

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 juin 2015**

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 29/04/2015
a fait l'objet d'observations écrites examinées lors de la Commission du 03/06/2015.
L'avis ci-après a été adopté.*

LYNPARZA 50 mg, gélule**Boîte de 448 gélules (4 flacons de 112 gélules) (CIP : 34009 300 039 9 2)**

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	olaparib
Code ATC (2013)	L01XX46 (autre antinéoplasique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »

SMR	Important
ASMR	Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant avec mutation de BRCA et qui répondent à une chimiothérapie par sels de platine, le traitement d'entretien par LYNPARZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport au placebo.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'olaparib (LYNPARZA) est un traitement d'entretien chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, en rechute sensible au platine, à partir de deux lignes ou plus de chimiothérapies à base de platine et porteur d'une mutation (somatique ou germinale) des gènes BRCA.
Recommandations de la Commission	<p>La Commission préconise, dans le cas de patientes qui ne sont pas connues comme étant porteuses d'une mutation BRCA, mais qui correspondent aux critères de l'AMM d'Olaparib (rechute platine sensible) une détermination du statut BRCA rapide, dès la réponse connue.</p> <p>La recherche des mutations des gènes BRCA devrait se faire dans les établissements de santé effectuant des consultations d'oncogénétique ou dans les plateformes de génétique moléculaire de l'INCa.</p> <p>Lorsqu'une meilleure appréciation de l'efficacité de l'olaparib, dans les populations de patients définis par la présence ou l'absence de mutations de BRCA sera obtenue, la CT envisagera de réviser son avis afin de permettre la diffusion de l'identification de ces mutations au-delà des centres recommandés aujourd'hui par la HAS et listés ci-dessus.</p> <p>La Commission insiste sur l'importance de la consultation d'oncogénétique et de l'accompagnement nécessaire aux femmes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA qui exposent ces patientes à une majoration du risque de cancer nécessitant un accompagnement et une prise en charge spécifique de la patiente et des apparentés selon une procédure clairement identifiée par l'INCa.</p> <p>La Commission souligne qu'une efficacité de l'olaparib a également été observée chez les patients sans mutation BRCA.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	16 décembre 2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie. Statut de médicament orphelin A la date du 21 novembre 2014, 12 patientes ont été incluses dans l'ATU de cohorte et 10 patientes dans l'ATU nominative.
Classification ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01X Autres antinéoplasiques L01XX Autres antinéoplasiques L01XX46 olaparib

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités LYNPARZA 50 mg gélule, sur les listes sécurité sociale et collectivités, dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

L'olaparib (LYNPARZA) est un inhibiteur de l'enzyme PARP (poly-ADP ribose polymérase) destiné au traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

L'ANSM, le 29 juillet 2014, a accordé à l'olaparib une Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte (ATUc) avec le libellé suivant :

« Olaparib est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes, atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant (et des trompes de Fallope ou péritonéal primitif), ayant une mutation BRCA, en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et qui, par ailleurs :

- sont sensibles à la chimiothérapie à base de platine (la sensibilité au platine est déterminée par l'absence de progression de la maladie après une période de 6 mois (183 jours minimum) suivant la dernière cure de platine),
- ne peuvent pas être incluses dans un essai clinique en cours,
- pour lesquelles il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

A ce jour, seule la recherche des mutations germinales des gènes BRCA est effectuée en pratique courante au niveau des plateformes de génétique moléculaire de l'INCa.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée de Lynparza est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg.

Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine.

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un retraitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique 5.1 du RCP).

Oubli d'une dose :

Si une patiente oublie une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu.

Adaptations de la dose :

Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique 4.8 du RCP).

La réduction de dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg).

Si une nouvelle réduction finale de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 100 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) peut être alors envisagée.

Patientes âgées

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus.

Patientes avec une insuffisance rénale

L'effet de l'insuffisance rénale sur l'exposition à Lynparza n'a pas été étudié. Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 50 ml/min).

Les données sont limitées chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 ml/min) ou une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et la sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de Lynparza n'est pas recommandée chez ces patientes en insuffisance rénale.

Lynparza peut seulement être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel et la fonction rénale de la patiente et les événements indésirables devront être surveillés étroitement.

Patientes avec une insuffisance hépatique

Les effets hépatiques de Lynparza au cours de l'insuffisance hépatique n'ont pas été étudiés. Par conséquent, l'utilisation de Lynparza n'est pas recommandée chez les patientes ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie supérieure à 1,5 fois la limite supérieure de la normale), car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies.

Patientes non-caucasiennes

Les données cliniques disponibles chez les patientes non blanches sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base des groupes ethniques (voir rubrique 5.2 du RCP).

Patientes ayant un indice fonctionnel compris entre 2 et 4

Les données cliniques disponibles sont très limitées chez les patientes ayant un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le diagnostic définitif et l'identification du stade du cancer de l'ovaire reposent sur la chirurgie et l'examen cytologique ou histologique des échantillons de tissus. Conformément à la classification FIGO¹, on distingue les cancers diagnostiqués à un stade précoce (stade I) et les autres considérés comme des stades avancés (stades II, III, IV).

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique pour les stades avancés est une combinaison de platine et de taxane (habituellement le carboplatine et le paclitaxel) associé ou pas à un antiVEGF (bevacizumab). Un traitement d'entretien par antiVEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été prescrit initialement. Ce traitement est administré pour une durée maximale de 15 mois ou jusqu'à progression de la maladie.

En cas de rechute sensible au platine (rechute survenue dans délai d'au moins 6 mois après la fin de la dernière cure par sels de platine), le protocole est modifié en associant au sel de platine un autre médicament notamment la gemcitabine ou la doxorubicine liposomale pégylée. A l'issue de cette seconde ligne de traitement, les patientes sont activement surveillées sans traitement médicamenteux spécifique à l'exception de celles traitées par bevacizumab. Pour les patientes qui n'auraient pas reçu de traitement par bevacizumab en première ligne, il est possible d'introduire l'avastin pour les patientes considérées comme étant résistantes au platine (rechute avant 6 mois) et pour les patientes considérées comme étant sensibles au platine (rechute après 6 mois) en association au carboplatine-gemcitabine. En dépit d'un taux de réponse élevé, la récurrence reste fréquente.

La recherche d'une prédisposition génétique liée aux gènes BRCA 1 et 2 permet à la fois d'évaluer le niveau de risque des femmes de développer un cancer du sein ou de l'ovaire, et de proposer une stratégie de prise en charge spécifique préventive chez les personnes atteintes et les apparentés, fondée sur la surveillance plus active et/ou la chirurgie prophylactique.

Les femmes porteuses d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1 ou BRCA2 ont un risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire au cours de leur vie :

- Risque élevé de cancer du sein à un âge précoce ;
- Risque élevé de second cancer sur le sein controlatéral après diagnostic d'un premier cancer ;
- Risque élevé de cancer de l'ovaire, essentiellement après 40 ans. Dans ce dernier cas, le risque varie en fonction du gène touché et de l'histoire familiale de la personne concernée.

Dans l'ensemble, la mutation du gène BRCA1 expose à la survenue précoce de cancers du sein et de cancers de l'ovaire. La mutation du gène BRCA2 expose essentiellement à la survenue de cancers du sein. L'âge au diagnostic est plus élevé en cas de mutations du gène BRCA1.

Plus précisément, les mutations des gènes BRCA augmentent les risques de cancers de la manière suivante² :

Patiente âgée de moins de 70 ans :

- Sein : 40 à 85 % contre 10 % dans la population générale
- Ovaire : 10 à 63 % contre 1 % dans la population générale

Risque en fonction du gène touché :

¹ Cf. Annexe 1

² Antoniou et al – Am. J. Hum. Genet. 2003 ; 72 :117-30

- BRCA1 : sein 65 % et ovaire 45 %
- BRCA2 : sein 45 % et ovaire 11 %

Risque de cancer avant 45 ans :

- BRCA1 : sein 25 % et ovaire 10 %
- BRCA2 : sein 7 % et ovaire 1 %

Risque annuel de cancer du sein controlatéral :

- BRCA1 de 3,8 à 6,4 %
- BRCA2 de 2,1 à 4,2 %

Risque de cancer de l'ovaire associé :

- BRCA1 de 24 %
- BRCA2 de 8 %

Les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA et atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible au platine et en rechute représentent une sous-population bien définie. Malgré la possibilité de personnalisation de leur prise en charge, aucun traitement dédié et spécifique pour ces patientes n'est disponible et elles sont prises en charge selon la stratégie thérapeutique décrite ci-dessus. Le besoin thérapeutique n'est pas couvert pour cette sous-population de patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA et atteintes d'un cancer de l'ovaire.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une indication superposable à celle de LYNPARZA.

L'AVASTIN, bien qu'administré aussi en traitement d'entretien, ne peut être considéré comme un comparateur en raison d'un schéma d'administration différent et non restreint à une population BRCA mutée.

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Il n'y a pas de comparateur pertinent de LYNPARZA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

LYNPARZA ayant obtenu une AMM européenne le 16 décembre 2014, aucun pays n'a encore pris en charge ce médicament à ce jour.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté les résultats de l'étude pivot (étude 19 - D0810C00019) qui est analysée ci-après.

Le dossier fait état d'une étude (étude 41) dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'olaparib en association à une chimiothérapie versus chimiothérapie seule, suivi d'olaparib en monothérapie en traitement d'entretien dans les cancers de l'ovaire en rechute, sensibles au platine. Compte tenu de l'indication validée par l'AMM qui réserve l'utilisation de l'olaparib en monothérapie comme traitement d'entretien, cette étude ne sera pas détaillée dans ce document.

08.1 Efficacité

Etude pivot 19 (D0810C00019)³

Etude de phase II, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué un traitement d'entretien par olaparib (LYNPARZA) en monothérapie versus placebo dans les cancers sévères de l'ovaire en rechute, sensibles au platine, faisant suite à deux lignes ou plus de chimiothérapies à base de platine.

³ Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. olaparib entretien therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382–1392.

Méthodologie

Date et durée de l'étude	Première patiente incluse le 28 Août 2008 – Dernière patiente incluse le 9 Février 2010. Les patientes étaient suivies jusqu'au décès, sauf si retrait du consentement.
Objectif de l'étude	Etude de supériorité testant l'hypothèse d'une amélioration de la survie sans progression par l'ajout d'un traitement d'entretien par <i>l'olaparib</i> chez des patientes sensibles au platine, en réponse complète ou partielle, après une chimiothérapie à base de platine.
Traitements de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> • <i>L'olaparib</i> 400 mg (8 gélules de 50 mg, en aveugle) deux fois par jour, en continu jusqu'à progression objective de la maladie (selon les critères RECIST) • Placebo correspondant
Taille de l'échantillon	250 patientes devaient être recrutées dans l'étude. L'analyse du critère principal, la survie sans progression, devait débuter après la survenue de 137 progressions. L'hypothèse d'un risque relatif (HR) égal à 0,75, qui correspond à une amélioration de 33% de la médiane de survie sans progression, de 9 à 12 mois après randomisation, avec un risque de 1 ^{ère} espèce de 20%, par un test unilatéral a été émise afin de montrer une différence significative en faveur de <i>l'olaparib</i> avec une puissance de 80%.
Méthode de randomisation	<p>Randomisation selon un rapport 1:1</p> <ul style="list-style-type: none"> • soit olaparib 400 mg deux fois par jour • soit placebo correspondant deux fois par jour <p>La randomisation était stratifiée selon les critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le délai entre la fin de l'avant-dernière ligne de chimiothérapie à base de platine et la progression survenue avant l'inclusion dans l'étude : entre 6 et 12 mois, ou > 12 mois • la réponse objective à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine avant l'inclusion dans l'étude : réponse complète/réponse partielle (selon les critères RECIST et / ou GCIG réponse CA-125) • La stratification était aussi faite selon que les patientes soient ou non juives car la mutation germinale BRCA1/2 est plus fréquemment observée chez les juifs. <p>Il n'y avait pas de cross-over autorisé par le protocole du bras placebo vers le bras olaparib dans l'étude.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Les données d'efficacité suivent le principe de <u>l'analyse en intention de traiter</u> (ITT) ; fondée sur la population globale d'analyse (FAS) et comprenant l'ensemble des patientes randomisées, avec comparaison des groupes de traitement à partir de la randomisation, quel que soit le traitement réellement reçu.</p> <p><u>L'analyse de tolérance</u> a inclus toutes les patientes qui ont reçu au moins une dose de médicament à l'étude.</p> <p><u>Les analyses des délais</u> (jusqu'à progression de la maladie, jusqu'à l'aggravation des symptômes liés à la maladie, jusqu'à aggravation de la qualité de vie liée à la santé) ainsi que l'analyse de la survie globale ont été réalisées à l'aide d'un modèle Cox à risques proportionnels qui incluait comme variables d'ajustement, les facteurs de stratification de la randomisation.</p> <p>Une analyse par un test du log-Rank stratifié (avec les facteurs de stratification de la randomisation) a aussi été réalisée pour le critère principal de survie sans progression.</p> <p>Les facteurs prédictifs et pronostiques de survie sans progression ont été explorés, par une analyse en sous-groupe prédéfinie, comprenant le statut mutationnel BRCA1 / 2, l'âge, l'ascendance juive ou non-juive, l'indice de performance, la réponse à la dernière chimiothérapie à base de platine et la sensibilité au platine (intervalle libre). L'hétérogénéité de l'effet du traitement entre les sous-groupes a été évaluée à l'aide de tests d'interaction statistique et de « Forest plots ».</p> <p>Deux <u>analyses de sensibilité de la SSP</u> ont été réalisées afin d'éliminer le biais lié à la fréquence non protocolaire des scanners, et celui lié à l'attrition. Une troisième analyse de sensibilité a été réalisée à partir d'une relecture centralisée en aveugle des</p>

	<p>évaluations tumorales.</p> <p><u>Une analyse intermédiaire de la survie globale</u> a été réalisée après que 101 décès aient été enregistrés. L'analyse finale de la survie globale sera effectuée à 85% de maturité (c'est à dire, quand 226 patientes seront décédées) avec une procédure d'ajustement afin de tenir compte des analyses multiples.</p> <p><u>Le taux de réponse objective</u> a été analysé par un modèle de régression logistique, comprenant comme variables explicatives, les facteurs de stratification de la randomisation, avec présentation de l'odds-ratio et son intervalle de confiance à 95%.</p> <p><u>La modification de la taille tumorale</u> a été comparée entre les deux groupes de traitement par une analyse de covariance. <u>Chaque critère de qualité de vie</u> a été décrit en présentant la meilleure réponse (améliorée/stable/détériorée) et la comparaison entre les groupes de traitements a été réalisée par une régression logistique. Le temps jusqu' à aggravation des critères a été analysé par un modèle de Cox. L'analyse de l'évolution dans le temps des critères de qualité de vie a été rajoutée postérieurement au plan d'analyse statistique.</p> <p><u>Les données de tolérance</u> ont été présentées de façon descriptive.</p>
--	---

Critères d'inclusion

- Patiente âgée d'au moins 18 ans,
- Indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 ou 1,
- Atteinte d'un cancer de l'ovaire (ou primitif du péritoine ou des trompes de Fallope) séreux de haut grade confirmé histologiquement ou séreux en rechute avec une histologie de type séreux ou avec une composante séreuse. Cela inclut les patientes ayant développé un cancer de l'ovaire en rechute avec des métastases macroscopiques péritonéales en dehors du pelvis ou des métastases à distances. Les patientes ayant une compression médullaire pouvaient être incluses si elles avaient été traitées et présentaient des preuves de maladie stable pendant 28 jours,
- Ayant reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie à base de platine avant la randomisation,
- Pour l'avant-dernière chimiothérapie avant l'inclusion dans l'étude :
 - le traitement devait être à base de platine (carboplatine ou cisplatine),
 - la patiente devait être considérée comme sensible au platine après ce traitement (progression de la maladie survenue plus de 6 mois après la dernière dose de chimiothérapie à base de platine),
- Pour la dernière chimiothérapie précédant l'inclusion dans l'étude :
 - la patiente devait avoir reçu une chimiothérapie à base de platine et doit avoir une réponse objective (complète ou partielle), selon les critères RECIST 1.0 ou selon les critères du GCIG par CA-125 (au moins 50% de réduction des taux de CA-125 par rapport au dernier échantillon prétraitement confirmé 28 jours plus tard),
- La patiente devait avoir reçu au moins 4 cycles de chimiothérapie,
- La patiente devait être traitée dans les 8 semaines après avoir reçu la dernière administration de sa chimiothérapie,
- Disponibilité d'un échantillon tumoral fixé dans le formol et inclus en paraffine, prélevé lors du diagnostic initial ou lors d'une rechute.
- Taux de CA-125 avant traitement répondant aux critères suivants :
 - CA-125 inférieur à la limite supérieure de la normale (LSN), la patiente pouvait être randomisée et un second échantillon n'était pas nécessaire,
 - CA-125 supérieur à la LSN, un second prélèvement devait être effectué au moins sept jours après le premier. Si le taux de CA-125 sur le deuxième prélèvement augmentait de 15% ou plus, la patiente n'était pas éligible,
- Réserve médullaire suffisante et fonction rénale et hépatique normale.

Critères de non inclusion

- Patiente ayant un cancer de l'ovaire de bas grade (grade 1) confirmé histologiquement,
- Ponction d'ascite au cours des 2 derniers cycles de chimiothérapie précédant leur inclusion dans l'étude,
- Antécédent de traitement par un inhibiteur de PARP, dont l'*olaparib*.
- Patiente ayant un deuxième cancer primitif,
- Patiente ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie systémique (sauf à des fins palliatives) au cours des deux semaines précédant le traitement à l'étude (ou une période plus longue selon les caractéristiques définies du traitement utilisé),
- Présence de métastases cérébrales symptomatiques non contrôlées,
- Intervention chirurgicale majeure au cours des deux semaines précédant le début du traitement à l'étude.

Le critère de jugement principal était la **survie sans progression** définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de première observation d'une progression de la maladie ou la date de décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient :

- la survie globale,
- la meilleure réponse au traitement et la durée de la réponse,
- le taux de contrôle de la maladie,
- la réponse du CA-125 (critères du Gynaecologic Cancer InterGroup [GCIG]),
- le temps jusqu'à progression du marqueur CA-125,
- la qualité de vie liée à la santé, évaluée à l'aide de trois outils différents: le questionnaire FACT-O, le FACT-National Comprehensive Cancer Network Symptom Index de l'ovaire (FOSI) et l'index TOI dérivé de l'échelle FACT-O, collectés à l'inclusion puis toutes les 4 semaines jusqu'à arrêt du traitement,
- la tolérance.

Résultats :

Un total de 265 patientes a été randomisé : 136 dans le groupe olaparib et 129 dans le groupe placebo.

Les patientes ont été randomisées dans l'étude dans un délai médian de 40 jours (de 14 à 517), après la fin de la dernière chimiothérapie à base de platine, soit pour 97% d'entre elles, dans un délai inférieur à 8 semaines.

Environ deux tiers des patientes avaient reçu 2 lignes de chimiothérapie à base de platine (55,9% du groupe olaparib et 65,1% du groupe placebo). Huit patientes dans le groupe olaparib et 7 patientes dans le groupe placebo avaient reçu un traitement par bevacizumab (AVASTIN) avant inclusion dans l'étude.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion, population globale d'analyse

	<i>olaparib</i> (n=136)	Placebo (n=129)
Age, années		
Médiane (intervalle)	58,0 (21–89)	59,0 (33–84)
Ascendance* n (%)		
Non-Juif	115 (84,6)	112 (86,8)
Juif	21 (15,4)	17 (13,2)
Ashkénaze	17 (12,5)	12 (9,3)
Sépharades ou Mizrahim	3 (2,2)	2 (1,6)
Autres ou inconnu	1 (0,7)	3 (2,3)
Ethnie, n (%)		
Blancs	130 (95,6)	126 (97,7)
Noirs	2 (1,5)	1 (0,8)
Asiatiques	2 (1,5)	2 (1,6)
Autres	2 (1,5)	0
Indice de performance de l'ECOG (%)*		
0	110 (80,9)	95 (73,6)
1	23 (16,9)	30 (23,3)
2	1 (0,7)	2 (1,6)
Inconnu	2 (1,5)	2 (1,6)
Localisation de la tumeur primitive, n (%)		
Ovaires	119 (87,5)	109 (84,5)
Trompes de Fallope	3 (2,2)	3 (2,3)
Péritoine	14 (10,3)	16 (12,4)
Autre	0	1 (0,8)
Grade Tumoral		
bien différencié (grade 1)	0	0
moyennement différencié (grade 2)	36 (26,5)	34 (26,4)
peu différencié (grade 3)	97 (71,3)	89 (69,0)
Indifférencié (grade 4)	2 (1,5)	4 (3,1)
Non évaluable	1 (0,7)	2 (1,6)
Délai entre la fin de l'avant-dernière ligne de chimiothérapie à base de platine et la progression survenue avant l'inclusion dans l'étude, n (%) soit la sensibilité au platine		
>6–12 mois	53 (39,0)	54 (41,9)
>12 mois	83 (61,0)	75 (58,1)
Taux de réponse objective au cycle de traitement par platine le plus récent, n (%)		
Réponse Complète	57 (41,9)	63 (48,8)
Réponse Partielle	79 (58,1)	66 (51,2)
Statut mutationnel <i>BRCA</i> germlinal, n (%)		
Mutation <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i>	31 (22,8)	28 (21,7)
mutation <i>BRCA1</i>	25 (18,4)	20 (15,5)
mutation <i>BRCA2</i>	6 (4,4)	7 (5,4)
Double mutation <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i>	0	1 (0,8)
Négative	18 (13,2)	20 (15,5)
Inconnu	87 (64,0)	81 (62,8)

* L'ascendance était auto-déclarée

► Résultats dans la population globale

La durée médiane de suivi a été de 37,3 mois.

Dans la population globale (analyse en ITT), la survie sans progression a été de 8,4 mois dans le groupe olaparib versus 4,8 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur du traitement par olaparib (HR = 0,35 ; IC à 95 % [0,25 - 0,49] ; p < 0,00001).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale (résultats intermédiaires à 58% de maturité) : 29,8 mois dans le groupe olaparib versus 27,8 mois dans le groupe placebo (HR= 0,88 ; IC à 95% [0,64 – 1,21] ; p=0,442).

Aucune différence n'a été observée entre les groupes olaparib et placebo sur la qualité de vie évaluée à l'aide de trois instruments différents: l'index TOI, le questionnaire FACT-O, le FACT-National Comprehensive Cancer Network Symptom Index de l'ovaire (FOSI).

► Résultats d'analyse dans les sous-groupes

- Sur le critère survie sans progression

Une analyse en sous-groupe réalisée post-hoc a montré chez les patientes **ayant une mutation du gène BRCA** (n=136), une médiane de survie sans progression améliorée de 6,9 mois dans le groupe olaparib en comparaison au placebo (11,2 mois versus 4,3 ; HR = 0,18 ; IC à 95% [0,10 - 0,31] ; p < 0,00001). Cette population correspond à celle retenue par l'AMM pour l'olaparib.

Dans le sous-groupe des patientes **sans mutation du gène BRCA** (n=118), la médiane de survie sans progression a été de 7,4 mois dans le groupe olaparib versus 5,5 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,9 mois (HR = 0,54 ; IC à 95 % [0,34 - 0,85] ; p = 0,0075).

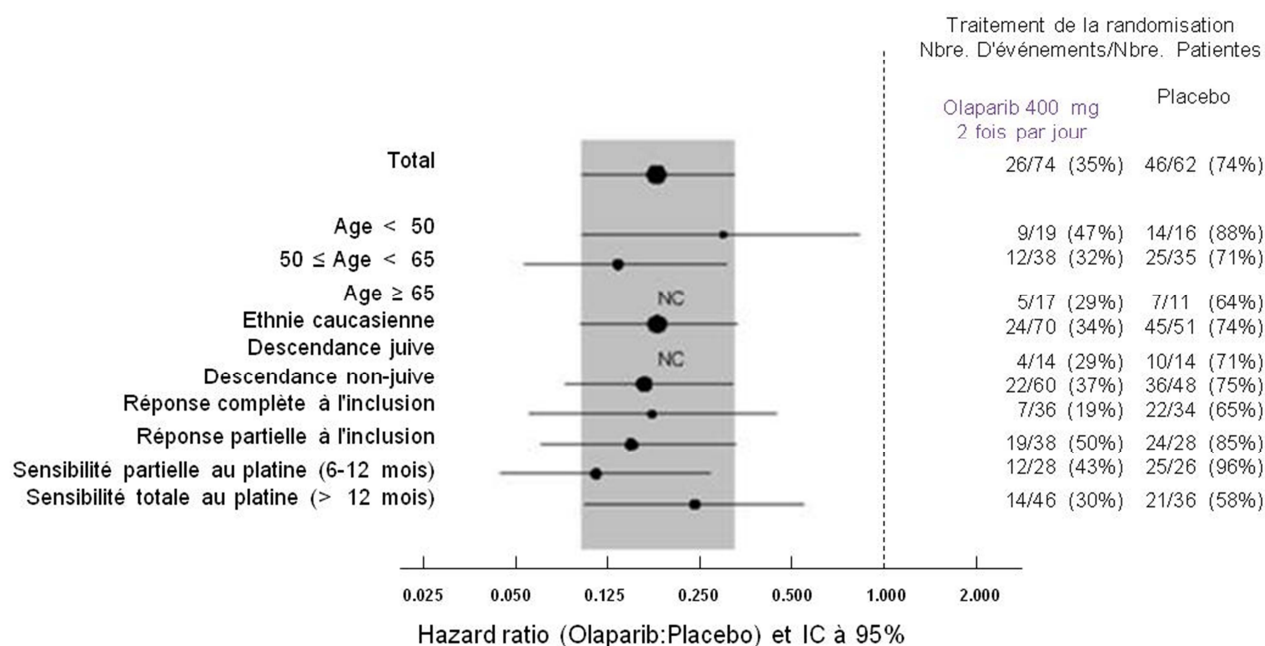
Tableau 2 : Survie sans progression en fonction du statut de la mutation BRCA

Survie sans progression (Etude DCO : 30/06/2010)	Risque relatif (olaparib versus Placebo)		
	olaparib (n=74)	Placebo (n=62)	
Groupe muté BRCA			
N (%) événements			0,18
IC 80%			[0,13; 0,26]
IC 95%	26 (35,1)	46 (74,2)	[0,10; 0,31]
valeur de p (Modèle de Cox*)			<0,00001
Médiane (mois)	11,2	4,3	
IC 95%	[8,3; NC]	[3,0 ; 5,4]	
Groupe non muté BRCA			
	Olaparib (n=57)	Placebo (n=61)	
N(%) événements			0,54
IC 95%			[0,34 ; 0,85]
valeur de p (Modèle de Cox*)	32 (56,1)	44 (72,1)	0,0075
Médiane (mois)	7,4	5,5	
IC 95%	[5,5; 10,3]	[3,7; 5,6]	

Dix-huit patientes étaient porteuses d'une mutation somatique des gènes BRCA (exclusion d'une mutation germinale). Une analyse formelle sur cette population n'a pu être menée en raison du faible effectif. Néanmoins la progression de la maladie a été rapportée chez 38% des patientes (3/8) du groupe olaparib et 60% des patientes (6/10) du groupe placebo, en faveur du groupe olaparib.

L'analyse de la survie sans progression selon les sous-groupes prédéfinis présentés dans la figure 1, montre des risques relatifs cohérents avec celui de la population des patientes mutées pour le gène BRCA.

Figure 1 : Analyse « Forest plot » de la survie sans progression selon les variables de stratification de la population avec mutation des gènes BRCA



La zone grisée représente l'intervalle de confiance à 95% du risque relatif de la population globale.

Facteurs inclus dans le modèle de Cox : le groupe de traitement (*olaparib*/Placebo), l'âge, la sensibilité au platine [6,12] />12 mois par rapport à l'avant dernière ligne de chimiothérapie à base de platine avant l'inclusion), la réponse objective à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine (RC/RP), l'ascendance juive (oui/non)

Un risque relatif <1 est en faveur du groupe *olaparib*

- Sur le critère survie globale

L'analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée après que 71 décès soient survenus (52% de maturité). Les résultats n'ont pas montré de différence entre le groupe olaparib et le groupe placebo dans la population avec mutation du gène BRCA (HR=0,73 IC95% [0,45 - 1,17] ; p=0,19175).

Tableau 3 : Survie globale en fonction du statut vis-à-vis de la mutation de BRCA

	<i>olaparib</i> (n=74)	Placebo (n=62)	Risque relatif (<i>olaparib</i> versus Placebo)
Survie globale (DCO : 26/11/2012)			
Groupe mute BRCA			
N (%) événements	37 (50)	34 (55)	0,73
IC 80%			[0,54; 1,01]
IC 95%			[0,45; 1,17]
Valeur de p (Modèle de Cox)			=0,19175
Médiane (mois)	34,9	31,9	
IC95%	[29,2; NC]	[23,1; 40,7]	
Groupe non muté BRCAwt			
	<i>Olaparib</i> (n=57)	Placebo (n=61)	
N (%) événements	36 (63,2)	41 (67,2)	0,93
IC 95%			[0,63 ; 1,55]
valeur de p (Modèle de Cox*)			=0,957
Médiane (mois)	24,5	26,2	
IC 95%	[19,8; 35,0]	[22,6; 33,7]	

*Facteurs inclus dans le modèle de Cox : le groupe de traitement (*olaparib*/Placebo), la sensibilité au platine [6,12] />12 mois par rapport à l'avant dernière ligne de chimiothérapie à base de platine avant l'inclusion), la réponse objective à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine (RC/RP), l'ascendance juive (oui/non)

Un risque relatif <1 est en faveur du groupe *olaparib*

NC non calculable

- Sur le contrôle de la maladie

Au sein de la population BRCA muté, le taux de contrôle de la maladie à 24 semaines a été de 57% dans le groupe *olaparib* et de 24% dans le groupe placebo.

- Sur la qualité de vie

Aucune différence n'a été observée entre les groupes *olaparib* et placebo concernant les symptômes déclarés par les patientes ou la qualité de vie liée à la santé HRQoL mesurée par les taux d'amélioration ou d'aggravation du FACT/NCCN Ovarian Symptom Index (FOSI) et de l'évaluation fonctionnelle dans le traitement du cancer de l'ovaire (FACT-O total).

08.2 Tolérance

- Dans la population totale de l'étude

Le pourcentage d'événements indésirables (EI) conduisant à l'arrêt du traitement à l'étude a été faible dans les deux groupes de traitement (*olaparib* : 5,1% ; placebo : 1,6%).

Les principaux EI survenus chez au moins 10% des patientes dans l'un des groupes de traitement ont été :

- des nausées (70,6 versus 35,9%) ;
- une fatigue (52,2% versus 39,1%) ;
- des vomissements (33,8% versus 14,1%) ;
- une anémie (21,3% versus 5,5%).

Plus de patientes du groupe *olaparib* par rapport au groupe placebo ont présenté des EI de grades 3 ou plus (*olaparib* : 40,4% ; placebo : 21,9%), les plus fréquemment rapportés ont été une fatigue et une anémie.

- **Dans la population des patientes ayant une mutation du gène BRCA**

Le profil de tolérance dans la population avec mutation du gène BRCA a été comparable à celui de la population générale de l'étude avec notamment :

- un pourcentage d'arrêt de traitement pour EI de 8,1% dans le groupe olaparib versus 0% dans le groupe placebo.
- un pourcentage de patientes avec un EI de grades ≥ 3 de 37,8% dans le groupe olaparib et de 17,7% dans le groupe placebo.

Les principaux EI rapportés avec une fréquence $\geq 10\%$ dans le groupe olaparib ont été des nausées, des vomissements et une fatigue.

Risques importants potentiels

✓ **Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aigüe myéloïde (LAM)**

L'incidence (à la date du 20 août 2014) des SMD/LAM chez les patients traités par l'*olaparib* était de 0,73%, avec 21 cas sur 2866 patients dans le programme de développement clinique. La répartition de ces 21 patients était la suivante:

- 14 cas dans les études de monothérapie
- et 7 cas dans les études de combinaison *olaparib* avec *carboplatine-paclitaxel* (4 patientes), *cediranib* (1 patiente) ou *cisplatine-irinotécan* (2 patientes).

L'incidence cumulative des SMD/LAM dans les bras contrôles dans les études randomisées était de 0,4% (soit 2 cas sur 550 patientes).

Les taux d'incidence des SMD/LAM dans l'analyse groupée des études de monothérapie en considérant la dose d'*olaparib* étaient:

- pour le regroupement de toutes les études de monothérapie (1039 patients) : 6/6294 patients-années, soit 0,95 pour 1000 patients-années
- pour l'analyse groupée des 11 études de monothérapie à la dose de 400 mg deux fois par jour (735 patients) : 5/4387 patients-années, soit 14 pour 1000 patients-années.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et ayant une mutation des gènes *BRCA* incluses dans les 5 études randomisées (études 19, 12, 41, SOLO1 et SOLO2), l'incidence de SMD/LAM était de 1,1% versus 0,6% dans les bras contrôles.

Néanmoins, un risque accru de survenue de SMD/LAM en cas d'exposition prolongé à l'*olaparib* ne peut être exclu.

✓ **Autres cancers primaires**

Les cas de nouveaux cancers primaires étaient soit cutanés (les plus fréquents dans la population générale) ou dans le spectre connu des seconds cancers observés en cas de syndrome de prédisposition génétique seins/ovaires.

A la date du 20 août 2014, le nombre de nouveaux cas de cancers primaires étaient de 23 événements (chez 21 patientes) rapportés chez 2866 patientes traités par l'*olaparib*, soit une incidence de 0,73%. Il y avait également un cas de cancer de vessie dans le groupe placebo dans l'étude 19.

Dix-neuf de ces 21 patientes avaient une mutation des gènes *BRCA1/2* (11 *BRCA1*, 6 *BRCA2* et 2 non spécifiées). Pour les 2 autres patientes, le statut *BRCA* était inconnu dans un cas et une mutation de type sauvage pour *BRCA* était observée dans l'autre cas.

Ces 23 événements étaient répartis ainsi:

- Dans les études randomisées : 5 événements au total avec 4 patientes traitées par l'*olaparib* et 1 dans un groupe placebo (dans l'étude 19: 2 dans le bras *olaparib* soit 1,47% et 1 dans le bras placebo, soit 0,78%; dans l'étude 12: 2 dans le bras *olaparib* soit 3,13%)
- Dans les études simple bras : 15 événements (chez 14 patientes) dans les études de monothérapie et 3 (chez 3 patientes) dans les études de combinaison.

Le spectre tumoral de ces 23 nouveaux cancers primaires était:

- dix cas de cancers cutanés,

- un mélanome,
- trois cas de cancers du sein, un cas de néoplasie mammaire intra-canalair (CCIS), un cancer colique, un cancer de vessie, un myélome, un cancer de la langue, un cancer pulmonaire et un cancer pulmonaire en rechute, un cancer gastrique, une néoplasie musculaire maligne (lésion présente avant traitement par l'olaparib) et un lymphome/leucémie lymphoblastique T.

La majorité de ces événements (16 patientes) a été rapportée pendant la période de traitement par l'olaparib, et après la période de suivi de l'étude chez 3 patientes.

Le délai médian entre le premier diagnostic de cancer et le début de traitement par l'olaparib était de 2,62 ans (0,7-11,64 ans).

✓ Pneumopathie

Jusqu'au 20 mai 2013, 10 patientes ont rapporté une pneumopathie parmi les 2034 patientes traitées par l'olaparib, soit une incidence cumulée de 0,5%. Dans les groupes placebo, cette incidence a été de 1/128 (0,78%) cas (étude 19) et 1/62 (1,6%) cas (étude 39, placebo-paclitaxel).

Il n'y a de preuve suffisante pour établir une association entre le traitement par olaparib et la survenue de pneumopathie dans le programme de développement clinique. L'information a été ajoutée au RCP en section 4.4 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » pour informer les prescripteurs.

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase II, randomisée, en double-aveugle, a évalué un traitement d'entretien par olaparib (LYNPARZA) en monothérapie versus placebo dans les cancers séreux de l'ovaire en rechute, sensibles au platine, faisant suite à deux lignes ou plus de chimiothérapies à base de platine.

Cette étude a été conduite chez des patientes non sélectionnées selon le statut mutationnel BRCA. L'analyse selon les sous-groupes prédéfinis dans la protocole (réponse tumorale, platino-sensibilité, descendance juive, statut BRCA) était prévue. L'analyse complète de la sous-population BRCA a été réalisée *a posteriori*.

Dans la population globale (analyse en ITT, suivi médian 37,3 mois), la survie sans progression (critère principal) a été de 8,4 mois dans le groupe olaparib versus 4,8 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 3,6 mois en faveur du traitement par olaparib (HR = 0,35 ; IC à 95 % [0,25-0,49] ; $p < 0,00001$).

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale : 29,8 mois dans le groupe olaparib versus 27,8 mois dans le groupe placebo (HR= 0,88 ; IC à 95% [0,64 - 1,21] ; $p=0,442$).

Une analyse en sous-groupes définis a posteriori a montré, chez les patientes **ayant une mutation du gène BRCA (n=136)**, une médiane de survie sans progression améliorée de 6,9 mois dans le groupe olaparib en comparaison au placebo (11,2 mois versus 4,3 ; HR = 0,18 ; IC à 95% [0,10 - 0,31] ; $p < 0,00001$). En raison du choix d'une analyse réalisée dans un sous-groupe non initialement prévu, le niveau de preuve de ce résultat est faible. Néanmoins, cette population correspond à celle retenue par l'AMM pour l'olaparib.

Dix-huit patientes étaient porteuses d'une mutation somatique des gènes BRCA (sans mutation germinale). Une analyse formelle sur cette population n'a pu être menée en raison du faible effectif. Néanmoins la progression de la maladie a été rapportée chez 38% des patientes (3/8) du groupe olaparib et 60% des patientes (6/10) du groupe placebo, en faveur de meilleurs résultats dans le groupe olaparib.

L'analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée après que 71 décès soient survenus (environ la moitié des événements attendus pour l'analyse de ce critère :52% de maturité). Les résultats n'ont pas montré de différence entre le groupe olaparib et le groupe placebo dans la population avec mutation du gène BRCA (HR=0,73 IC95% [0,45; 1,17] ; $p=0,19175$).

La qualité de vie n'a pas différencié entre les deux groupes que ce soit dans la population générale ou celle avec mutation du gène BRCA.

Dans le sous-groupe des patientes **sans mutation du gène BRCA (n=118)** (hors AMM), la médiane de survie sans progression a été de 7,4 mois dans le groupe olaparib versus 5,5 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 1,9 mois HR = 0,54 ; IC à 95 % [0,34 - 0,85] ; p = 0,0075).

Le profil de tolérance dans la population avec mutation du gène BRCA a été comparable à celui de la population générale de l'étude avec notamment :

- un pourcentage d'arrêt de traitement pour EI de 8,1% dans le groupe olaparib versus 0% dans le groupe placebo.
- un pourcentage de patientes avec un EI de grade ≥ 3 de 37,8% dans le groupe olaparib et de 17,7% dans le groupe placebo.

Les principaux EI rapportés avec une fréquence $\geq 10\%$ dans le groupe olaparib ont été des nausées, des vomissements et une fatigue.

S'agissant d'un traitement d'entretien qui sera administré jusqu'à progression de la maladie, des données de tolérance au long cours sont nécessaires pour statuer sur le volet tolérance avec un recul optimal.

08.4 Programme d'études

8.4.1 Suivi particulier de pharmacovigilance/Plan de gestion des risques (PGR)

Pas de mesures de minimisation du risque.

8.4.2 Engagements dans le cadre de l'AMM

Demande d'études cliniques complémentaires ou d'études de suivi	Date prévue de remise du rapport d'étude
Etude d'efficacité post-commercialisation (PAES) : Afin de définir plus précisément l'efficacité à long terme de l' <i>olaparib</i> chez les patientes atteintes d'un cancer sévère de haut grade de l'ovaire, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène <i>BRCA</i> , le titulaire de l'AMM doit soumettre l'analyse finale de la survie globale (SG) de l'étude D0810C00019, étude de phase II randomisée multicentrique, en double aveugle.	Juin 2017
Etude d'efficacité post-commercialisation (PAES) : Afin de confirmer l'efficacité de l' <i>olaparib</i> chez les patientes atteintes d'un cancer sévère de haut grade de l'ovaire, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène <i>BRCA</i> , le titulaire de l'AMM doit soumettre les résultats de l'étude D0816C00002, étude de phase III randomisée, multicentrique, en double aveugle contrôlé versus placebo.	Décembre 2018
Etude d'efficacité post-commercialisation (PAES) : Afin de définir plus précisément l'efficacité de l' <i>olaparib</i> chez les patientes atteintes d'un cancer sévère de haut grade de l'ovaire, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène <i>BRCA</i> somatique, le titulaire de l'AMM doit mener et présenter les résultats d'une étude de phase IV, multicentrique, en ouvert, bras unique, non randomisée, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine et qui sont porteuses d'une mutation du gène <i>BRCA</i> germinale ou somatique avec une perte fonctionnelle.	Septembre 2018

8.4.3 Etudes en cours

Le laboratoire réalise 2 études de phase III multicentriques, randomisées, dans le cancer de l'ovaire, les études SOLO 1 (D0816C00001) et SOLO 2 (D0816C00002) (en collaboration avec le réseau européen ENGOT, European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups). Ces études exploreront l'efficacité de l'*olaparib* sous forme de comprimés. La formulation de comprimés à 75 mg sera testée à la dose de 300 mg comprimés deux fois par jour dans ces 2 essais.

L'étude SOLO 1 évalue le traitement d'entretien par l'*olaparib* en monothérapie dans les cancers de l'ovaire à un stade avancé (stade FIGO III-IV) chez des patientes avec une mutation du gène *BRCA* ayant reçu une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

L'étude SOLO 2 a pour but d'évaluer le traitement d'entretien par l'*olaparib* en monothérapie dans les cancers de l'ovaire en rechute, sensibles au platine, chez des patientes avec une mutation du gène *BRCA*, en réponse complète ou partielle après une chimiothérapie à base de platine. Cette étude se déroule dans 17 pays dont la France (environ 80 sites dont 12 sites en France) et a pour objectif la randomisation de 264 patientes. Le recrutement s'est achevé en novembre 2014 et la fin des randomisations le 5 décembre 2014, avec un total de 295 patientes randomisées dont 51 en France.

Les résultats de la PFS de l'étude SOLO 2 sont attendus pour la fin de l'année 2015 et pourraient conduire à l'enregistrement d'une extension de gamme avec la forme galénique comprimé.

L'olaparib est également en cours de développement dans plusieurs cancers à tumeurs solides tels que le cancer du sein, du pancréas, de l'estomac et de la prostate.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le diagnostic définitif et l'identification du stade du cancer de l'ovaire reposent sur la chirurgie et l'examen cytologique ou histologique des échantillons de tissus. Conformément à la classification FIGO, on distingue les cancers diagnostiqués à un stade précoce (stade I) et les autres considérés comme des stades avancés (stades II, III, IV).

Après la chirurgie initiale de diagnostic et d'exérèse, la chimiothérapie standard systémique pour les stades avancés est une combinaison de platine et de taxane (habituellement le carboplatine et le paclitaxel) associé ou pas à un antiVEGF (bevacizumab). Un traitement d'entretien par antiVEGF seul est ensuite administré lorsque celui-ci a été introduit en première ligne.

En cas de rechute sensible au platine (rechute survenue dans délai d'au moins 6 mois après la fin de la dernière cure par sels de platine), le protocole est modifié en associant au sel de platine un autre médicament notamment gemcitabine ou doxorubicine liposomale pégylée. A l'issue de cette seconde ligne de traitement, les patientes sont surveillées activement sans traitement médicamenteux spécifique. Pour les patientes qui n'auraient pas reçu de bevacizumab en première ligne, il est possible de l'introduire en association au carboplatine-gemcitabine. En dépit d'un taux de réponse élevé, la récurrence reste fréquente.

Les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA et atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible au platine et en rechute représentent une sous-population bien définie. En France, il est habituel de passer par une consultation d'oncogénétique avant la détermination d'un statut mutationnel BRCA. Malgré la possibilité de personnaliser leur prise en charge, aucun traitement dédié et spécifique de ces patientes n'est disponible et la prise en charge est la stratégie thérapeutique décrite ci-dessus.

L'olaparib (LYNPARZA) est un traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sévère de haut grade, en rechute sensible au platine, à partir de deux lignes ou plus de chimiothérapies à base de platine et porteuses d'une mutation (somatique ou germinale) des gènes BRCA.

Faute de donnée disponible chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie à base de sels de platine associée au bevacizumab puis bevacizumab en monothérapie comme traitement d'entretien (en première ligne ou en seconde ligne en cas de tumeur sensible aux sels de platine), sa place dans le cadre de cette stratégie thérapeutique n'est pas connue.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de l'ovaire engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer de l'ovaire à visée curative.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement d'entretien après au moins deux lignes de chimiothérapies à base de platine
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse en cas de mutation du gène BRCA.

▶ Intérêt de santé publique :

Les cancers de l'ovaire, des trompes de Fallope ou le cancer péritonéal primitif représentent des situations cliniques graves mais relativement peu fréquentes et constituent donc un fardeau de santé publique modéré. Le fardeau représenté par la population atteinte d'un cancer de l'ovaire séreux de haut grade, sensible au platine, en rechute et dont la tumeur présente une mutation (somatique ou germinale) des gènes BRCA est faible.

L'amélioration de la prise en charge du cancer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan Cancer 2009-2013).

Au vu des données disponibles (amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par olaparib par rapport au groupe surveillance seule, absence d'impact sur la survie globale), l'impact sur la morbi-mortalité est difficilement quantifiable.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité LYNPARZA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYNPARZA est important dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui répondent (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. ».

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant avec mutation de BRCA et qui répondent à une chimiothérapie par sels de platine, le traitement d'entretien par LYNPARZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport au placebo.

010.3 Population cible

La population cible de l'olaparib (LYNPARZA) comprend les patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire haut grade séreux récidivant, sensible au platine, porteuses d'une mutation germinale et/ou somatique BRCA, en réponse à une seconde ligne de chimiothérapie à base de sels de platine.

L'Institut de Veille Sanitaire a estimé l'incidence du cancer de l'ovaire en 2012 à 4 615 cas par an. Les cancers de l'ovaire sont le plus souvent des carcinomes épithéliaux (90%)⁴ et comprennent différents types histologiques dont le type séreux est le plus commun et représente 80 à 85% de ces cancers, suivi du type endométrioïde (10%).

Le type séreux de haut grade était présent dans 85% des cas (avis d'experts).

En intégrant les corrélations entre les aberrations moléculaires et les différents types histologiques, la fréquence du haut grade séreux est aujourd'hui revue à la hausse, mais sans donnée chiffrée, elle a été prise en compte dans 85% des cas, soit entre 2 825 et 3000 patientes.

Le taux de mutation *BRCA* diffère selon les sources entre 10 et 38%. Une revue de la littérature suggère que ce taux est plus élevé en cas de type histologique haut grade séreux et de sensibilité au platine. Le taux de mutation germinale (*gBRCA*) est estimé en première ligne à 14% en population générale et 17,1% chez la patiente de haut grade séreux⁵. Si on considère les mutations germinales (*gBRCA*) et somatiques (*tBRCA*), le taux est estimé à 22,6%, soit entre 638 et 678 patientes par an.

Les rechutes suite à une chimiothérapie de 1^{ère} ligne à base de platine surviennent chez 75% des patientes en stade avancé, soit 478 à 508 patientes.

Lorsque l'intervalle libre est supérieur à 6 mois, les patientes ont une rechute dite sensible au platine et leur fréquence est estimée entre 70%⁶ et 80%⁷ dans la population générale, et à 85%² chez les patientes présentant une mutation, soit 406 à 432 patientes.

Le traitement standard de deuxième ligne comprend une association à base de sels de platine qui permet d'obtenir un taux de réponse de 50% à 60% dans la population générale des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire³, voire 50 à 70% chez les patientes sensibles au platine. Des données sur les patientes mutées sur les gènes *BRCA* montrent qu'elles répondent dans 65%² des cas. Nous retiendrons le taux de réponse de 60%.

La population cible de LYNPARZA serait de l'ordre de **250 patientes par an**.

Un certain nombre de patients n'ayant pas bénéficié de l'olaparib en traitement d'entretien en deuxième ligne pourraient en bénéficier lors des lignes suivantes. Sur avis d'expert, il est estimé que 50 patientes environ seraient éligibles à ce traitement, et principalement les dix-huit premiers mois à partir de la mise à disposition de ce médicament.

⁴ Colombo N, Peiretti M, Parma G, et al. on Behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* 2010 ; 21 (Supplement 5) : v23-v30.

⁵ Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. *BRCA* mutation frequency and patterns of treatment response in *BRCA* mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 ; 30 : 2654-63

⁶ Referentiel Bon usage, cancers gynécologiques 2012

⁷ Haute Autorité de Santé Avis de la commission de Transparence Yondelis

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. » et à la posologie de l'AMM.

La Commission préconise, dans le cas de patientes qui ne sont pas connues comme étant porteuses d'une mutation BRCA, mais qui correspondent aux critères de l'AMM d'Olaparib (rechute platine sensible) une détermination du statut BRCA rapide, dès la réponse connue. La recherche des mutations des gènes BRCA devrait se faire dans les établissements de santé effectuant des consultations d'oncogénétique ou dans les plateformes de génétique moléculaire de l'INCa.

Lorsqu'une meilleure appréciation de l'efficacité de l'olaparib, dans les populations de patients définis par la présence ou l'absence de mutations de BRCA sera obtenue, la CT envisagera de réviser son avis afin de permettre la diffusion de l'identification de ces mutations au-delà des centres recommandés aujourd'hui par la HAS et listés ci-dessus.

La Commission insiste sur l'importance de la consultation d'oncogénétique et de l'accompagnement nécessaire aux femmes ayant une mutation constitutionnelle de BRCA qui exposent ces patientes à une majoration du risque de cancer nécessitant un accompagnement et une prise en charge spécifique de la patiente et des apparentés selon une procédure clairement identifiée par l'INCa.

La Commission souligne qu'une efficacité de l'olaparib a également été observée chez les patients sans mutation BRCA.

► Conditionnement

A raison d'une posologie de 16 gélules par jour, le conditionnement par flacon de 448 gélules (16 gélules x 28 jours) contient le total des gélules nécessaires pour un traitement mensuel. Cependant, la Commission souligne le besoin de réduire le nombre d'unités de prise orale par jour.

ANNEXE 1

Classification FIGO

Stades FIGO	Description
	Tumeur primitive non évaluable Pas de lésion ovarienne
I	Tumeur limitée aux ovaires
IA	Tumeur limitée à un seul ovaire, capsule intacte, pas d'ascite
IB	Tumeur des deux ovaires, capsules intactes, pas d'ascite
IC	Tumeur uni ou bilatérale avec rupture capsulaire ou tumeur à la surface ovarienne ou cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
II	Tumeur ovarienne uni ou bilatérale étendue au pelvis
IIA	Extension à l'utérus et/ou aux trompes sans ascite
IIB	Extension aux autres tissus pelviens sans ascite
IIC	Extension pelvienne avec cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
III	Tumeur ovarienne uni ou bilatérale avec métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales (rétropéritonéales ou inguinales)
IIIA	Métastases péritonéales microscopiques au-delà du pelvis
IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis mais ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
IIIC	Métastases péritonéales au-delà du pelvis, de plus de 2 cm dans sa plus grande dimension et/ou adénopathies métastatiques régionales
IV	Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales) touchant le foie ou d'autres organes viscéraux ou épanchement pleural