur concernant la conduite de l'essai, et que les inclusions pouvaient continuer comme prévu.</p> <p><u>Analyses et gels de base :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gel de base du 22/03/2019 : correspondant à l'analyse principale de la SSP1 (après la survenue de 474 progressions) + analyse intermédiaire de la SSP2 + analyse de la SG - Gel de base du 22/03/2020 : correspondant à l'analyse finale de la SSP2 + analyse intermédiaire de la SG <p><u>Méthodes d'analyses :</u> La SSP1, la SSP2, la SG, le délai jusqu'à la première progression radiologique (RECIST) ou biologique (CA-125) ou le décès, le TFST et le TSST ont été analysées par la méthode de Kaplan-Meier, et les comparaisons effectuées en utilisant un test du log-rank stratifié (sur les strates de la randomisation). Les hazard ratio (HR) et leur IC95% ont été estimés en utilisant un modèle de Cox stratifié (sur les strates de la randomisation).</p> <p><u>Gestion de la multiplicité des critères :</u> Afin de conserver un risque α global à 0,05 (bilatéral), une procédure de test hiérarchisée a été mise en place pour le critère de jugement principal (SSP1) et deux critères secondaires : la SSP2 et la SG. La SSP1 devait être testée en premier, lors de son analyse principale, réalisée à la survenue de 458 événements (calcul du nombre de sujets nécessaire). Lors de cette analyse, les deux autres critères pouvaient être testés hiérarchiquement, avec une réallocation. La SSP2 ne pouvait être testée que si le résultat de la SSP1 était statistiquement significatif, et constituait l'analyse intermédiaire de la SSP2. L'analyse finale de la</p>

SSP2 était alors planifiée dès la survenue d'approximativement 411 événement ou 1 an maximum après l'analyse principale de la SSP1.

La SG ne pouvait être testée que si le résultat de la SSP2 était statistiquement significatif (que ce soit lors de l'analyse principale de la SSP1 ou lors de l'analyse finale de la SSP2). Le cas échéant, cette analyse devenait l'analyse intermédiaire de la SG. **L'analyse finale de la SG était alors planifiée dès la survenue d'approximativement 60% des décès ou 3 ans maximum après l'analyse principale de la SSP1.**

Cette procédure hiérarchique est détaillée sur la figure ci-dessous :



Gestion de la multiplicité des tests : analyses intermédiaires

Afin de prendre en compte l'inflation du risque α liée à la réalisation d'analyse intermédiaire, les seuils pour l'analyse de la SSP2 ont été calculés selon la méthode de Lan-DeMets (approximation d'O'Brien-Fleming) : 0,021 pour l'analyse intermédiaire et 0,044 pour l'analyse finale.

Pour l'analyse intermédiaire de la SG, la significativité statistique a été fixée à $p < 0,0001$ (Haybittle) ; en cas d'analyse statistiquement significative pour la SSP2 (cf. hiérarchisation ci-dessus).

Analyses de sensibilité

Plusieurs analyses de sensibilité ont été prévues pour la SSP1 : analyse de la SSP1 selon un comité de relecture indépendant, analyse de la SSP1 en utilisant les variables de stratification de l'eCRF (pour prendre en compte et évaluer l'impact des éventuelles erreurs lors de la stratification), analyse de la SSP1 en utilisant une nouvelle date d'événement : point médian entre la progression (analyse principale) et la dernière évaluation sans progression

Analyse en sous-groupe : statut HRD

Le protocole (inclusions démarrées en 2015) **ne prévoyait pas de limiter les inclusions aux patientes ayant une déficience de recombinaison homologe (HRD)**, définie par une mutation *BRCA 1/2* et/ou une instabilité génomique. Ce statut a été analysé après la randomisation, à l'aide du test myChoice® HRD (Myriad Genetics, Inc.)¹⁴. Les patientes pouvaient donc avoir ou non un statut HRD + dans l'étude PAOLA-1.

Le statut HRD a été considéré comme positif en cas présence d'une mutation tumorale *BRCA* et/ou un score GIS ≥ 42 (*genomic instability score*).

Des analyses en sous-groupes, selon le statut HRD ont été ajoutées au protocole le 03/10/2018. Ces analyses, qualifiées d'exploratoires dans le protocole, n'ont pas été intégrées dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global.

¹⁴ Le test myChoice® HRD a été autorisé par la FDA comme test compagnon pour ZEJULA (niraparib) le 03/10/2019 et pour LYNPARZA (olaparib) le 08/05/2020.

Seules les analyses en sous-groupe HRD, concernant la SSP1 et l'analyse finale de l'OS, ont été planifiées a priori.

Les analyses concernant la SSP2 et l'analyse intermédiaire de l'OS sont des analyses post-hoc.

Population d'analyse :

Les analyses des critères d'efficacité ont été effectuées en intention de traiter (ITT : les patientes ont toutes été analysées selon leur groupe de randomisation, quel que soit le traitement effectivement reçu).

L'analyse de la sécurité d'utilisation a été effectuée sur la population de tolérance, limitée aux patientes ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude (olaparib ou placebo), et ayant eu au moins une visite de surveillance de la tolérance durant le suivi. Les patientes ont été analysées selon le traitement effectivement reçu.

Principaux amendements au protocole

- 15/12/2016 : modification dans le calendrier de suivi pour collecter au minimum 42 mois de suivi par scanner ou IRM, jusqu'à ce que le nombre d'événements de SSP soit atteint
- 06/01/2017 : augmentation du nombre de sujets nécessaire de 612 à 762, avec augmentation de la durée d'inclusion de 18 mois à 24 mois
- 22/12/2017 : suppression d'une analyse intermédiaire d'efficacité, prévue à la survenue de 229 événements de SSP, justifiée notamment par la faible probabilité d'observer des résultats avec un suivi si court
- 03/10/2018 : **ajout des analyses en sous-groupe selon le statut HRD, justifié par les données de l'étude NOVA¹⁵. Ces analyses n'ont pas été intégrées dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global (multiplicité des tests)**
- 28/02/2019 : ajout d'analyses intermédiaires pour la SSP2 et la SG, réalisées lors de l'analyse principale de la SSP1

Résultats :

► Effectifs

Au total, 806 patientes ont été randomisées dans l'étude : 537 dans le groupe olaparib + bévacizumab et 269 dans le groupe placebo + bévacizumab (population ITT).

Deux patientes du groupe olaparib + bévacizumab (<1%) et deux patientes du groupe placebo + bévacizumab (1%) n'ont pas reçu le traitement à l'étude. Il s'agissait de 2 retraits de consentement (un par groupe), et de 2 non-respects des critères d'inclusion (un par groupe). La population de tolérance était donc composée de 802 patientes.

► Suivi et exposition au traitement

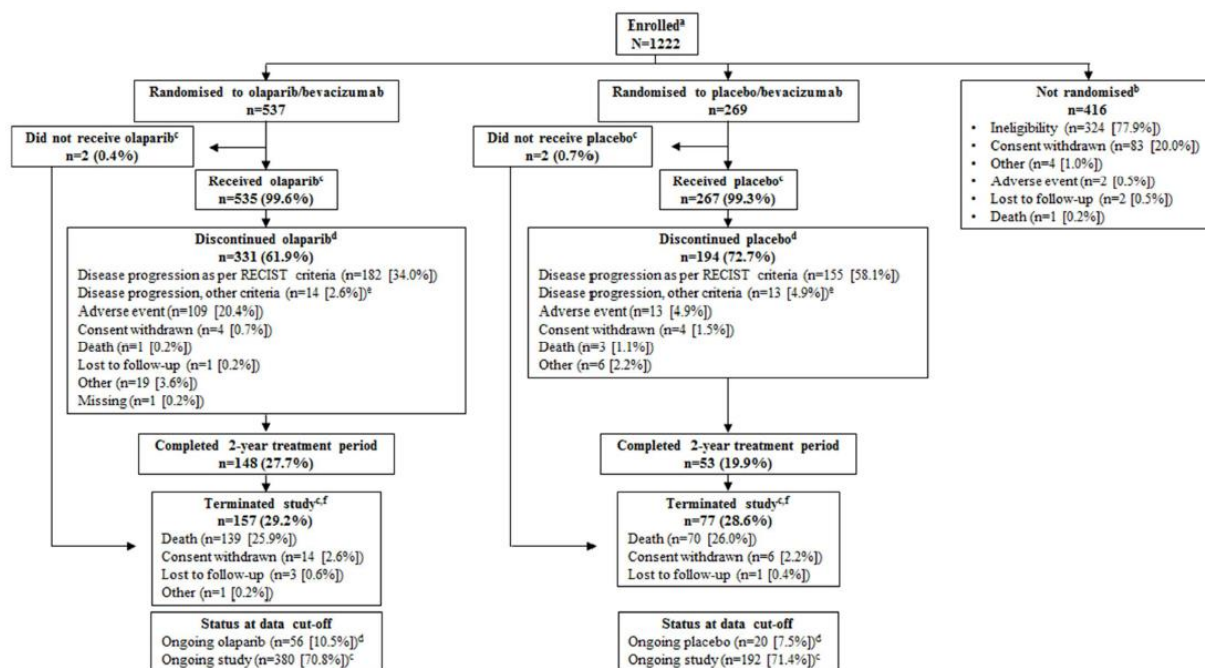
Au 22/03/2020, plus aucune patiente ne recevait le traitement à l'étude. Pour rappel, le protocole prévoyait une durée maximale de prise du traitement à l'étude de 2 ans. La dernière patiente a été incluse le 31/08/2017.

Au 22/03/2020, 467 patientes (58%) étaient toujours dans l'étude, dont 316 dans le groupe olaparib + bévacizumab (59%) et 151 dans le groupe placebo + bévacizumab (56%).

La figure ci-dessous présente la répartition des patientes, au moment du 1^{er} gel des données (22/03/2019).

¹⁵ ZEJULA – Avis de la CT du 13/06/2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16722_ZEJULA_PIC_%20Ins_Avis%202_CT16722.pdf (consulté le 18/12/2020)

Figure 1. Diagramme de flux des patientes de l'étude PAOLA-1 (au 22/03/2019)



- ^a Informed consent received.
- ^b Percentages are calculated from number of patients not randomised.
- ^c Percentages are calculated from number of patients randomised.
- ^d Percentages are calculated from number of patients who received treatment.
- ^e Includes events reported as symptomatic deterioration.
- ^f Includes patients who never received study treatment.

Principales caractéristiques des patientes à l'inclusion

À l'inclusion, l'âge médian était de 61 ans (min-max : 26-87). Le stade ECOG était majoritairement ECOG 0 (70%).

L'origine du cancer primitif a été l'ovaire (86%), le péritoine (8%) ou les trompes de Fallope (6%). Le type histologique le plus fréquent a été séreux (96%). La quasi-totalité des patientes avaient une tumeur de haut-grade histologique (>99%).

Le stade FIGO lors de l'inclusion a été IIIB (7%), IIIC (63%) et IV (30%). Les localisations principales des métastases ont été la plèvre (11%) et le foie (5%). Le CA-125 était supérieur à la limite haute de la normale chez 13% des patientes.

Seules 7% des patientes n'ont pas bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de leur maladie. La quasi-totalité des patientes a reçu du carboplatine (>99%) et du paclitaxel (99%) durant leur 1^{ère} ligne de chimiothérapie. Le bévaccizumab a été associé à cette 1^{ère} ligne pour toutes les patientes. Le nombre cycles de platine/taxane reçu a été de 6 cycles (63%), 7 cycles (14%), 8 cycles (11%) ou 9 cycles (8%) dans la majorité des cas.

La réponse à cette 1^{ère} ligne de chimiothérapie + bévaccizumab a été l'absence de signe de la maladie avec résection macroscopique complète lors de la chirurgie initiale (32%), l'absence de signe de la maladie/réponse complète avec résection macroscopique complète lors de la chirurgie d'intervalle (31%), l'absence de signe de la maladie/réponse complète chez les patientes ayant eu une résection incomplète (initiale ou d'intervalle) ou pas de chirurgie (15%), et une réponse partielle (22%).

Le délai entre la dernière dose de chimiothérapie de 1^{ère} ligne et la randomisation a été compris entre 3 et 9 semaines chez 93% des patientes. Les patientes ayant été incluses avant 3 semaines (1%) ou après 9 semaines (6%) l'ont donc été en violation des critères d'inclusion.

Lors de la randomisation, une mutation délétère *BRCA* tumorale avait été mise en évidence chez 30% des patientes.

En post-randomisation, le statut HRD + a été mis en évidence chez 387 patientes (48%). A noter que les échecs de test et les statuts HRD manquants ont concerné 18% des patientes.

Ces caractéristiques étaient similaires entre les deux groupes de randomisation (tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude PAOLA-1

	Population totale			Population HRD +		
	Groupe olaparib + bévacicumab (N=537)	Groupe placebo + bévacicumab (N=269)	Total (N=806)	Groupe olaparib + bévacicumab (N=255)	Groupe placebo + bévacicumab (N=132)	Total (N=387)
Age, ans						
Médiane	61	60	61	58	58	58
Min-max	32-87	26-85	26-87	32-77	35-82	32-82
≥ 65 ans, n (%)	205 (38%)	87 (32%)	292 (36%)	70 (28%)	34 (26%)	104 (27%)
Indice de masse corporelle, n (%)						
Normal (<25)	340 (64%)	180 (67%)	520 (65%)	169 (66%)	86 (66%)	255 (66%)
Surpoids (25-30)	134 (25%)	60 (23%)	194 (24%)	67 (26%)	32 (24%)	99 (26%)
Obésité (>30)	60 (11%)	27 (10%)	87 (11%)	19 (8%)	13 (10%)	32 (8%)
Principaux pays d'inclusion, n (%)						
France	214 (40%)	113 (42%)	327 (41%)	101 (40%)	49 (37%)	150 (39%)
Allemagne	174 (32%)	77 (29%)	251 (31%)	79 (31%)	42 (32%)	121 (31%)
Italie	60 (11%)	25 (9%)	85 (11%)	25 (10%)	10 (8%)	35 (9%)
Espagne	35 (7%)	20 (7%)	55 (7%)	21 (8%)	9 (7%)	30 (8%)
Primitif, n (%)						
Ovaire	456 (85%)	238 (89%)	694 (86%)	217 (85%)	118 (89%)	335 (87%)
Péritoine	42 (8%)	20 (7%)	62 (8%)	14 (6%)	9 (7%)	23 (6%)
Trompe de Fallope	39 (7%)	11 (4%)	50 (6%)	24 (9%)	5 (4%)	29 (8%)
Type histologique, n (%)						
Séreux	519 (97%)	253 (94%)	772 (96%)	242 (95%)	124 (94%)	366 (95%)
Endométrioïde	12 (2%)	8 (3%)	20 (3%)	9 (4%)	4 (3%)	13 (3%)
Autre	6 (1%)	8 (3%)	14 (2%)	4 (1%)	4 (3%)	8 (2%)
Grade histologique, n (%)						
Haut grade	537 (100%)	268 (>99%)	805 (>99%)	255 (100%)	132 (100%)	387 (100%)
Bas grade	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
Score ECOG, n (%)						
0	378 (70%)	189 (70%)	567 (70%)	190 (75%)	100 (76%)	290 (75%)
1	153 (29%)	76 (28%)	229 (28%)	64 (24%)	31 (24%)	92 (24%)
Stade FIGO, n (%)						
IIIB	43 (8%)	17 (6%)	60 (7%)	25 (10%)	9 (7%)	34 (9%)
IIIC	335 (62%)	169 (63%)	504 (63%)	157 (62%)	81 (61%)	238 (62%)
IV	159 (30%)	83 (31%)	242 (30%)	73 (29%)	42 (32%)	115 (30%)
Site de métastase à distance, n (%)						
Plèvre	52 (10%)	38 (14%)	90 (11%)	21 (8%)	19 (14%)	40 (10%)
Foie	32 (6%)	10 (4%)	42 (5%)	17 (7%)	4 (3%)	21 (5%)
Supraclaviculaire	16 (3%)	9 (3%)	25 (3%)	7 (3%)	4 (3%)	11 (3%)
Poumon	13 (2%)	7 (3%)	20 (3%)	9 (4%)	2 (2%)	11 (3%)
Peau	3 (1%)	2 (1%)	5 (1%)	2 (1%)	0	2 (1%)
Autre	76 (14%)	39 (15%)	115 (14%)	38 (15%)	21 (16%)	59 (15%)
CA-125 lors de l'inclusion, n (%)						
≤ limite supérieure de la normale	463 (86%)	234 (87%)	697 (87%)	228 (89%)	118 (89%)	346 (89%)
> limite supérieure de la normale	74 (14%)	34 (13%)	108 (13%)	27 (11%)	14 (11%)	41 (11%)
Chimiothérapie de 1^{ère} ligne, n (%)*						
Carboplatine	536 (>99%)	268 (>99%)	804 (>99%)	255 (100%)	132 (100%)	387 (100%)
Cisplatine	5 (1%)	3 (1%)	8 (1%)	3 (1%)	1 (1%)	4 (1%)
Paclitaxel	533 (99%)	265 (99%)	798 (99%)	254 (>99%)	130 (99%)	384 (99%)
Docetaxel	14 (3%)	8 (3%)	22 (3%)	7 (3%)	4 (3%)	11 (3%)
Nombre de cycle platine/taxane, n (%)						
<6	20 (4%)	11 (4%)	31 (4%)	5 (2%)	5 (4%)	10 (3%)
6	341 (64%)	165 (61%)	506 (63%)	177 (69%)	92 (70%)	269 (70%)
7	73 (14%)	41 (15%)	114 (14%)	28 (11%)	15 (11%)	43 (11%)
8	61 (11%)	27 (10%)	88 (11%)	31 (12%)	12 (9%)	43 (11%)
≥ 9	42 (8%)	25 (9%)	67 (8%)	14 (6%)	8 (6%)	22 (6%)
Prise en charge chirurgicale, n(%)						
Chirurgie initiale	271 (51%)	138 (51%)	409 (51%)	146 (57%)	79 (60%)	225 (58%)
Chirurgie d'intervalle	228 (43%)	110 (41%)	338 (42%)	99 (39%)	45 (34%)	144 (37%)
Absence de chirurgie	38 (7%)	21 (8%)	59 (7%)	10 (4%)	8 (6%)	18 (5%)
Réponse à la 1^{ère} ligne de chimiothérapie, n(%)						
Absence de signe de maladie (résection complète chirurgie initiale)	170 (32%)	86 (32%)	256 (32%)	92 (36%)	48 (36%)	140 (36%)
Absence de signe de maladie/réponse complète (résection complète chirurgie d'intervalle)	166 (31%)	84 (31%)	250 (31%)	74 (29%)	38 (29%)	112 (29%)

Absence de signe de la maladie/réponse complète (résection incomplète ou pas de chirurgie)	82 (15%)	40 (15%)	122 (15%)	40 (16%)	20 (15%)	60 (16%)
Réponse partielle	119 (22%)	59 (22%)	178 (22%)	49 (19%)	26 (20%)	75 (19%)
Délai entre la dernière dose de chimiothérapie et la randomisation, n(%)						
< 3 semaines	5 (1%)	6 (2%)	11 (1%)	3 (1%)	5 (4%)	8 (2%)
3-9 semaines	496 (92%)	255 (95%)	751 (93%)	238 (93%)	125 (95%)	363 (94%)
>9 semaines	36 (7%)	8 (3%)	44 (6%)	14 (6%)	2 (2%)	16 (4%)
Statut BRCA tumoral à l'inclusion, n(%)						
Mutation délétère	161 (30%)	80 (30%)	241 (30%)	150 (59%)	65 (49%)	215 (56%)
Absence de mutation délétère	376 (70%)	189 (70%)	565 (70%)	105 (41%)	67 (51%)	172 (44%)
Statut HRD (déficience en recombinaison homologue), n(%)						
HRD+	255 (48%)	132 (49%)	387 (48%)	255 (100%)	132 (100%)	387 (100%)
HRD -	192 (36%)	85 (32%)	277 (34%)	0	0	0
Echec du test	74 (14%)	44 (16%)	118 (15%)	0	0	0
Manquant	16 (3%)	8 (3%)	24 (3%)	0	0	0

Totaux potentiellement ≠ 100% du fait des arrondis ; *plusieurs réponses possibles par patientes

► Analyses et gel de base de données

Les résultats de 2 gels de données ont été transmis :

- **Gel de données du 22/03/2019** : correspondant à l'analyse principale de la SSP1 + analyse intermédiaire de la SSP2 + analyse exploratoire de la SG
- **Gel de données du 22/03/2020** : correspondant à l'analyse finale de la SSP2 + analyse intermédiaire de la SG

► Critères de jugement principal : survie sans progression 1 (SSP1)

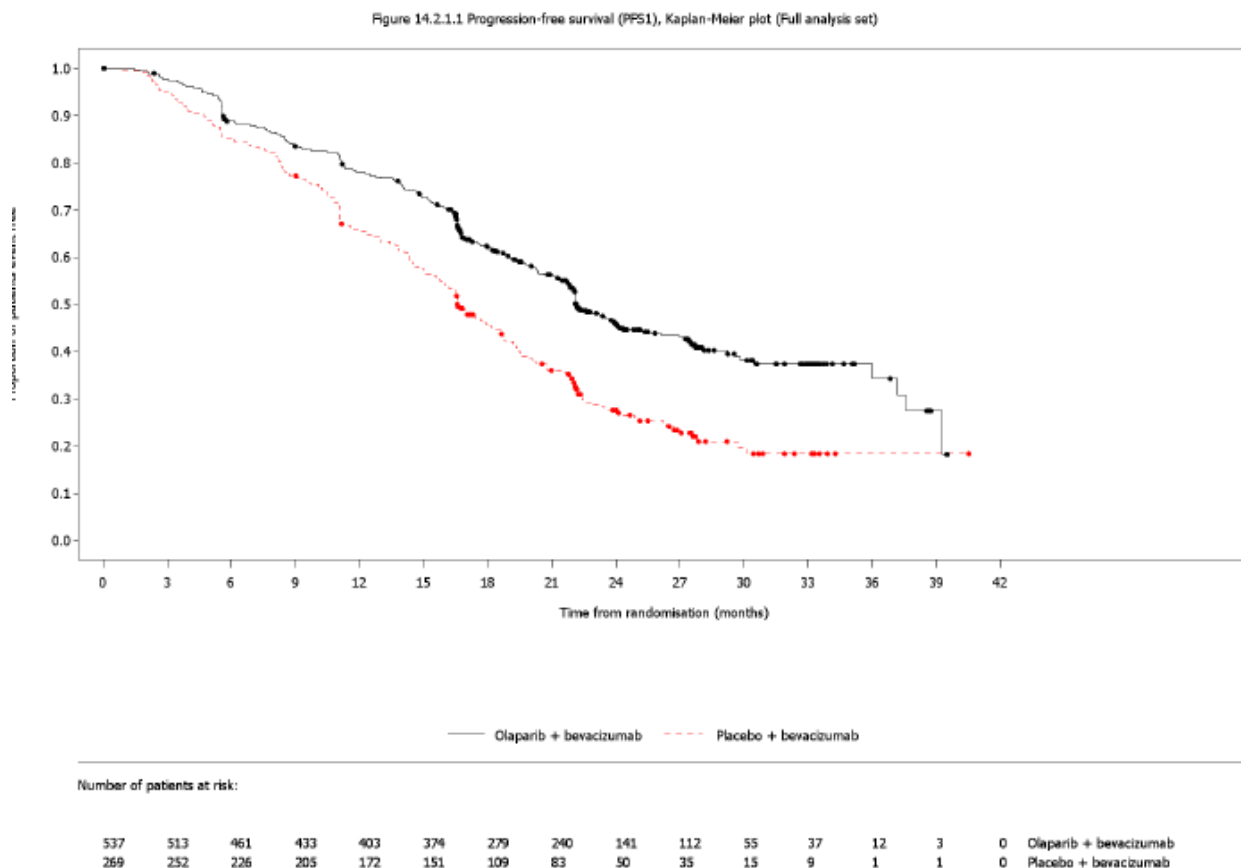
► Population totale ITT (n=806)

Au 22/03/2019, la médiane de suivi a été de 22,7 mois pour les patientes du groupe olaparib + bévacicumab et 24,0 mois pour les patientes du groupe placebo + bévacicumab.

Un total de 474 événements (59%) a été comptabilisé : 280 dans le groupe olaparib + bévacicumab (52%) et 194 (72%) dans le groupe placebo + bévacicumab.

La médiane de survie sans progression 1 a été de 22,1 mois [IC95% : 21,8-24,1] dans le groupe olaparib + bévacicumab versus 16,6 mois [IC95% : 15,4-18,6] dans le groupe placebo + bévacicumab, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,5 mois en faveur du groupe olaparib, $HR_{\text{stratifié}}=0,59$ [IC95% : 0,49-0,72], $p<0,0001$.

Figure 2. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression 1, au 22/03/2019, sur la population totale



Les analyses de sensibilité ont mis en évidence des résultats similaires.

A noter qu'un test d'interaction entre l'effet du traitement et le statut HRD, a été effectué sur les données du 22/03/2019, et a mis en évidence une valeur de $p < 0,0001$.

Le protocole et le plan d'analyse statistique ont prévu, a priori, la réalisation d'analyses purement exploratoires, selon le statut HRD.

► **Sous-groupe HRD + (population de l'AMM, n=387)**

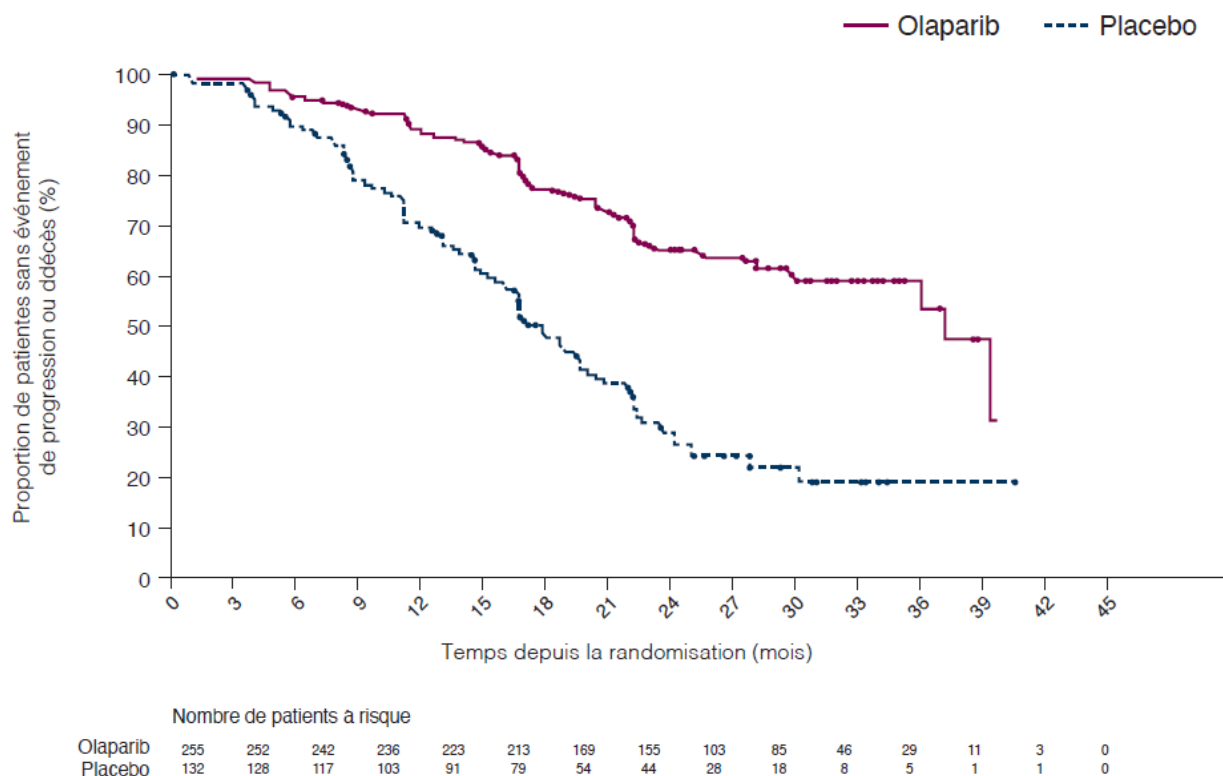
Au 22/03/2019, la médiane de suivi a été de 24,4 mois pour les patientes du sous-groupe olaparib + bévacicumab et 24,4 mois pour les patientes du sous-groupe placebo + bévacicumab.

Au total, 179 événements (46%) sont survenus : 87 dans le groupe olaparib + bévacicumab (34%) et 92 (69%) dans le groupe placebo + bévacicumab.

La médiane de survie sans progression 1 a été de 37,2 mois [IC95% : 36,0 – NE] dans le groupe olaparib + bévacicumab, et de 17,7 mois [IC95% : 15,8-19,9] dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}} = 0,33$ [IC95% : 0,25-0,45].

A noter que cette analyse n'ayant pas été intégrée dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global, la significativité statistique de ce résultat n'est pas démontrée.

Figure 3. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression 1, au 22/03/2019, sur la population HRD +



► **Population HRD - (population exclue de l'AMM, n=277)**

Au total, 211 événements (76%) sont survenus : 145 dans le groupe olaparib + bévacicumab (76%) et 66 (78%) dans le groupe placebo + bévacicumab.

La médiane de survie sans progression 1 a été de 16,6 mois dans le groupe olaparib + bévacicumab, et de 16,2 mois dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=1,00$ [IC95% : 0,75-1,35].

► **Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie sans progression 2 (SSP2)**

► **Population totale ITT (n=806)**

Analyse intermédiaire (gel de données du 22/03/2019)

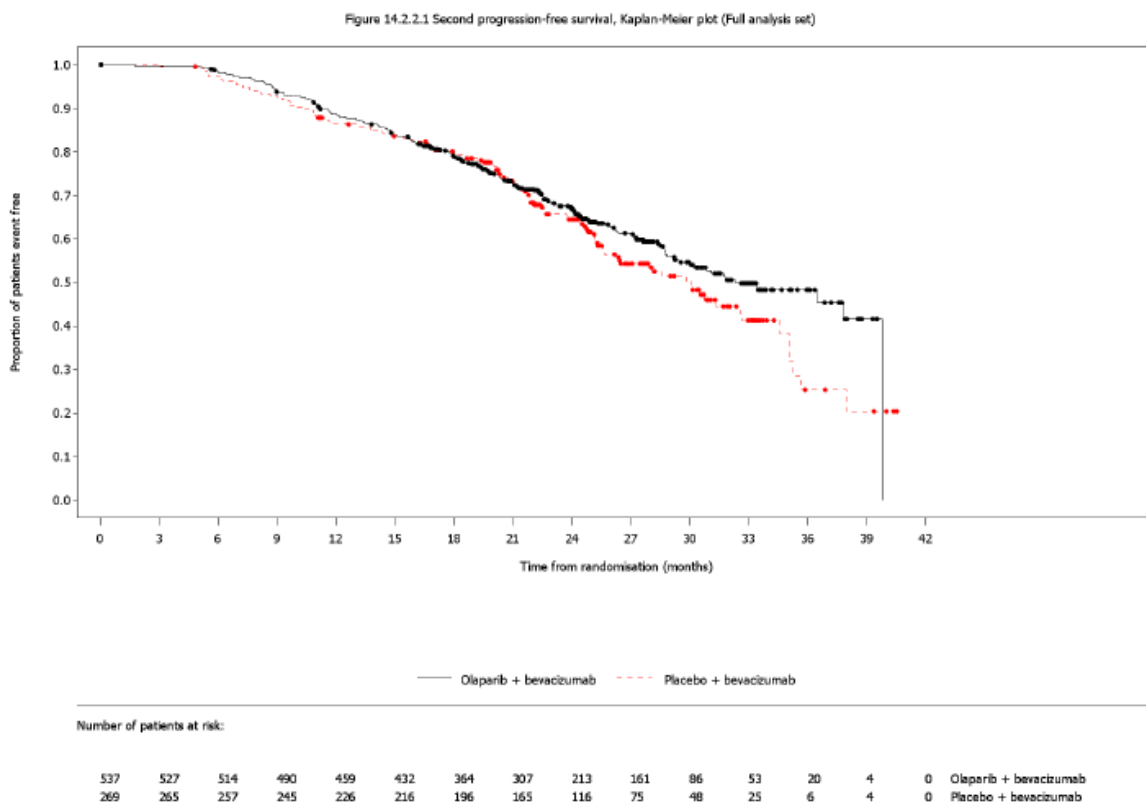
Conformément à la hiérarchisation prédéfinie, la SSP1 étant statistiquement significative, une analyse intermédiaire de la SSP2 a été réalisée.

Au 22/03/2019, la médiane de suivi a été de 24,0 mois pour les patientes du groupe olaparib + bévacicumab et 24,8 mois pour les patientes du groupe placebo + bévacicumab.

Au total, 315 événements (39%) sont survenus : 196 dans le groupe olaparib + bévacicumab (37%) et 119 (44%) dans le groupe placebo + bévacicumab.

La médiane de survie sans progression 2 a été de 32,3 mois [IC95% : 29,2-39,8] dans le groupe olaparib + bévacicumab versus 30,1 mois [IC95% : 25,7-32,6] dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=0,86$ [IC95% : 0,69-1,09], $p=NS$.

Figure 4. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression 2, au 22/03/2019, sur la population totale



Analyse finale (gél de données du 22/03/2020)

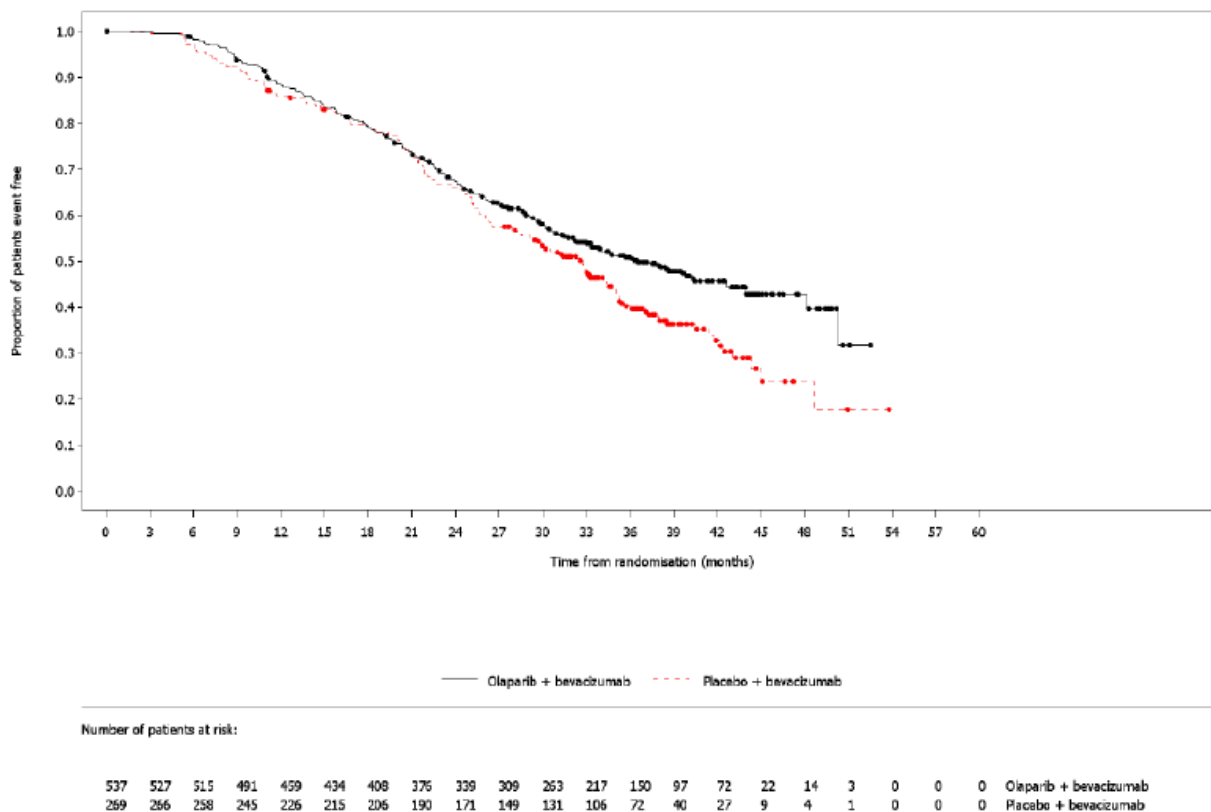
Conformément au plan d'analyse statistique, l'analyse finale de la SSP2 a été réalisée un an après l'analyse intermédiaire.

Au 22/03/2020, la médiane de suivi a été de 35,5 mois pour les patientes du groupe olaparib + bévacizumab et 36,5 mois pour les patientes du groupe placebo + bévacizumab.

Au total, 424 événements (53%) sont survenus : 260 dans le groupe olaparib + bévacizumab (48%) et 164 (61%) dans le groupe placebo + bévacizumab.

La médiane de survie sans progression 2 a été de 36,5 mois [IC95% : 32,2-42,6] dans le groupe olaparib + bévacizumab versus 32,6 mois [IC95% : 28,3-35,1] dans le groupe placebo + bévacizumab, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 3,9 mois en faveur du groupe olaparib, $HR_{\text{stratifié}}=0,78$ [IC95% : 0,64-0,95], $p=0,01$ (inférieure au seuil prédéfini).

Figure 5. Courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression 2, au 22/03/2020, sur la population totale



A noter qu'un test d'interaction entre l'effet du traitement et le statut HRD, a été effectué sur les données du 22/03/2020, et a mis en évidence une valeur de $p=0,006$.

► **Sous-groupe HRD + (population de l'AMM, n=387)**

Compte-tenu du caractère post-hoc de l'analyse de la SSP2 selon le statut HRD, les résultats de cette analyse sont considérés comme exploratoires et sont détaillés en annexe 2.

► **Critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale**

► **Population totale ITT (n=806)**

Analyse (gel de données du 22/03/2019)

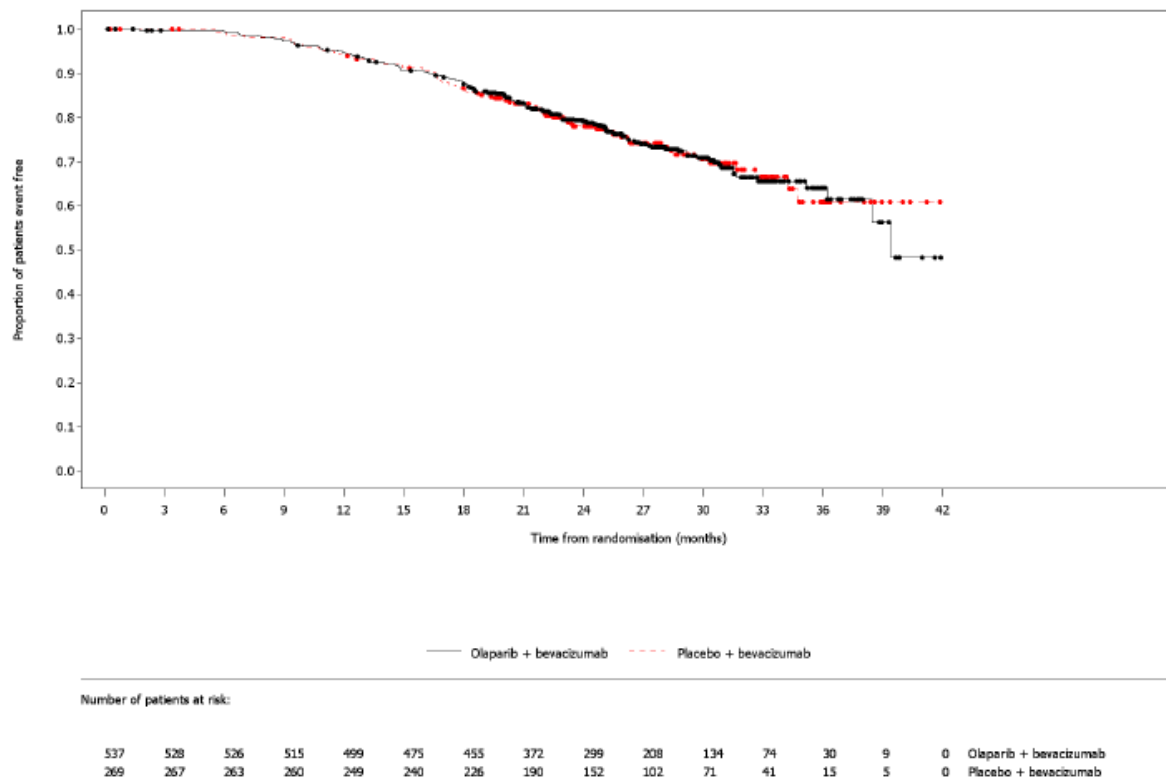
Les résultats de la SSP2 ont été négatifs lors de l'analyse principale de la SSP1. Contrairement à ce qui était prévu dans la procédure de hiérarchisation prédéfinie, une analyse exploratoire de la survie globale a été effectuée lors du gel de données du 22/03/2019.

Au 22/03/2019, la médiane de suivi a été de 25,9 mois pour les patientes du groupe olaparib + bévacicumab et 26,2 mois pour les patientes du groupe placebo + bévacicumab.

Au total, 209 événements (26%) sont survenus : 139 dans le groupe olaparib + bévacicumab (26%) et 70 (26%) dans le groupe placebo + bévacicumab.

La médiane de survie globale a été de 39,4 mois [IC95% : 38,4-NE] dans le groupe olaparib + bévacicumab, et n'a pas été atteinte dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{stratifié}=1,01$ [IC95% : 0,76-1,36], $p=NS$.

Figure 6. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale, au 22/03/2019, sur la population totale



Analyse intermédiaire (gel de données du 22/03/2020)

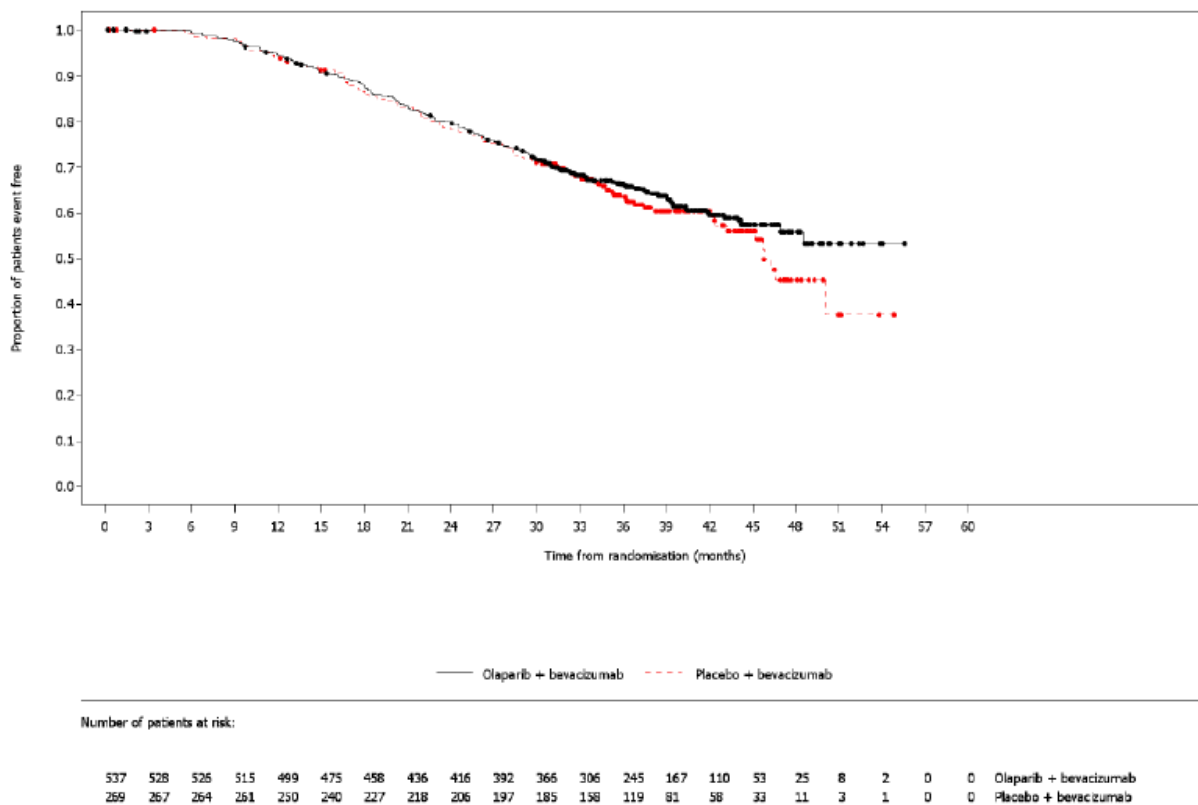
Conformément à la procédure de hiérarchisation prédéfinie, une analyse intermédiaire de la SG a été réalisée lors de l'analyse finale de la SSP2, les résultats de cette dernière étant statistiquement significatifs.

Au 22/03/2020, la médiane de suivi a été de 38,5 mois pour les patientes du groupe olaparib + bévacicumab et de 38,2 mois pour les patientes du groupe placebo + bévacicumab.

Au total, 303 événements (38%) sont survenus : 195 dans le groupe olaparib + bévacicumab (36%) et 108 (40%) dans le groupe placebo + bévacicumab.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les groupes : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe olaparib + bévacicumab, et a été de 45,8 mois [IC95% : 43,2-NE] dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=0,93$ [IC95% : 0,74-1,18], $p=NS$.

Figure 7. Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale, au 22/03/2020, sur la population totale



Analyse finale

Conformément au plan d'analyse statistique, l'analyse finale de la SG sera réalisée dès la survenue d'approximativement 60% des décès ou 3 ans maximum après l'analyse principale de la SSP1 (date estimée : mars 2022).

► Sous-groupe HRD + (population de l'AMM, n=387)

Compte-tenu du caractère post-hoc de l'analyse de la SG selon le statut HRD, lors de cette analyse intermédiaire, ces résultats sont considérés comme exploratoires et sont détaillés en annexe 3.

Le plan d'analyse statistique a prévu, a priori, la réalisation d'analyse en sous-groupe selon le statut HRD uniquement lors de l'analyse finale de la survie globale. **Cependant, comme pour la SSP1, l'analyse finale de la SG, dans le groupe des patientes HRD +, n'ayant pas été intégrée dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global, l'éventuelle significativité statistique de ce résultat ne pourra pas être formellement démontrée.**

Note : à la demande de l'EMA (*European Medicines Agency*), une analyse supplémentaire de la survie globale a été réalisée en septembre 2019. Les résultats survie globale chez les patientes HRD- (HR=1,11 [IC95% : 0,76-1,65]), ainsi que les précédents résultats de PFS1 chez ces mêmes patientes HRD- (HR=1,00 [IC95% : 0,75-1,35]) ont conduit l'EMA à limiter l'AMM aux seules patientes HRD+. Il est à noter qu'il s'agissait d'analyses purement descriptives, exploratoires, sans aucune significativité statistique démontrée.

► Critères de jugement secondaires non-hiérarchisés (population totale)

Compte-tenu de l'absence de méthode adéquate permettant la prise en compte d'analyses multiples sur les critères non-hiérarchisés, ces derniers sont considérés comme exploratoires et sont détaillés en annexe 4.

► Traitements anti-cancéreux ultérieurs reçus (population totale)

Au 22/03/2020, 524 patientes (65%) ont reçu au moins un traitement ultérieur : 324 patientes (60%) dans le groupe olaparib + bévacicumab et 200 patientes (74%) dans le groupe placebo +

bévacizumab. Parmi ces patientes, la plupart n'ont reçu qu'une seule ligne ultérieure (21% dans le groupe olaparib + bévacizumab et 23% dans le groupe placebo + bévacizumab). Les patientes ayant reçu 2 lignes ultérieures ont été 18% dans le groupe olaparib + bévacizumab et 23% dans le groupe placebo + bévacizumab. Les patientes ayant reçu 3 lignes ultérieures ont été 12% dans le groupe olaparib + bévacizumab et 16% dans le groupe placebo + bévacizumab.

Parmi les patientes ayant reçu un traitement ultérieur (n=524), les traitements les plus fréquemment reçus ont été : les chimiothérapies cytotoxiques non sels de platine (97% dans le groupe olaparib + bévacizumab et 98% dans le groupe placebo + bévacizumab), les sels de platine (91% dans le groupe olaparib + bévacizumab et 90% dans le groupe placebo + bévacizumab), les inhibiteurs de PARP (20% dans le groupe olaparib + bévacizumab et 47% dans le groupe placebo + bévacizumab), les anti-angiogéniques (19% dans le groupe olaparib + bévacizumab et 24% dans le groupe placebo + bévacizumab) et les inhibiteurs de checkpoint (11% dans le groupe olaparib + bévacizumab et 13% dans le groupe placebo + bévacizumab).

07.2 Qualité de vie

L'étude de la qualité de vie a été analysée à l'aide des questionnaires spécifiques QLQ-C30 et OV-28 et le questionnaire générique EQ-5D-5L.

Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples n'a été prévue au protocole
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées a priori

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude PAOLA-1

Les données de tolérance concernent l'ensemble des patientes de l'étude (population de tolérance), indépendamment du statut HRD. Il n'a pas été fourni de résultat de tolérance strictement limité à la population de l'AMM (patientes HRD+).

► Population de tolérance et exposition aux traitements

Les données de tolérance présentées sont celles rapportées lors du gel de données du 22/03/2020. La population de tolérance a inclus 802 patientes : 535 dans le groupe olaparib + bévacizumab et 267 dans le groupe placebo + bévacizumab.

La durée médiane d'exposition au traitement à l'étude a été 17,3 mois (0-35,8) dans le groupe olaparib + bévacizumab et de 15,6 mois (0,1-27,6) dans le groupe placebo + bévacizumab.

La durée médiane d'exposition au bévacizumab a été de 11,0 mois (0,7-20,2) dans le groupe olaparib + bévacizumab et de 10,4 mois (0,7-17,1) dans le groupe placebo + bévacizumab. Ces durées de traitement du bévacizumab n'ont pas pris en compte les administrations avant la randomisation, effectuées en association avec la 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine. Certaines patientes ont donc reçu, dans le cadre de cette étude, un traitement d'entretien par bévacizumab d'une durée supérieure à la limite de 15 mois, fixée dans l'AMM.

► Evénements indésirables (EI)

Les évaluations de causalité (EI considérés comme liés au traitement à l'étude : olaparib ou placebo) ont été effectuées par l'investigateur, en aveugle du groupe de traitement.

La proportion d'EI, selon leur type et l'évaluation de la causalité, est détaillée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2. Répartition des EI selon leur type et causalité, dans l'étude PAOLA-1, au 22/03/2020

	EI considérés comme liés au traitement		EI	
	Olaparib N=535	Placebo N=267	Olaparib + bévacicumab N=535	Placebo + bévacicumab N=267
EI, n(%)	471 (88%)	170 (64%)	531 (99%)	256 (96%)
EI de grades ≥ 3 , n(%)	183 (34%)	28 (11%)	311 (58%)	137 (51%)
EI grave, n(%)	68 (13%)	14 (5%)	168 (31%)	84 (32%)
EI avec évolution vers le décès, n(%)	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (2%)
EI nécessitant l'arrêt définitif du traitement à l'étude, n(%)	97 (18%)	6 (2%)	112 (21%)	15 (6%)
EI nécessitant l'arrêt temporaire du traitement à l'étude, n(%)	234 (44%)	24 (9%)	290 (54%)	65 (24%)
EI nécessitant une réduction de dose du traitement à l'étude, n(%)	206 (39%)	18 (7%)	223 (42%)	21 (8%)

Les EI les plus fréquents (>10% dans l'un des deux groupes) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. EI et EI de grades ≥ 3 les plus fréquents, dans l'étude PAOLA-1, au 22/03/2020

	EI		EI de grades ≥ 3	
	Olaparib + bévacicumab (N=535) n(%)	Placebo + bévacicumab (N=267) n(%)	Olaparib + bévacicumab (N=535) n(%)	Placebo + bévacicumab (N=267) n(%)
Nausées	285 (53%)	58 (22%)	13 (2%)	2 (1%)
Fatigue	284 (53%)	86 (32%)	28 (5%)	4 (2%)
Hypertension	244 (46%)	161 (60%)	100 (19%)	82 (31%)
Anémie	219 (41%)	27 (10%)	94 (18%)	1 (<1%)
Lymphopénie	121 (23%)	24 (9%)	37 (7%)	3 (1%)
Vomissement	119 (22%)	29 (11%)	9 (2%)	5 (2%)
Arthralgie	117 (22%)	65 (24%)	3 (1%)	4 (2%)
Douleur abdominale	105 (20%)	53 (20%)	8 (2%)	5 (2%)
Diarrhée	98 (18%)	46 (17%)	12 (2%)	5 (2%)
Leucopénie	87 (16%)	25 (9%)	10 (2%)	2 (1%)
Infection urinaire	79 (15%)	27 (10%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Céphalées	73 (14%)	36 (14%)	2 (<1%)	2 (1%)
Neutropénie	65 (12%)	33 (12%)	22 (4%)	6 (2%)
Constipation	54 (10%)	27 (10%)	0	1 (<1%)
Protéinurie	31 (6%)	40 (15%)	5 (1%)	1 (<1%)

Les EI survenant chez plus de 10% des patientes et rapportés à une fréquence plus élevée ($\geq 5\%$) chez les patientes du groupe olaparib + bévacizumab, par rapport au groupe placebo + bévacizumab, ont été les nausées, la fatigue, l'anémie, la lymphopénie, les vomissements et la leucopénie. La dysgueusie a également été rapportée avec une fréquence plus élevée dans le groupe olaparib + bévacizumab (8% versus 1%).

Les EI survenant chez plus de 10% des patientes et rapportés à une fréquence plus élevée ($\geq 5\%$) chez les patientes du groupe placebo + bévacizumab, par rapport au groupe olaparib + bévacizumab, ont été l'hypertension et la protéinurie.

A noter qu'une thrombopénie a été rapportée chez 33 patientes du groupe olaparib + bévacizumab (6%) et 7 patientes du groupe placebo + bévacizumab (3%). Un événement hémorragique a été rapporté chez 52 patientes (10%) du groupe olaparib + bévacizumab et 28 patientes (11%) du groupe placebo + bévacizumab.

► Événements indésirables d'intérêt particulier : syndrome myélodysplasique/LAM, tumeur maligne primitive et pneumopathie

Syndrome myélodysplasique/LAM

Un syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde a été rapporté chez 4 patientes du groupe olaparib + bévacicumab (1%) et 4 patientes du groupe placebo + bévacicumab (2%).

Parmi les 4 patientes du groupe placebo + bévacicumab:

- 3 ont également reçu un inhibiteur de PARP (niraparib) ou de l'olaparib en traitement ultérieur (dont 2 cas ont été considérés comme non lié au traitement à l'étude par l'investigateur)
- 1 patiente n'a pas reçu d'inhibiteur de PARP ni d'olaparib en traitement ultérieur, et le cas n'a pas été considéré comme lié au traitement à l'étude par l'investigateur

Parmi les 4 patientes du groupe olaparib + bévacicumab :

- aucune patiente n'a reçu d'inhibiteur de PARP ou d'olaparib en traitement ultérieur
- 2 patientes sont décédées de leur LAM
- tous les cas ont été considérés comme possiblement liés au traitement à l'étude selon l'investigateur

Tumeur maligne primitive

Une nouvelle tumeur maligne primitive a été rapportée chez 18 patientes : 13 patientes (2%) dans le groupe olaparib + bévacicumab et 5 patientes (2%) dans le groupe placebo + bévacicumab.

Cet EI a été considéré comme possiblement lié au traitement à l'étude chez 4 patientes du groupe olaparib, et aucune patiente du groupe placebo.

Pneumopathie

Une pneumopathie a été rapportée chez 6 patientes du groupe olaparib + bévacicumab (1%) : 3 cas de pneumopathie interstitielle diffuse, 2 cas de pneumopathie et 1 cas de bronchiolite. Tous les cas ont été considérés comme possiblement liée au traitement à l'étude par l'investigateur

► Décès

Au sein de la population de tolérance, 195 décès sont survenus dans le groupe olaparib + bévacicumab (36%) et 108 dans le groupe placebo + bévacicumab (40%).

La majorité des décès ont été attribués, par l'investigateur, à la progression de la maladie : 33% des patientes du groupe olaparib, et 36% des patientes du groupe placebo.

Les EI évoluant vers le décès ont représenté <1% des décès du groupe olaparib + bévacicumab, et 2% des décès du groupe placebo + bévacicumab.

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

Le résumé des risques du PGR de LYNPARZA (olaparib) (version 18 du 15/01/2019) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
	- Syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde
	- Nouvelles tumeurs malignes primitives
Risques importants potentiels	- Pneumopathies
	- Erreurs médicamenteuses dues à la co-existence des formes gélule et comprimé
	- Effet sur la survie embryofœtale et développement anormal
Informations manquantes	- Exposition/toxicité potentielle à long terme

7.3.3 Données issues des PBRER

Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PBRER couvrant la période du 16/12/2018 au 15/12/2019.

Au cours de cette période :

- aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été répertorié
- le document de sécurité de référence (*Core Data Sheet*) a été mis à jour pour :
 - o ajouter des informations relatives à la pharmacocinétique
 - o mettre à jour la rubrique « effets indésirables » avec les données des études PAOLA-1 et PROFUND (cancer de la prostate)

7.3.4 Données issues du RCP

« Effets indésirables »

Résumé du profil de sécurité

[...]

Lorsque Lynparza est utilisé en association au bévacizumab, le profil de sécurité est généralement conforme à celui observé pour ces médicaments, individuellement.

Des événements indésirables ont entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose d'olaparib chez 57,4 % des patients lorsqu'il était utilisé en association au bévacizumab et l'arrêt définitif du traitement par olaparib/bévacizumab et placebo/bévacizumab chez respectivement 20,4 % et 5,6 % des patients. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose étaient l'anémie (20,6 %) et la nausée (7,5 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (3,6 %), la nausée (3,4 %) et la fatigue/asthénie (1,5 %). »

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, 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 et 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, repose sur les résultats d'une étude (PAOLA-1) de phase III, de supériorité, randomisée, en 2 groupes parallèles, en double aveugle versus bevacizumab en monothérapie.

Au total, 806 patientes ont été randomisées selon un ratio 2:1 : 537 patientes dans le groupe olaparib + bévacizumab et 269 patientes dans le groupe placebo + bévacizumab. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes étaient comparables entre les groupes. L'âge médian était de 61 ans et 41% des patientes ont été incluses en France. Les patientes étaient majoritairement de stade ECOG 0 (70%). Le cancer primitif le plus fréquent était l'ovaire (86%). La majorité des patientes étaient de stade FIGO III (70%). La quasi-totalité des patientes ont bénéficié au préalable d'une prise en charge chirurgicale (93%), et d'une première ligne par carboplatine (>99%) et paclitaxel (99%). Lors de la randomisation, une mutation délétère tumorale *BRCA* avait été mise en évidence chez 30% des patientes.

Le statut HRD a été déterminé en post-randomisation, à l'aide du test myChoice® HRD (Myriad Genetics). Il était considéré comme HRD+ en cas de présence d'une mutation tumorale *BRCA* et/ou un score GIS (*genomic instability score*) ≥ 42 . Au total, 387 patientes (48%) ont été considérées HRD+.

Les patientes ont reçu de l'olaparib 300mg, per os, 2 fois/jour + du bévacizumab, IV, 15 mg/kg toutes les 3 semaines ; ou un placebo, per os, 2 fois/jour + du bévacizumab, IV, 15 mg/kg toutes les 3 semaines. Le traitement a été poursuivi pour une durée maximale de 2 ans ou jusqu'à progression de la maladie.

► Efficacité

L'analyse principale de la survie sans progression 1 (SSP1, critère de jugement principal) a été effectuée sur le gel de données du 22/03/2019. A cette date, la médiane de suivi a été de 22,7 mois

dans le groupe olaparib + bévacicumab et 24,0 mois dans le groupe placebo + bévacicumab. La médiane de SSP1 a été de 22,1 mois [IC95% : 21,8-24,1] dans le groupe olaparib + bévacicumab versus 16,6 mois [IC95% : 15,4-18,6] dans le groupe placebo + bévacicumab, soit une estimation ponctuelle du gain absolu de 5,5 mois en faveur du groupe olaparib + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=0,59$ [IC95% : 0,49-0,72], $p<0,0001$.

Une analyse en sous-groupe, planifiée a priori mais de nature exploratoire, a été réalisée selon le statut HRD. Il existait une interaction entre l'effet du traitement et le statut HRD ($p<0,0001$). Chez les patientes HRD+ ($n=387$), la médiane de SSP1 a été de 37,2 mois [IC95% : 36,0-NE] dans le groupe olaparib + bévacicumab, et de 17,7 mois [IC95% : 15,8-19,9] dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=0,33$ [IC95% : 0,25-0,45]. **Cette analyse n'ayant pas été intégrée dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global, la significativité statistique de ce résultat n'est pas formellement démontrée. Elle a toutefois été retenue par l'EMA qui a limité l'indication de l'olaparib aux patients HRD+.**

Une analyse intermédiaire de la survie sans progression 2 (SSP2, critère secondaire hiérarchisé) a été effectuée sur le gel de données du 22/03/2019. A cette date, la médiane de suivi a été de 24,0 mois dans le groupe olaparib + bévacicumab versus 24,8 mois dans le groupe placebo + bévacicumab. La médiane de SSP2 a été de 32,3 mois dans le groupe olaparib + bévacicumab, et de 30,1 mois dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=0,86$ [IC95% : 0,69-1,09], $p=NS$.

L'analyse finale de la SSP2 a été réalisée sur le gel de données du 22/03/2020. A cette date, la médiane de suivi a été de 35,5 mois pour les patientes du groupe olaparib + bévacicumab et 36,5 mois pour les patientes du groupe placebo + bévacicumab. La médiane de SSP2 a été de 36,5 mois [IC95% : 32,2-42,6] dans le groupe olaparib + bévacicumab versus 32,6 mois [IC95% : 28,3-35,1] dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=0,78$ [IC95% : 0,64-0,95], $p=0,01$ (inférieure au seuil prédéfini).

Une analyse en sous-groupe de la SSP2, selon le statut HRD a été réalisée. Cependant, compte-tenu du caractère post-hoc de cette analyse, les résultats sont considérés comme purement exploratoires.

Une analyse de la survie globale (SG, critère secondaire hiérarchisé) a été effectuée sur le gel de données du 22/03/2019. A cette date, la médiane de suivi a été de 25,9 mois pour les patientes du groupe olaparib + bévacicumab et 26,2 mois pour les patientes du groupe placebo + bévacicumab. La médiane SG a été de 39,4 mois dans le groupe olaparib + bévacicumab, et n'a pas été atteinte dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=1,01$ [IC95% : 0,76-1,36], $p=NS$.

Une analyse intermédiaire de la SG a été effectuée sur le gel de données du 22/03/2020. A cette date, la médiane de suivi a été de 38,5 mois pour les patientes du groupe olaparib + bévacicumab et 38,2 mois pour les patientes du groupe placebo + bévacicumab. Il n'existait pas de différence de survie globale entre les deux groupes : la médiane n'a pas été atteinte dans le groupe olaparib + bévacicumab, et a été de 45,8 mois dans le groupe placebo + bévacicumab, $HR_{\text{stratifié}}=0,93$ [IC95% : 0,74-1,18], $p=NS$.

L'analyse finale de la SG sera réalisée dès la survenue d'approximativement 60% des décès ou 3 ans maximum après l'analyse de la SSP1 (date estimée : mars 2022).

La seule analyse en sous-groupe de la SG, planifiée a priori, est l'analyse finale (non encore réalisée). L'analyse en sous-groupe, réalisée lors de l'analyse intermédiaire étant post-hoc, les résultats sont considérés comme purement exploratoires. **Cependant, comme pour la SSP1, l'analyse finale de la SG dans le groupe des patientes HRD +, n'ayant pas été intégrée dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global, l'éventuelle significativité statistique de ce résultat ne pourra pas être formellement démontrée.**

La qualité de vie a été analysée à l'aide des questionnaires spécifiques QLQ-C30 et OV-28 et le questionnaire générique EQ-5D-5L. Cependant, compte-tenu de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples et de l'absence d'objectif pré-spécifié pour la pertinence clinique des résultats, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

► Tolérance

L'incidence des arrêts de traitement pour EI a concerné 21% des patients du groupe olaparib + bevacizumab et 6% des patients du groupe placebo + bevacizumab.

Les EI survenant chez plus de 10% des patientes et rapportés à une fréquence plus élevée ($\geq 5\%$) chez les patientes du groupe olaparib + bévacicumab, par rapport au groupe placebo + bévacicumab, ont été les nausées (53% versus 22%), la fatigue (53% versus 32%), l'anémie (41% versus 10%), la lymphopénie (23% versus 9%), les vomissements (22% versus 11%) et la leucopénie (16% versus 9%). La dysgueusie a également été rapportée avec une fréquence plus élevée dans le groupe olaparib + bévacicumab (8% versus 1%).

Les EI survenant chez plus de 10% des patientes et rapportés à une fréquence plus élevée ($\geq 5\%$) chez les patientes du groupe placebo + bévacicumab, par rapport au groupe olaparib + bévacicumab, ont été l'hypertension (46% versus 60%) et la protéinurie (6% versus 15%).

Un syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde, considéré comme lié au traitement à l'étude, a été rapporté chez 4 patientes du groupe olaparib + bévacicumab (1%) et 1 patiente du groupe placebo + bévacicumab (<1%, cette patiente ayant par ailleurs reçu un inhibiteur de PARP ultérieur).

Une nouvelle tumeur maligne primitive, considérée comme liée au traitement à l'étude, a été rapportée chez 4 patientes (1%) du groupe olaparib + bévacicumab et aucune patiente du groupe placebo + bévacicumab.

Une pneumopathie a été rapportée chez 6 patientes du groupe olaparib + bévacicumab (1%) : 3 cas de pneumopathie interstitielle diffuse, 2 cas de pneumopathie et 1 cas de bronchiolite. Tous les cas ont été considérés comme possiblement liés au traitement à l'étude par l'investigateur.

Les EI considérés comme liés au traitement, avec évolution vers le décès, ont été rapportés chez 1 patiente du groupe olaparib + bévacicumab (<1%) et 1 patiente du groupe placebo + bévacicumab (<1%).

A noter que ces données de tolérance concernent l'ensemble des patientes de l'étude (population de tolérance), indépendamment du statut HRD. Il n'a pas été fourni de résultat de tolérance strictement limité à la population de l'AMM (patientes HRD+).

Discussion

L'étude PAOLA-1 a inclus 806 patientes, pour lesquelles le statut HRD a été déterminé en post-randomisation : 387 patientes HRD+ (48%), 277 patientes HRD- (34%), 118 patientes ayant un échec du test (15%) et 24 patientes ayant une donnée manquante (3%).

Sur la population totale, il a été mis en évidence une supériorité du traitement d'entretien par LYNPARZA (olaparib) + bévacicumab, par rapport au placebo + bévacicumab, en termes de survie sans progression (SSP1), et de survie jusqu'à la seconde progression (SSP2). Aucune différence n'a été mise en évidence sur la survie globale (SG) lors de l'analyse intermédiaire (analyse finale non encore effectuée, prévue pour mars 2022).

Les résultats d'efficacité, chez les patientes HRD+ (population de l'AMM) sont issus d'analyses en sous-groupe, purement exploratoires. Elles n'ont pas été intégrées dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global. **L'éventuelle significativité statistique des résultats dans cette population ne peut donc pas être formellement démontrée.**

Seules les données de tolérance sur l'ensemble de la population de tolérance ont été fournies. Il n'est donc pas possible d'évaluer la sécurité d'utilisation chez les seules patientes HRD+ (population de l'AMM).

Au total, compte-tenu :

- des données cliniques, issues d'une analyse en sous-groupe planifiée a priori, mais exploratoires, suggérant un bénéfice de l'olaparib, en association au bévacicumab, chez les patientes HRD+, sur la survie sans progression 1 avec une médiane de 37 mois dans le groupe olaparib + bévacicumab et de 18 mois dans le groupe placebo + bévacicumab, dont la significativité statistique n'a pas été formellement démontrée ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de survie globale, et dont les résultats finaux, prévus en mars 2022, ne permettront pas de démontrer une éventuelle significativité statistique dans le sous-groupe des patientes HRD+ (population de l'AMM) ;
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, en absence de méthode visant à contrôler les analyses multiples ;

- du profil de tolérance de l'olaparib, en association au bévacizumab, uniquement présenté pour l'ensemble des patientes (indépendamment du statut HRD), avec notamment :
 - o une fréquence plus importante d'EI considérés comme liés au traitement de grades ≥ 3 (34% versus 11%), d'EIG (13% versus 5%) et d'arrêt de traitement suite à un EI (18% versus 2%),
 - o la survenue de syndrome myélodysplasique/LAM (1%) et de nouvelles tumeurs malignes (1%) ;
- de la transposabilité incertaine des résultats aux patientes ayant des antécédents cardiovasculaires, car n'ayant pas été incluses dans l'étude ;
- de l'incertitude liée au schéma de l'étude PAOLA-1 n'ayant pas permis d'évaluer l'efficacité et la toxicité de l'olaparib en monothérapie, du fait de l'absence d'un groupe expérimental correspondant ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, sur la morbidité. L'impact sur la survie globale ou sur la qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré. En conséquence, LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans le cancer de l'ovaire

Le laboratoire n'a pas mentionné dans son dossier d'étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

7.5.2 Dans d'autres indications

Selon les données transmises par le laboratoire, LYNPARZA (olaparib) est actuellement développé dans plusieurs cancers à tumeurs solides tels que le cancer du sein, du pancréas et de la prostate :

- Cancer du sein en traitement adjuvant : OlympiA (NCT02032823) : étude de phase III chez des patients atteints d'un cancer du sein à un stade précoce qui évalue l'efficacité et la sécurité d'olaparib (formulation comprimés) comme traitement adjuvant après la chirurgie et la chimiothérapie chez les patients porteurs d'une mutation germinale du gène *BRCA1* ou *BRCA2*
- Cancer de la prostate : PROFOUND (NCT02987543) : Etude de phase III qui évalue l'efficacité et la tolérance d'olaparib versus enzalutamide ou acétate d'abiratéronne chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration qui a progressé sous hormonothérapie de nouvelle génération et qui présente une mutation des gènes de recombinaison homologue
- Cancer de la prostate : PROpel (NCT03732820) : étude de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance d'olaparib par rapport au placebo lorsqu'il est administré en plus de l'abiratéronne à des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure ou de nouveaux agents hormonaux (NHA) au stade mCRPC

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge initiale du cancer de l'ovaire au stade avancé (FIGO III ou IV) repose sur une résection chirurgicale maximale, suivie d'une chimiothérapie IV associant platine et taxane : généralement carboplatine + paclitaxel, toutes les 3 semaines (J1 J21), durant 6 cycles.

Le bévacizumab peut être utilisé en association à cette première ligne de chimiothérapie, indépendamment du statut de déficience en recombinaison homologe (HRD).

Le bévacizumab peut être poursuivi et utilisé en monothérapie en traitement d'entretien, durant 15 mois maximum. Son utilisation est indépendante du statut HRD, et ne concerne que les patientes l'ayant reçu en association avec la chimiothérapie de 1^{ère} ligne (le bévacizumab pouvant être introduit lors du 1^{er} ou 2^{ème} cycle).

En cas de mutation *BRCA 1/2* (déficience en recombinaison homologe), l'olaparib en monothérapie est un traitement d'entretien avec une AMM dans cette indication. Indépendamment du statut HRD, le niraparib en monothérapie est un traitement d'entretien avec une AMM dans cette indication.

Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique :

LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, 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 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 homologe, défini par une mutation des gènes *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique.

Faute de données comparatives, sa place par rapport au niraparib ou à l'olaparib en monothérapie ne peut être précisée chez les patientes ayant une déficience en recombinaison homologue.

La Commission souligne également l'absence de données d'efficacité et de tolérance de l'association olaparib + bévacizumab, chez les patientes ayant un antécédent cardiovasculaire.

Par ailleurs, compte tenu du risque important potentiel de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique, la Commission recommande l'exploration attentive notamment de toute cytopénie survenant lors d'un traitement par olaparib + bévacizumab.

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

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif est un cancer qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, est un médicament à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, 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 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, défini par une mutation des gènes *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié considérant les données disponibles (amélioration de la survie sans progression, absence d'impact sur la survie globale et la qualité de vie et prenant en compte le profil de tolérance).
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, est important dans la nouvelle indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la nouvelle indication et aux posologies de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **des résultats, issus d'une analyse en sous-groupe prévue a priori, mais non intégrée dans les méthodes de prise en compte de l'inflation du risque α global, suggérant la supériorité de l'association olaparib + bévacizumab, par rapport au bévacizumab en monothérapie, en termes de survie sans progression (HR=0,33 [IC95% : 0,25-0,45]), avec des médianes respectives de 37,2 mois et 17,7 mois, dans une étude de phase III, randomisée, en double-aveugle ;**

et malgré :

- un surcroît de toxicité avec la survenue d'événements indésirables de grades ≥ 3 chez plus d'une patiente sur deux (58,1%, dont 34% liés au traitement), un arrêt définitif du traitement pour événement indésirable chez 20,9% des patientes (dont 18% liés au traitement) et en particulier la survenue de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique (identifiés comme risques importants potentiels dans le PGR) ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;

la Commission de la Transparence considère que LYNPARZA (olaparib) en association au bévacizumab apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au bévacizumab en monothérapie.

09.3 Population cible

La population cible de LYNPARZA (olaparib), en association au bévacizumab, correspond aux 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 et 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.

L'incidence annuelle du cancer de l'ovaire a été estimée à 5 193 nouveaux cas en 2018¹⁶. L'analyse des données de la cohorte française ESME – Ovaires¹⁷ 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).
- Environ 50% des patientes atteintes d'un cancer sévère de haut-grade sont HRD+, soit 1 952 patientes¹⁸.
- La quasi-totalité (98%) de ces patientes reçoit une chimiothérapie à base de platine en première ligne, soit 1 913 patientes
- Le bévacizumab étant indiqué en association au carboplatine et au paclitaxel, en 1^{ère} ligne des stades FIGO IIIB, IIIC et IV, l'ensemble des 1 913 patientes pourraient théoriquement y être éligibles.
- La proportion de patientes ayant une contre-indication à l'utilisation du bévacizumab a été estimée (avis d'experts) à 10%. Ainsi, au maximum 1 721 patientes pourraient recevoir du bévacizumab en association à leur 1^{ère} ligne.
- Le taux de réponse (complète ou partielle) à une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de platine a été estimée à 70%¹⁷, soit 1 205 patientes.

La population cible est estimée au maximum à 1 205 patientes par an.

¹⁶ INCa – Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 : ovaire. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-France-metropolitaine/Tumeurs-solides> (consulté le 08 janvier 2021)

¹⁷ ZEJULA – Avis de la CT du 03/03/2021. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf (consulté le 17/03/2021)

¹⁸ Disease working group and tissue source sites et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 34/37
Avis version définitive

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Recommandations particulières

L'utilisation de LYNPARZA (olaparib) dans cette nouvelle indication est limitée aux patientes HRD+ conformément à son libellé d'AMM. Selon les informations disponibles, à l'heure actuelle, le test HRD est pris en charge par le laboratoire. Toutefois, la fin de cette prise en charge serait prévue fin 2021. Dans ce contexte, la Commission alerte sur l'importance d'une évaluation en vue de la prise en charge par la solidarité nationale du test HRD, afin de garantir son accessibilité sur le territoire national à toutes les patientes relevant de l'indication de LYNPARZA (olaparib).

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 décembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 21 avril 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Association IMAGYN (Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	LYNPARZA 100 mg, comprimés pelliculés Boîte de 112 comprimés (2x56) (CIP : 34009 301 441 9 0) LYNPARZA 150 mg, comprimés pelliculés Boîte de 112 comprimés (2x56) (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 d'octroi) : 8 mai 2018 EI traitement d'entretien du cancer de l'ovaire : 3 novembre 2020 (objet du présent avis) EI cancer de la prostate : 3 novembre 2020 (en cours d'évaluation par la commission) Plan de Gestion des Risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU de cohorte : 16/10/2020 (octroi) 3 novembre 2020 (début) Médicament à prescription hospitalière Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	L01XX46

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

Annexe 1. Stade FIGO 2018 (issu de Berek JS et al., Int J Gynecol Obstet 2018)

Stage I: Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)	T1-N0-M0
IA: Tumor limited to 1 ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1a-N0-M0
IB: Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1b-N0-M0
IC: Tumor limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:	
IC1: Surgical spill	T1c1-N0-M0
IC2: Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface	T1c2-N0-M0
IC3: Malignant cells in the ascites or peritoneal washings	T1c3-N0-M0
Stage II: Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or peritoneal cancer	T2-N0-M0
IIA: Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries	T2a-N0-M0
IIB: Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	T2b-N0-M0
Stage III: Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes, or peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T1/T2-N1-M0
IIIA1: Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):	
IIIA1(i) Metastasis up to 10 mm in greatest dimension	
IIIA1(ii) Metastasis more than 10 mm in greatest dimension	
IIIA2: Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes	T3a2-N0/N1-M0
IIIB: Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes	T3b-N0/N1-M0
IIIC: Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)	T3c-N0/N1-M0
Stage IV: Distant metastasis excluding peritoneal metastases	
Stage IVA: Pleural effusion with positive cytology	
Stage IVB: Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)	
	Any T, any N, M1

Annexe 2. Analyses post-hoc de la PFS2 selon le statut HRD, au 22/03/2020

	Groupe olaparib + bévacicumab	Groupe placebo + bévacicumab
Population totale (n=806)		
Médiane, mois	36,5	32,6
HR [IC95%]	0,78 [0,64-0,95]	
Population HRD + (n=387)		
Médiane, mois	50,3	35,4
HR [IC95%]	0,56 [0,41-0,77]	
Population HRD – (n=277)		
Médiane, mois	24,4	26,4
HR [IC95%]	1,04 [0,77-1,42]	
Population HRD inconnu (n=142)		
Médiane, mois	34,0	30,1
HR [IC95%]	0,85 [0,55-1,33]	

Annexe 3. Analyses post-hoc de la SG selon le statut HRD, au 22/03/2020

	Groupe olaparib + bévacicumab	Groupe placebo + bévacicumab
Population totale (n=806)		
Médiane, mois	NE	45,8
HR [IC95%]	0,93 [0,74-1,18]	
Population HRD + (n=387)		
Médiane, mois	NE	NE
HR [IC95%]	0,70 [0,47-1,04]	
Population HRD – (n=277)		
Médiane, mois	37,8	42,1
HR [IC95%]	1,06 [0,75-1,53]	
Population HRD inconnu (n=142)		
Médiane, mois	46,9	50,1
HR [IC95%]	1,07 [0,64-1,83]	

Annexe 4. Résultats des principaux critères secondaires non-hiérarchisés, au 22/03/2020

	Groupe olaparib + bévacicumab N=537	Groupe placebo + bévacicumab N=269
Délai jusqu'au premier traitement ultérieur ou le décès (TFST)		
Médiane [IC95%], mois	24,8 [23,4-27,9]	18,3 [17,1-20,1]
HR [IC95%]	0,63 [0,53-0,75]	
Délai jusqu'au second traitement ultérieur ou le décès (TSST)		
Médiane [IC95%], mois	38,2 [34,0-44,3]	31,5 [27,8-35,3]
HR [IC95%]	0,78 [0,64-0,95]	