

**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 6 décembre 2023

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du 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 »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

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.

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^{ère} ligne que sont :

- La chimiothérapie de 1^{ère} ligne suivie par un traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie (mutation BRCA 1/2) ;
- La chimiothérapie de 1^{ère} 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^{ère} ligne suivie par un traitement d'entretien par le niraparib en monothérapie ;

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Un progrès thérapeutique par rapport au bévacizumab en monothérapie.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des résultats issus d'une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle ; – ayant mis en évidence la supériorité de l'association olaparib + bévacizumab par rapport au placebo + bévacizumab, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • survie sans progression évaluée par l'investigateur : HR=0,33 [IC95% : 0,25-0,45], avec une médiane de survie sans progression de 37,2 mois [IC95% : 36,0-NE] dans le groupe olaparib + bévacizumab versus 17,7 mois [IC95% : 15,8-19,9] dans le groupe placebo + bévacizumab, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 19,5 mois ; • survie globale : HR=0,62 [IC95% : 0,45-0,85], avec une médiane de survie globale de 75,2 mois [IC95% : 73,3-NA] dans le groupe olaparib + bévacizumab versus 57,3 mois [IC95% : 51,6-NA] dans le groupe placebo + bévacizumab, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 17,9 mois ; – dans des analyses en sous-groupes réalisées chez les patientes avec un statut HRD+ pour lesquelles les tests d'interaction entre l'effet du traitement et le statut HRD étaient significatifs, traduisant un effet différent de l'olaparib + bévacizumab sur la survie sans progression et la survie globale selon le statut HRD. <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'absence de stratification de la randomisation sur le statut HRD, pouvant entraîner un biais de confusion dans ces estimations ; – la persistance de certaines limites soulignées dans l'avis initial, tel que le surcroît de toxicité, la survenue de syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes, et l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ; <p>la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) en association au bévacizumab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au bévacizumab 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 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 (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA 1/2 et/ou une instabilité génomique.</p>
Population cible	La population cible est estimée à 1 205 patientes.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
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
3. Synthèse des données	8
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 21/04/2021)	8
3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation	10
3.3 Profil de tolérance	11
3.3.1 Rappel des principaux résultats précédemment examinés par la Commission (avis du 21/04/2021)	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	12
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	14
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	16
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 

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 – Décembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande du laboratoire
DCI (code ATC) Présentations concernées	olaparib (code ATC : L01XK01) LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé – 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 441 9 0) LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé – 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 442 1 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ASTRAZENECA
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 BRCA 1/2 et/ou une instabilité génomique (voir rubrique 5.1) »
AMM	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 : 3 novembre 2020
Conditions et statuts	– Liste I – ATU de cohorte par extension d'indication (16 octobre 2020 – 1er février 2021) – 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
Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur de PARP.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Le libellé d'AMM aux Etats-Unis est superposable à celui accordé en Europe : « Lynparza (olaparib) in combination with bevacizumab is indicated 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 1st-line platinum-based chemotherapy and whose cancer is associated with homologous recombination deficiency (HRD)

	<p><i>positive status defined by either a deleterious or suspected deleterious BRCA mutation, and/or genomic instability »</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Prise en charge au niveau européen : <ul style="list-style-type: none"> • Oui, périmètre identique à l'AMM : Allemagne, Espagne et Royaume-Uni • Oui, périmètre restreint : Italie (HRD+, BRCA-) • Non (motifs non précisés par le laboratoire) : Pays-Bas, Belgique
Autres indications de l'AMM	LYNPARZA (olaparib) est également indiqué 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 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 ».
Rappel des évaluations précédentes	Lors de son avis initial, la CT avait octroyé un SMR important et une ASMR IV (mineure) par rapport au bévacizumab en monothérapie (Avis du 21/04/2021)
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 6 décembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) : Initiative des Malades Atteintes de cancers GYNécologiques - IMAGYN – Expertise externe : Non

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 métastases¹.

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, etc¹.

¹ 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>

Épidémiologie

Le nombre de nouveaux cas par an de cancers de l'ovaire a été estimé à 5 348 en 2023 en France¹. 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.

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 an².

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 cycles³.

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.

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%⁴. 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) 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^{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 monothérapie en traitement d'entretien, chez les patientes traitées par une première ligne de chimiothérapie associée au bévacizumab⁵.
- **Chez les patientes ayant une déficience en recombinaison homologe (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. Il s'agit de l'indication objet de la présente réévaluation.
- **Quel que soit le statut HRD** :
 - 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

² 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>

³ 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.

⁴ 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

⁵ 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

en entretien chez les patientes n'ayant pas reçu de bévacicumab en association avec leur 1^{ère} ligne de chimiothérapie⁶

- le niraparib est un traitement d'entretien chez les patientes de stade avancé (FIGO III ou IV), indépendamment du statut HRD⁷

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
Quel que soit le statut HRD				
AVASTIN (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.
ZEJULA (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 une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
Mutation BRCA 1/2				
LYNPARZA (olaparib) Astrazeneca	Monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.	11/12/2019 (inscription)	Important	LYNPARZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

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

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

⁶ 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

⁷ 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

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 association au bévacizumab reposait principalement sur les données issues 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'association olaparib + bévacizumab versus placebo + bévacizumab (PAOLA-1). Des données de comparaisons indirectes avaient également été soumises mais n'avait pas été détaillées compte tenu de limites méthodologiques majeures. Les principaux résultats de cette étude déjà examinés dans l'avis du 21/04/2021⁸ seront rappelés ci-après.

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de suivi de l'étude PAOLA-1 et l'actualisation des données de tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

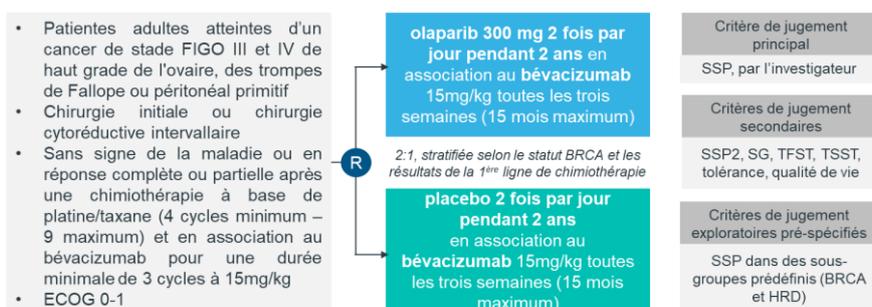
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21/04/2021)

Rappel sur la méthodologie de l'étude PAOLA-1

L'étude PAOLA-1 était une étude de phase 3 randomisée (2:1), contrôlée versus placebo, en double aveugle, en 2 groupes parallèles, stratifiée sur le statut BRCA tumoral et la réponse à la 1^{ère} ligne.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité de l'olaparib en traitement d'entretien, par rapport au placebo (associé au bevacizumab dans chacun des deux groupes), sur la survie sans progression, 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.

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



⁸ 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

Les patientes recevaient soit l'olaparib + bévacicumab (groupe expérimental) soit le placebo + bévacicumab (groupe contrôle).

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.

Des analyses intermédiaires avaient également été planifiées a priori, en utilisant la méthode de Lan-DeMets (approximation d'O'Brien-Flemming) ou de Haybittle.

Rappels des principaux résultats de l'étude (avis du 21/04/2021)

« 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 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 ».

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

Le laboratoire a déposé les résultats de l'analyse finale de survie globale de l'étude PAOLA-1, ainsi que les données actualisées de la survie sans progression à 5 ans issues d'une publication.

Survie globale

Selon le plan d'analyse statistique, l'analyse finale des données de survie globale devait être effectuée lors de la survenue d'approximativement 60% des décès ou 3 ans après l'analyse principale de survie sans progression (critère de jugement principal), selon ce qui survenait en premier. L'analyse finale de survie globale a ainsi été effectuée sur le gel de données du 22/03/2022, soit 3 ans après l'analyse principale, où environ 56% des décès étaient survenus. La médiane de suivi a été de 61,7 mois (IQR : 57,5-67,0) dans le groupe olaparib + bévacicumab et de 61,9 mois (IQR : 58,1-66,9) dans le groupe placebo + olaparib.

En population ITT (n=806), aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence en termes de survie globale entre le groupe olaparib + bévacicumab et placebo + bévacicumab. La médiane de survie globale a été de 56,4 mois (IC95% : 49,8-62,2) dans le groupe olaparib + bévacicumab et de 51,6 mois (IC95% : 43,0-55,6) dans le groupe placebo + bévacicumab, HR_{stratifié}=0,92 [IC95% : 0,76-1,12], p=NS.

Une analyse post-hoc de la survie globale, sans contrôle du risque d'erreur global, a été réalisée sur la population de l'AMM (patientes HRD+, n=387) et a estimé une médiane de survie globale de 75,2 mois (IC95% : 73,3-NA) dans le groupe olaparib + bévacicumab et une médiane de 57,3 mois (IC95% : 51,6-NA) dans le groupe placebo + bévacicumab, HR_{stratifié}=0,62 [IC95% : 0,45-0,85]. Le test d'interaction entre l'effet du traitement et le statut HRD était significatif (p=0,0039), traduisant un effet différent de l'olaparib sur la survie globale selon le statut HRD.

Traitement anticancéreux ultérieur

Au 22/03/2022, 67% des patientes du groupe olaparib + bévacicumab et 81% des patientes du groupe placebo + bévacicumab avaient reçu au moins un traitement anticancéreux ultérieur (population ITT). Il s'agissait majoritairement de chimiothérapies sans platine (69%), de chimiothérapies à base de platine (66%) ou d'inhibiteurs de PARP (28%).

A noter que le cross-over n'était pas possible dans l'étude PAOLA-1. Les patientes pouvaient donc recevoir un inhibiteur de PARP (olaparib ou autre) dans le cadre d'un autre essai clinique ou si le produit était accessible. La proportion de patientes ayant reçu un inhibiteur de PARP ultérieur a été de 20% dans le groupe olaparib + bévacicumab et de 46% dans le groupe placebo + bévacicumab.

Survie sans progression à 5 ans (publication uniquement, pas de CSR)⁹

Une analyse exploratoire de la survie sans progression évaluée par l'investigateur (critère de jugement principal) a été réalisée. La médiane a été de 46,8 mois dans le groupe olaparib + bévacicumab et de 17,6 mois dans le groupe placebo + bévacicumab : HR=0,41 [IC95% : 0,32-0,54].

⁹ Ray-Coquard I et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. Ann Oncol 2023

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 21/04/2021)

« 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 + bévacizumab, par rapport au groupe placebo + bévacizumab, 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 + 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 (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 + bévacizumab (1%) et 1 patiente du groupe placebo + bévacizumab (<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 + bévacizumab et aucune patiente du groupe placebo + bévacizumab.

Une pneumopathie a été rapportée chez 6 patientes du groupe olaparib + bévacizumab (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.

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

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 PAOLA-1, issues du gel de données du 22/03/2022. A cette date, plus aucune patiente ne recevait l'un des traitements de l'étude (olaparib + bévacizumab ou placebo + bévacizumab).

La population de tolérance a inclus 802 patientes, et couvrait l'ensemble des patientes de l'étude (non strictement limitée à la population finalement retenue pour l'AMM).

Seules les données concernant les événements indésirables (EI) d'intérêt particulier et les décès ont été mis à jour dans le CSR fourni par l'industriel.

- Syndrome myélodysplasique et leucémie aiguë myéloïde (LAM) : depuis le précédent avis, un cas de syndrome myélodysplasique/LAM a été rapporté chez 2 nouvelles patientes dans le groupe olaparib + bévacicumab et 2 nouvelles patientes dans le groupe placebo + bévacicumab. Les 2 patientes du groupe olaparib + bévacicumab n'ont reçu aucun traitement ultérieur. Les 2 patientes du groupe placebo + bévacicumab ont reçu un traitement ultérieur par chimiothérapie à base de platine, et l'une d'elle a reçu un inhibiteur de PARP. Au total, un syndrome myélodysplasique/LAM a été rapporté chez 6 patientes du groupe olaparib + placebo (1%) et 6 patientes du groupe placebo + olaparib (2%).
- Nouvelle tumeur maligne primitive : depuis le précédent avis, une nouvelle tumeur maligne primitive a été rapportée chez 7 nouvelles patientes du groupe olaparib + bévacicumab et 3 nouvelles patientes du groupe placebo + bévacicumab. Au total, une nouvelle tumeur maligne primitive a été rapportée chez 20 patientes (4%) du groupe olaparib + bévacicumab et 8 patientes (3%) du groupe placebo + bévacicumab.
- Pneumopathie : depuis le précédent avis, 1 pneumopathie a été rapportée chez une patiente du groupe placebo + bévacicumab. Au total, une pneumopathie a été rapportée chez 6 patientes du groupe olaparib + bévacicumab (1%) et une patiente du groupe placebo + bévacicumab (<1%).
- Décès : depuis le précédent avis, un nouveau décès dû à un EI a été rapporté dans le groupe olaparib + bévacicumab (hémorragie intracrânienne) et 2 dans le groupe placebo + bévacicumab (infection à coronavirus, syndrome myélodysplasique).

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

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

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.6 Programme d'études

Aucune étude dans l'indication évaluée.

4. Discussion

L'évaluation initiale de LYNPARZA (olaparib), en association au bévacicumab, reposait principalement sur les données issues de l'étude PAOLA-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'association olaparib + bévacicumab versus placebo + bévacicumab.

Le protocole ne prévoyait pas de limiter les inclusions aux seules patientes HRD+, la randomisation était notamment stratifiée sur le statut BRCA mais pas sur le statut HRD.

L'analyse en population ITT a mis en évidence la supériorité de l'association olaparib + bévacicumab, par rapport au placebo + bévacicumab, en termes notamment de survie sans progression (critère de jugement principal). L'AMM a été restreinte par l'EMA aux seules patientes HRD+, sur la base d'une analyse en sous-groupe, post-hoc, non intégrée dans la méthode de contrôle du risque alpha. Il existait un test d'interaction statistiquement significatif ($p < 0,001$) entre l'effet du traitement sur la survie sans progression et le statut HRD.

A l'appui de cette demande de réévaluation, le laboratoire a déposé les données de l'analyse finale de survie globale, réalisée 3 ans après l'analyse de la survie sans progression, conformément au plan d'analyse statistique. **En population ITT, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre le groupe olaparib + bévacicumab et le groupe placebo + bévacicumab (HR=0,92 [IC95% : 0,76-1,12].**

L'analyse de survie globale sur la population de l'AMM (HRD+), également déposée dans le cadre de cette réévaluation, a mis en évidence un bénéfice sur ce seul sous-groupe : $HR_{\text{stratifié}}=0,62$ [IC95% : 0,45-0,85], avec une médiane de survie globale de 75,2 mois (IC95% : 73,3-NA) dans le groupe olaparib + bévacicumab et une médiane de 57,3 mois (IC95% : 51,6-NA) dans le groupe placebo + bévacicumab, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 17,9 mois. Le test d'interaction entre l'effet du traitement et le statut HRD était significatif ($p=0,0039$), traduisant un effet différent de l'olaparib + bévacicumab sur la survie globale selon le statut HRD.

Néanmoins, il convient de souligner qu'en l'absence de stratification de la randomisation sur le statut HRD, un possible biais de confusion ne peut être écarté.

Les données de tolérance mises à jour sont similaires à celles examinées lors de l'avis initial.

Certaines limites mises en évidence par la Commission lors de son avis initial persistent malgré le dépôt de nouvelles données :

- Absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie, en absence de méthodes visant à prendre compte les analyses multiples ;
- Du profil de tolérance de l'olaparib, en association au bévacicumab, uniquement présenté pour l'ensemble des patientes (indépendamment du statut HRD), avec notamment :
 - une fréquence plus importante d'EI considérés comme liés au traitement de grade ≥ 3 (34% versus 11%), d'EIG (13% versus 5%) et d'arrêts de traitement suites à un EI (18% versus 2%),
 - la survenue de syndrome myélodysplasiques/LAM (1%) et de nouvelles tumeurs malignes (4%) ;
- 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 bévacicumab, sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie n'est, à ce jour, pas démontré. En conséquence, LYNPARZA (olaparib), en

association au bévacicumab, 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 association au bévacicumab, 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 bévacicumab 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.

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^{ère} ligne que sont :

- La chimiothérapie de 1^{ère} ligne suivie par un traitement d'entretien par l'olaparib en monothérapie (mutation BRCA 1/2) ;
- La chimiothérapie de 1^{ère} ligne associée au bévacicumab suivie par un traitement d'entretien associant l'olaparib au bévacicumab (mutation BRCA 1/2 et/ou instabilité génomique) ;
- La chimiothérapie de 1^{ère} 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 d'entretien après une 1^{ère} ligne de traitement chez les patientes en réponse tumorale complète ou partielle 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 au besoin identifié considérant l'amélioration de la survie sans progression et la survie globale, sans amélioration démontrée sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée 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, reste important dans l'indication de l'AMM.

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

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des résultats issus d'une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle ;
- ayant mis en évidence la supériorité de l'association olaparib + bévacizumab par rapport au placebo + bévacizumab, en termes de :
 - survie sans progression évaluée par l'investigateur : HR=0,33 [IC95% : 0,25-0,45], avec une médiane de survie sans progression de 37,2 mois [IC95% : 36,0-NE] dans le groupe olaparib + bévacizumab versus 17,7 mois [IC95% : 15,8-19,9] dans le groupe placebo + bévacizumab, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 19,5 mois ;
 - survie globale : HR=0,62 [IC95% : 0,45-0,85], avec une médiane de survie globale de 75,2 mois [IC95% : 73,3-NA] dans le groupe olaparib + bévacizumab versus 57,3 mois [IC95% : 51,6-NA] dans le groupe placebo + bévacizumab, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 17,9 mois ;
- dans des analyses en sous-groupes réalisées chez les patientes avec un statut HRD+ pour lesquelles les tests d'interaction entre l'effet du traitement et le statut HRD étaient significatifs, traduisant un effet différent de l'olaparib + bévacizumab sur la survie sans progression et la survie globale selon le statut HRD.

et malgré :

- l'absence de stratification de la randomisation sur le statut HRD, pouvant entraîner un biais de confusion dans ces estimations ;
- la persistance de certaines limites soulignées dans l'avis initial, tel que le surcroît de toxicité, la survenue de syndromes myélodysplasiques/leucémies aiguës myéloïdes, et l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats de qualité de vie ;

la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) en association au bévacicumab apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au bévacicumab 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 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 BRCA 1/2 et/ou une instabilité génomique.

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 à 1 205 patientes.

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.