

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

olaparib

**LYNPARZA 100 mg et  
150 mg,**

comprimé pelliculé

Réévaluation à la demande du laboratoire

Adopté par la Commission de la transparence le 17 janvier 2024

- Cancer de l'ovaire
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au maintien du remboursement « 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 »**

**Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique**

LYNPARZA (olaparib) en monothérapie est une option de traitement d'entretien de 1<sup>ère</sup> ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

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

Chez les patientes ayant une mutation BRCA 1/2 et/ou une instabilité génomique (HRD+), la Commission considère qu'il n'existe actuellement aucune donnée de qualité méthodologique robuste permettant de hiérarchiser les options de 1<sup>ère</sup> ligne que sont :

- La chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne suivie par un traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie (mutation BRCA 1/2) ;
- La chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne associée au bévacizumab suivie par un traitement d'entretien associant l'olaparib au bévacizumab (mutation BRCA 1/2 et/ou instabilité génomique) ;
- La chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne suivie par un traitement d'entretien par le niraparib en monothérapie.

<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p><b>Un progrès thérapeutique dans la stratégie thérapeutique.</b></p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la démonstration de la supériorité de l'olaparib en monothérapie par rapport au placebo, dans une étude de phase 3 randomisée en double-aveugle, en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur : HR=0,30 [IC95% : 0,23-0,41], avec une médiane de survie sans progression non atteinte dans le groupe olaparib et de 13,8 mois dans le groupe placebo,</li> <li>– de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale, malgré les nouvelles données déposées,</li> <li>– de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,</li> <li>– du profil de tolérance de l'olaparib, avec notamment la survenue de syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes,</li> </ul> <p>la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) en monothérapie apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible est estimée entre 350 et 580 patientes.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>8</b>
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/12/2019)	8
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	9
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la Commission (avis du 11/12/2019)	11
3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation	11
3.4 Données d'utilisation	12
3.5 Modification du parcours de soins	12
3.6 Programme d'études	13
<b>4. Discussion</b>	<b>13</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>14</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	14
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	14
5.3 Service Médical Rendu	14
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	15
5.5 Population cible	15
5.6 Demande de données	16
5.7 Autres recommandations de la Commission	16

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)   
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle  
Haute Autorité de santé – Service communication et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – Janvier 2024

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Réévaluation à la demande du laboratoire</b>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	olaparib (code ATC : L01XK01) <b>LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé</b> – 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 441 9 0) <b>LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé</b> – 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 442 1 3)
<b>Liste concernée</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	ASTRAZENECA
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM :</b> « 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 »
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	AMM initiale (procédure centralisée) : 16 décembre 2014 Extension de gamme (enregistrement de la forme comprimés) : 8 mai 2018 Dans la présente indication, extension d'indication obtenue le : 12 juin 2019
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> – Liste I – ATU de cohorte par extension d'indication (11 mars 2019 – 8 juillet 2019) – Médicament à prescription hospitalière – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en oncologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un inhibiteur de PARP.
<b>Information au niveau international</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Le libellé de l'AMM aux Etats-Unis est : « <i>for the maintenance treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic BRCA-mutated advanced epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in complete or partial response to first-line platinum-based chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for Lynparza</i> » – Prise en charge au niveau européen dans le périmètre de l'AMM : Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne et Italie

<b>Autres indications de l'AMM</b>	LYNPARZA (olaparib) est également indiqué « 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 BRCA1/2et/ou une instabilité génomique ».
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	Lors de son avis initial, la CT avait octroyé un SMR important et une ASMR IV (mineure) dans la stratégie thérapeutique (avis du 11 décembre 2019).
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 6 décembre 2023</li> <li>• Date d'audition du laboratoire : 17 janvier 2024</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) : Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques - IMAGYN</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie

Lorsqu'un cancer apparaît sur l'un des deux ovaires et touche les cellules de la couche externe de l'ovaire (épithélium), on parle de cancer épithélial. Au fur et à mesure que les cellules cancéreuses se multiplient, la tumeur grossit et peut rompre la capsule qui entoure l'ovaire. Des cellules cancéreuses peuvent alors s'échapper dans le bassin et envahir les organes voisins, notamment les trompes de Fallope, l'utérus, la vessie, le rectum, l'autre ovaire. On parle d'extension pelvienne ou locorégionale. Les cellules cancéreuses peuvent ensuite s'étendre au-delà du bassin et atteindre le péritoine ou les ganglions lymphatiques situés dans l'abdomen.

Enfin, si aucun traitement n'est entrepris, le cancer risque de se propager à des organes éloignés comme le foie ou les poumons, en empruntant les vaisseaux sanguins et lymphatiques. On parle alors de métastases<sup>1</sup>.

#### Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Initialement, le cancer de l'ovaire provoque en général peu de symptômes. Il est par conséquent souvent diagnostiqué à un stade avancé. Certains symptômes non spécifiques peuvent être rencontrés : masse ovarienne lors du suivi gynécologique ou examen d'imagerie, douleurs abdominales ou pelviennes, ascite, troubles urinaires ou du transit, etc<sup>1</sup>.

#### Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas par an de cancers de l'ovaire est estimé à 5 348 en 2023 en France<sup>1</sup>. La majorité des patientes (75%) sont diagnostiquées à un stade avancé, du fait de l'absence de symptômes ou de symptômes non spécifiques aux stades précoces.

<sup>1</sup> INCa – Cancer de l'ovaire : les points clés. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-points-cles>

Les cancers de l’ovaire ont un mauvais pronostic avec une survie nette standardisée à 5 ans de 43%. Ils sont responsables de 3 500 décès par an<sup>2</sup>.

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

## 2.2 Prise en charge actuelle

Chez les patientes éligibles, la prise en charge initiale du cancer de l’ovaire aux stades avancés (FIGO III ou IV) repose sur une résection chirurgicale maximale, suivie d’une chimiothérapie associant platine et taxane : généralement carboplatine + paclitaxel durant 6 cycles<sup>3</sup>.

Cette chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> 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<sup>ère</sup> ligne, le bévacizumab peut être utilisé en traitement d’entretien pendant 15 mois maximum.

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%<sup>4</sup>. Ainsi, pour prolonger la réponse, en cas de réponse complète ou partielle à une 1<sup>ère</sup> 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) en monothérapie est un traitement d’entretien avec une AMM dans cette population. Cependant, les patientes ayant été traitées par bévacizumab, en association à la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> 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 monothérapie en traitement d’entretien, chez les patientes traitées par une première ligne de chimiothérapie associée au bévacizumab<sup>5</sup>. Il s’agit de l’indication objet de la présente réévaluation.
- **Chez les patientes ayant une déficience en recombinaison homologue (HRD), définie par une mutation BRCA 1/2 et/ou une instabilité génomique :** LYNPARZA (olaparib) en association au bévacizumab est indiqué chez les patientes traitées par une première ligne de chimiothérapie associée au bévacizumab. La Commission de la Transparence a rappelé que 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<sup>6</sup>.
- **Quel que soit le statut HRD (dont les mutations BRCA 1/2) :**
  - le bévacizumab est recommandé en traitement d’entretien pour une poursuite de traitement chez les patientes de mauvais pronostic, indépendamment du statut HRD, et ayant été traitées d’emblée par l’association bévacizumab et chimiothérapie standard. Il n’est pas indiqué

<sup>2</sup> INCa – Panorama des cancers en France, édition 2023. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023>

<sup>3</sup> Gonzalez-Martin A et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023.

<sup>4</sup> LYNPARZA – Avis de la CT du 21/04/2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027\\_LYNPARZA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19027.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf)

<sup>5</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf)

<sup>6</sup> LYNPARZA – Avis de la CT du 21/04/2021. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027\\_LYNPARZA\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT19027.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf)

en entretien chez les patientes n'ayant pas reçu de bévacicumab en association avec leur 1ère ligne de chimiothérapie<sup>7</sup>

- le niraparib est un traitement d'entretien chez les patientes de stade avancé (FIGO III ou IV), indépendamment du statut HRD<sup>8</sup>

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
<b>Quel que soit le statut HRD (dont les mutations BRCA 1/2)</b>				
<b>AVASTIN</b> (bévacizumab) Roche et biosimilaires : Amgen, Biosimilar, Celltrion, Mabxience, Pfizer, Samsung, Stada	Bévacicumab, 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.	26/06/2016 (Rééval.)	Important	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.
<b>ZEJULA</b> (niraparib) GlaxoSmithKline	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.	03/03/2021 (inscription)	Important	ZEJULA (niraparib) apporte comme LYNPARZA (olaparib) une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
<b>Statut HRD + (dont les mutations BRCA 1/2)</b>				
<b>LYNPARZA</b> (olaparib) AstraZeneca	En association au bévacicumab 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 bévacicumab 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.	21/04/2021 (inscription)	Important	LYNPARZA (olaparib) en association au bévacicumab apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au bévacicumab en monothérapie.

A noter que les développements de ZEJULA (niraparib), de LYNPARZA (olaparib) en monothérapie et de LYNPARZA (olaparib) en association au bévacicumab, étaient concomitants

<sup>7</sup> AVASTIN – Avis de la CT du 29/06/2016. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15037\\_AVASTIN\\_ovaire\\_PIC\\_REEV\\_AvisPostAud\\_CT15037.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15037_AVASTIN_ovaire_PIC_REEV_AvisPostAud_CT15037.pdf)

<sup>8</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf)

## → Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

### 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'examen initial de LYNPARZA (olaparib) en monothérapie reposait principalement sur les données d'une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, en double aveugle, en 2 groupes parallèles ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'olaparib versus placebo (SOLO-1). Les principaux résultats de cette étude, déjà examinés dans l'avis du 11/12/2019,<sup>9</sup> seront rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont des données exploratoires de suivi de l'étude SOLO-1, d'une étude de cohorte rétrospective européenne (OVAL-1) et le rapport final de l'ATU de cohorte.

### 3.2 Synthèse des données d'efficacité

#### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 11/12/2019)

*Rappel sur la méthodologie de l'étude SOLO-1*

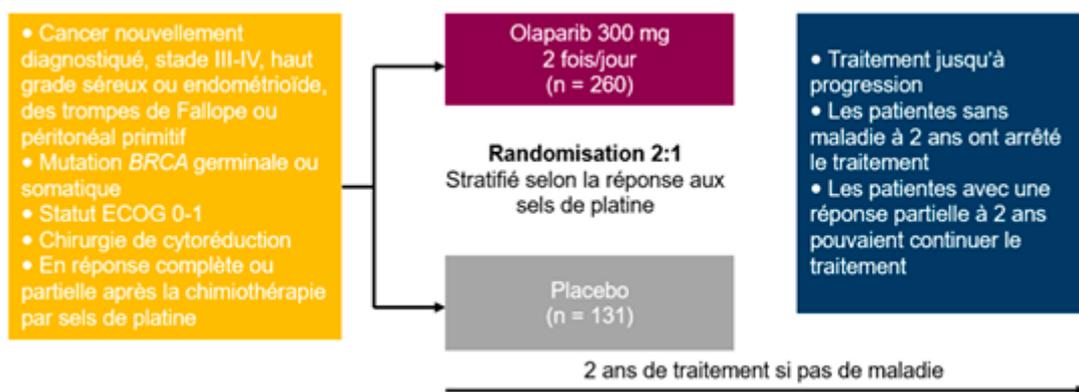
L'étude SOLO-1 était une étude de phase 3 randomisée (2:1), contrôlée versus placebo, en double aveugle, en 2 groupes parallèles, stratifiée sur le type de réponse à chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de l'olaparib en monothérapie en traitement d'entretien, par rapport au placebo, sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, chez des patientes adultes atteintes d'un cancer nouvellement diagnostiqué épithélial de haut grade de l'ovaire avec une mutation des gènes BRCA1/2 ayant répondu (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine en 1<sup>ère</sup> ligne.

Le schéma de l'étude est rappelé ci-dessous :

---

<sup>9</sup> 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](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf)



Les patients recevaient soit l'olaparib 300 mg x 2/j, soit du placebo x 2/j.

Les critères de jugement suivants ont été analysés en prenant en compte la multiplicité des analyses, par une procédure hiérarchique définie a priori : 1) survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 (critère de jugement principal) ; 2) survie sans progression 2, évaluée par l'investigateur, et 3) survie globale.

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été planifiée a priori et devait être réalisée lors de l'analyse (unique) de la survie sans progression (critère de jugement principal). Le seuil statistique a été choisi selon la méthode de Haybittle ( $p < 0,0001$ ).

#### *Rappels des principaux résultats de l'étude (avis du 11/12/2019)*

« A la date de l'analyse principale (17 mai 2018), après un suivi médian de 40,7 mois dans le groupe olaparib versus 41,2 mois dans le groupe placebo, la supériorité de l'olaparib par rapport au placebo a été démontrée sur la survie sans progression évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1 (critère de jugement principal). La médiane de survie sans progression (SSP) a été de 13,8 mois dans le groupe placebo et n'a pas été atteinte dans le groupe olaparib (50,6 % de maturité), HR = 0,30 ; IC95% [0,23 ; 0,41] ;  $p < 0,0001$ .

La supériorité de l'olaparib par rapport au placebo a également été démontrée sur le délai jusqu'à la deuxième progression [SSP2] lors d'une analyse intermédiaire (critère de jugement secondaire hiérarchisé). En effet, la médiane de SSP2 a été de 41,9 mois dans le groupe placebo et n'était pas atteinte dans le groupe olaparib (30,9 % de maturité), HR = 0,50 ; IC95% [0,35 ; 0,72] ;  $p = 0,0002$  soit inférieur au seuil bilatéral alpha préspecifié de 0,025. En revanche, il n'a pas été démontré de différence sur la survie globale (2<sup>ème</sup> critère de jugement secondaire hiérarchisé) lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, HR= 0,95 ; IC95% [0,60 ; 1,53] ; NS. La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes (21 % de maturité). A noter que le laboratoire devra fournir à l'EMA les résultats de l'analyse finale de la SG lorsque celle-ci atteindra environ 60 % de maturité (prévue pour décembre 2023).

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

### **3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation**

Le laboratoire a déposé des données exploratoires de suivi de l'étude SOLO-1 et une étude de cohorte rétrospective européenne (OVAL-1).

### *Evolution méthodologique de l'étude SOLO-1 depuis l'avis initial*

Lors de l'avis initial, le plan d'analyse statistique (version 4 du 16/03/2018) ne prévoyait qu'une seule analyse intermédiaire de survie globale, réalisée et détaillée lors de l'analyse de la survie sans progression.

La version 5 du 15/02/2022 du plan d'analyse statistique, réalisée de manière post-hoc, a ajouté :

- Une analyse dite « administrative » et « descriptive » de la survie globale, réalisée 7 ans après la dernière randomisation. Le seuil de signification fixé pour cette analyse a été de 0,0001.
- Une seconde analyse intermédiaire, devant être réalisée après la survenue d'environ 206 décès. Les seuils de signification pour cette seconde analyse intermédiaire et pour l'analyse finales ont été déterminés par l'approximation de Lan De Mets et O'Brien-Fleming.

#### *Nouvelles données de l'étude SOLO-1*

- Gel de données du 05/03/2020

Le laboratoire a fourni les données exploratoires de survie sans progression, de survie jusqu'à deuxième progression et de survie globale. Les analyses de survie sans progression ont été réalisées spécifiquement pour une publication, et n'ont pas été mentionnées dans le plan d'analyse statistique. Elles ne seront donc pas présentées.

Les résultats de survie jusqu'à deuxième progression (médianes de suivi de 58 mois dans le groupe olaparib et de 42 mois dans le groupe placebo) sont similaires à ceux présentés lors de l'avis initial : HR=0,46 [IC95% : 0,33-0,65] (pour rappel dans l'avis initial : HR=0,50 [IC95% : 0,35-0,72]).

Les résultats exploratoires de survie globale ont suggéré un HR=0,61 [IC95% : 0,43-0,88]. Néanmoins, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ce résultat, à valeur non conclusive.

- Gel de données du 07/03/2022

L'analyse dite « administrative » et « descriptive » de la survie globale a été réalisée 7 ans après la dernière randomisation. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe olaparib (IC95% non estimable) et a été de 75,2 mois (IC95% : 65,4-non estimable) dans le groupe placebo, HR=0,55 [0,40-0,76] (p=NS).

Compte tenu de la non-significativité statistique de ce résultat, cette analyse ne peut être considérée comme démonstrative.

Au 07/03/2022, 56% des patientes avaient reçu au moins un traitement anticancéreux ultérieur. Il s'agissait majoritairement d'une chimiothérapie à base de platine (30% dans le groupe olaparib et 40% dans le groupe placebo) et d'inhibiteur de PARP (15% dans le groupe olaparib et 44% dans le groupe placebo).

### **Qualité de vie**

Aucune nouvelle donnée de qualité de vie n'a été déposée par le laboratoire. Par conséquent, de même que dans l'avis initial, aucune conclusion formelle ne peut être tirée concernant la qualité de vie.

## 3.3 Profil de tolérance

### 3.3.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la Commission (avis du 11/12/2019)

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

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

### 3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

Le laboratoire a fourni la mise à jour des données de tolérance de l'étude SOLO-1, issues du gel de données du 07/03/2022.

La durée médiane de d'exposition était de 107 semaines (min-max : 0-424) dans le groupe olaparib et de 60 semaines (min-max : 1-265) dans le groupe placebo. A noter que la durée maximum de traitement dans le protocole était fixée à 2 ans (soit environ 104 semaines). Les patientes pouvaient néanmoins recevoir le traitement au-delà de ces 2 ans, sur décision de l'investigateur. Au total, 44% des patientes du groupe olaparib et 28% des patientes du groupe placebo ont reçu le traitement pendant plus de 2 ans.

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 99% des patientes du groupe olaparib et 92% des patientes du groupe placebo. Il s'agissait d'EI de grade  $\geq 3$  chez 40% des patientes du groupe olaparib et 20% des patientes du groupe placebo. Il s'agissait d'un EI grave chez 21% des patientes du groupe olaparib et 14% des patientes du groupe placebo. Il s'agissait d'un EI évoluant vers le décès chez 1 patiente du groupe placebo (aucun dans le groupe olaparib).

La proportion d'EI conduisant à l'arrêt définitif du traitement a été de 12% dans le groupe olaparib et 3% dans le groupe placebo.

Les EI d'intérêts particuliers suivant ont été rapportés :

- Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde : au total, 4 cas (2%) de syndrome myélodysplasique/leucémie aiguë myéloïde ont été rapportés chez les patientes du groupe olaparib et 1 cas (1%) chez les patientes du groupe placebo.
- Nouvelle tumeur maligne primitive : au total, 14 cas (5%) ont été rapportés chez les patientes du groupe olaparib et 8 cas (6%) chez les patientes du groupe placebo.
- Pneumopathie : au total, 4 cas (2%) de pneumonie et 1 cas (<1%) de pneumopathie interstitielle ont été rapportés dans le groupe olaparib. Aucun cas n'a été rapporté dans le groupe placebo.

Le résumé des risques du PGR de LYNPARZA (olaparib) (version 26, 01/09/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë (SMD/LAM)
<b>Risques importants potentiels</b>	Nouvelles tumeurs malignes primitives Effets sur la survie embryo-fœtale et anomalie du développement
<b>Informations manquantes</b>	Exposition à long terme / toxicité potentielle à l'olaparib

### 3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni le rapport final de l'ATU de cohorte, ainsi que les données d'une étude observationnelle (OVAL-1).

#### *ATU de cohorte*

L'ANSM a accordé le 11/03/2019 une ATU de cohorte à LYNPARZA (olaparib) dans le même périmètre que l'AMM. Le rapport final couvre la période du 11/03/2019 (début de l'ATUc) au 17/02/2020 (un mois de suivi supplémentaire après la fin de l'ATUc le 16/01/2020).

Durant cette période, 201 patientes ont été incluses dans l'ATUc. Parmi ces patientes, 194 (97%) ont été traitées (traitement fourni par le laboratoire). Six patientes n'ont pas été traitées du fait de fiches d'initiation et bons de commande en attente lors de la clôture de l'ATUc, et une patiente a finalement refusé d'être traitée.

Compte tenu du nombre important de données manquantes dans les fiches de suivi (60%), aucune conclusion formelle ne peut être tirée concernant l'efficacité dans l'ATUc. Les résultats ne seront donc pas présentés.

#### *Etude OVAL-1*

Il s'agissait d'une étude de cohorte, observationnelle, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer la survie sans progression chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé avec mutation BRCA et traitées par olaparib en monothérapie en traitement d'entretien de 1<sup>ère</sup> ligne. L'étude a été réalisée en France (données de l'ATUc), en Italie et au Royaume-Uni. Seules les données des patientes incluses en France ont été fournies par le laboratoire.

Néanmoins, ces données ne seront pas décrites dans la mesure où des limites méthodologiques majeures ne permettent pas d'en tirer de conclusion :

- Lors de l'initiation de l'étude OVAL-1, l'ensemble des médecins/centres ayant participé à l'ATU ont été contactés pour inclure dans OVAL-1. Seule une partie d'entre eux ont accepté. Les patientes suivies par les médecins/centres ne souhaitant pas participer à OVAL-1 n'ont pas été intégrées dans l'étude. Au total, seules 103 patientes ont été incluses dans l'étude OVAL-1, sur les 201 incluses dans l'ATU. Les critères d'inclusion dans l'étude OVAL-1 étaient similaires à ceux de l'ATU.
- Il s'agit donc d'un échantillon sélectionné des centres participant à l'ATU, sans évaluation d'un possible biais de sélection (à la fois des centres et des patientes incluses).

### 3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

### 3.6 Programme d'études

Aucune nouvelle étude interventionnelle n'est attendue dans l'indication. Le rapport final de l'étude OVAL-1 est prévu pour 2024.

## 4. Discussion

L'évaluation initiale de LYNPARZA (olaparib) en monothérapie reposait principalement sur les données issues de l'étude SOLO-1. Il s'agissait d'une étude de phase 3, de supériorité, randomisée, en double aveugle, en 2 groupes parallèles ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'olaparib en monothérapie versus placebo chez des patientes adultes atteintes d'un cancer nouvellement diagnostiqué épithélial de haut grade de l'ovaire avec une mutation des gènes BRCA1/2 ayant répondu (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine en 1<sup>ère</sup> ligne.

Les données initiales (avis du 11/12/2019) dont disposait la Commission avaient mis en évidence la supériorité de l'olaparib sur les deux premiers critères hiérarchisés : survie sans progression et survie jusqu'à deuxième progression. Les analyses exploratoires de suivi sur ces deux critères, déposées à l'appui de cette réévaluation, suggèrent des résultats similaires à ceux de l'avis initial.

Lors de l'avis initial (11/12/2019), une seule analyse intermédiaire de survie globale (3<sup>ème</sup> et dernier critère hiérarchisé) était prévue au plan d'analyse statistique, et avait été réalisée lors de l'analyse de la survie sans progression. L'analyse effectuée n'avait pas mis en évidence de différence statistiquement significative lors de cette analyse, et la Commission avait conclu à l'absence de supériorité démontrée en termes de survie globale.

Le plan d'analyse statistique de l'étude SOLO-1 a été modifié de manière post-hoc, avec notamment l'inclusion d'une analyse dite « administrative » et « descriptive » de la survie globale 7 ans après la dernière patiente randomisée, et une seconde analyse intermédiaire à réaliser après la survenue d'environ 206 décès. Seuls les résultats de l'analyse « administrative » et « descriptive » de survie globale ont été fournis, le nombre de décès n'étant pas encore suffisant pour réaliser la deuxième analyse intermédiaire. **Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe olaparib et le groupe placebo lors de cette analyse additionnelle de survie globale, réalisée 7 ans après la dernière patiente randomisée.**

Les données de tolérance mises à jour de l'étude SOLO-1 sont similaires à celles analysées lors de l'avis initial.

Les données de l'étude observationnelle OVAL-1 et du rapport final de l'ATU ne sont pas de nature à éclairer la Commission, compte tenu de limites méthodologiques majeures.

Au total, les résultats de l'analyse de survie globale réalisée 7 ans après la randomisation de la dernière patiente (avec la survenue de 149 décès) dans l'étude SOLO-1 n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patientes traitées par olaparib et celles recevant le placebo. La seconde analyse intermédiaire de survie globale est planifiée après la survenue de 206 décès.

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

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

LYNPARZA (olaparib) en monothérapie est une option de traitement d'entretien de 1<sup>ère</sup> ligne des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

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

Chez les patientes ayant une mutation BRCA 1/2 et/ou une instabilité génomique (HRD+), la Commission considère qu'il n'existe actuellement aucune donnée de qualité méthodologique robuste permettant de hiérarchiser les options de 1<sup>ère</sup> ligne que sont :

- La chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne suivie par un traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie (mutation BRCA 1/2) ;
- La chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne associée au bévacizumab suivie par un traitement d'entretien associant l'olaparib au bévacizumab (mutation BRCA 1/2 et/ou instabilité génomique) ;
- La chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne suivie par un traitement d'entretien par le niraparib en monothérapie.

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 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.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'une option de traitement de 1<sup>ère</sup> ligne au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert,

- de la réponse partielle réponse au besoin identifié considérant l'amélioration de la survie sans progression, sans amélioration démontrée sur la survie globale ni la qualité de vie,
- de l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins,

LYNPARZA (olaparib), en monothérapie 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 monothérapie, reste important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de LYNPARZA (olaparib), en monothérapie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'olaparib en monothérapie par rapport au placebo, dans une étude de phase 3 randomisée en double-aveugle, en termes de survie sans progression évaluée par l'investigateur : HR=0,30 [IC95% : 0,23-0,41], avec une médiane de survie sans progression non atteinte dans le groupe olaparib et de 13,8 mois dans le groupe placebo,
- de l'absence de supériorité démontrée sur la survie globale, malgré les nouvelles données déposées,
- de l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie,
- du profil de tolérance de l'olaparib, avec notamment la survenue de syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes,

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

## 5.5 Population cible

La Commission considère qu'aucune donnée n'est susceptible de modifier l'estimation de la population cible réalisée lors de son précédent avis.

**La population cible est estimée entre 350 et 580 patientes par an.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

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