

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
13 juin 2018***Date d'examen par la Commission : 30 mai 2018****niraparib*****ZEJULA 100 mg, gélules**

Boîte de 28 (CIP : 34009301 308 6 5)

Boîte de 56 (CIP : 34009301 308 5 8)

Boîte de 84 (CIP : 34009 301 266 8 4)

Laboratoire Centre Spécialités Pharmaceutiques

Code ATC	<b>L01XX54 (autre antinéoplasique)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Zejula est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>En prenant en compte à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la démonstration de la supériorité de niraparib par rapport au placebo sur la survie sans progression avec une quantité d'effet variable selon le statut mutationnel BRCA (+ 5,4 mois dans la cohorte sans mutation germinale du gène BRCA et + 15,5 mois dans la cohorte avec mutation germinale du gène BRCA),</li> <li>- l'absence de gain démontré sur la survie globale à ce jour,</li> <li>- le profil de tolérance marqué par un nombre élevé d'EI de grades <math>\geq 3</math>, survenus chez environ trois quarts des patientes au cours du traitement,</li> </ul> <p>la Commission considère que ZEJULA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo, dans 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 et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.</p>
<b>ISP</b>	<b>ZEJULA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>ZEJULA (niraparib) est un traitement d'entretien à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne, indépendamment du statut BRCA, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.</p> <p>En cas de mutation du gène BRCA, la place de niraparib vis-à-vis de l'olaparib comme traitement d'entretien n'est pas connue du fait de l'absence de donnée comparative.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16/11/2017 (procédure centralisée)										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>ATU de cohorte débutée en octobre 2017 (34 patientes traitées au 11 décembre 2017) dont le libellé est le suivant : « Niraparib 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, sans mutation du gène BRCA (germinale et somatique), récidivant et sensible au platine, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine et non éligibles au bevacizumab. La prescription de niraparib doit être validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire ».</p> <p>ATU nominative</p> <p>Médicament soumis à prescription hospitalière.</p> <p>Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.</p> <p>Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.</p>										
Classification ATC	<table><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L01</td><td>Antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01X</td><td>Autres antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XX</td><td>Autres antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XX54</td><td>niraparib</td></tr></table>	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Antinéoplasiques	L01X	Autres antinéoplasiques	L01XX	Autres antinéoplasiques	L01XX54	niraparib
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs										
L01	Antinéoplasiques										
L01X	Autres antinéoplasiques										
L01XX	Autres antinéoplasiques										
L01XX54	niraparib										

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités ZEJULA 100 mg gélule, sur les listes sécurité sociale et collectivités, dans 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, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

Le niraparib (ZEJULA) est un inhibiteur de l'enzyme PARP (poly-ADP ribose polymérase) utilisé dans le traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

Dans ce contexte de traitement d'entretien d'un cancer ovarien par un inhibiteur du PARP, la Commission de la transparence a évalué l'olaparib (LYNPARZA) le 29 avril 2015 et avait attribué à cette spécialité un SMR important et une ASMR IV en cas de mutation (somatique ou germinale) des gènes BRCA.

A noter que l'AMM de LYNPARZA (olaparib) contrairement à celle de ZEJULA (niraparib) est limitée aux patientes ayant une tumeur avec mutation du gène BRCA.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

## 04 POSOLOGIE

---

« La dose est de trois gélules de 100 mg une fois par jour, soit l'équivalent d'une dose quotidienne totale de 300 mg. Les patientes doivent être encouragées à prendre leur dose à peu près à la même heure chaque jour.

L'administration au coucher est une méthode possible pour gérer les nausées.

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

### Patientes de faible poids corporel

Environ 25% des patientes de l'étude NOVA pesaient moins de 58 kg et environ 25% des patientes pesaient plus de 77 kg. L'incidence d'EI de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patientes de faible poids corporel (78%) que chez celles présentant un poids élevé (53%). Seulement 13 % des patientes de faible poids corporel sont restées à la dose de 300 mg au-delà du Cycle 3. Une dose initiale de 200 mg pour les patientes pesant moins de 58 kg peut être envisagée. »

*Note : Le Laboratoire indique qu'une demande de variation de type II a été déposée à l'EMA et portant sur la partie posologie du résumé des caractéristiques du produit. La nouvelle section posologie concerne les patientes pesant moins de 77 kg ou présentant une numération plaquettaire <150 000/ $\mu$ L.*

## 05 BESOIN MEDICAL

---

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<sup>1</sup>, 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 un 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 de l'introduire 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.

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. 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 ;

---

<sup>1</sup> Cf. Annexe 1

- 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 suivante<sup>2</sup> :

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 :

- 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 %

Depuis décembre 2014, l'olaparib a obtenu l'AMM en monothérapie en traitement d'entretien ciblant cette mutation à partir de la deuxième ligne de traitement. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme partiellement couvert pour cette sous-population de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

En l'absence de mutation, il n'y a pas de traitement d'entretien recommandé après l'obtention d'une rémission après la seconde rechute. De ce fait, le besoin médical peut être considéré comme non couvert pour cette sous population.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

**Pour la sous-population des patientes avec une mutation BRCA :**

Le comparateur cliniquement pertinent de ZEJULA est l'olaparib (LYNPARZA).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
LYNPARZA (olaparib) ASTRA ZENECA	oui	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	29/04/20 15	Important	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	oui

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

		BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine			termes d'efficacité par rapport au placebo.	
--	--	--	--	--	---	--

\*classe pharmaco-thérapeutique

### Pour la sous-population des patientes sans mutation BRCA :

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ZEJULA.

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant

### Conclusion

**LYNPARZA (olaparib) est le comparateur cliniquement pertinent à ZEJULA en présence d'une mutation BRCA.**

**Pour la population des patientes sans mutation BRCA, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ZEJULA.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Pays-Bas	oui	AMM
Danemark		
Autriche		
Finlande		
Allemagne		
Royaume-Uni		

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé repose sur les résultats de l'étude pivot ENGOT-OV16/NOVA analysée ci-après.

### 08.1 Efficacité

#### Etude ENGOT-OV16/NOVA

Etude<sup>3</sup> de phase III, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué un traitement d'entretien par niraparib (ZEJULA) en monothérapie versus placebo chez des patientes avec récurrence d'un cancer épithélial sévère principalement de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope, ou péritonéal primitif et qui étaient sensibles au schéma thérapeutique à base de platine (sensibilité définie par la survenue d'une rechute plus de 6 mois après leur avant-dernière ligne de traitement à base de platine) et en réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP) à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine.

<sup>3</sup> Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-64

L'étude a recruté 2 cohortes de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire :

- patientes porteuses d'une mutation germinale du gène BRCA ou une variante génétique du gène BRCA ou une délétion suspecte : cohorte gBRCA
- patientes sans mutation germinale de BRCA : cohorte non-gBRCA

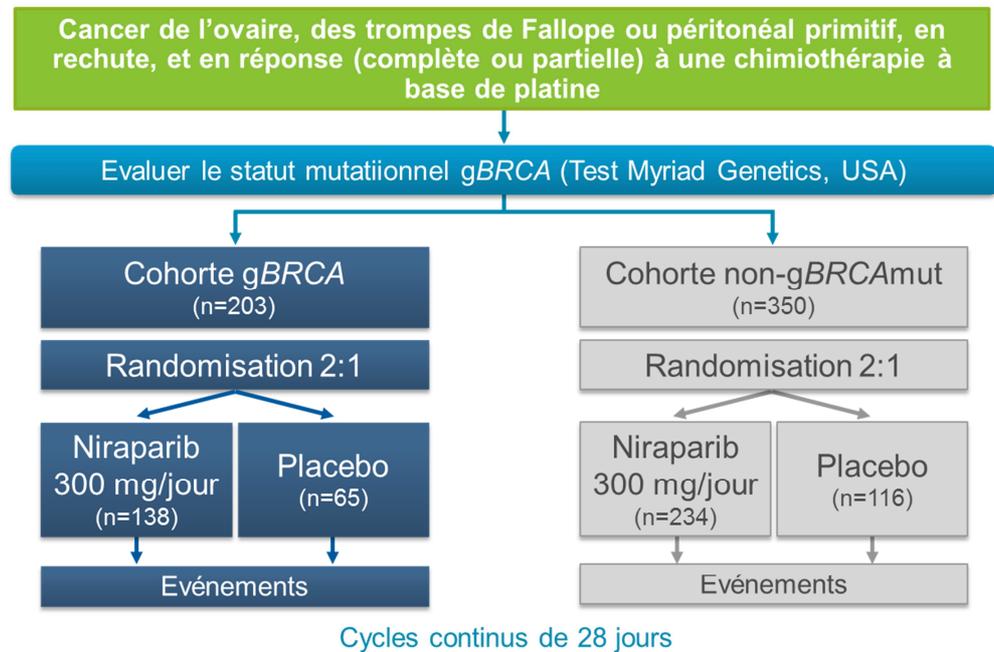
## Méthodologie

Dates et durée de l'étude	<p>Recrutement de la première patiente : 26 août 2013  Date de <i>cut-off</i> pour l'analyse principale : 30 mai 2016  Gel de la base de données : 20 juin 2016  Publication du rapport : 24 septembre 2016</p>
Critères de sélection	<p><b>Les principaux critères d'inclusion étaient :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Femmes âgées de &gt; 18 ans</li> <li>▪ Patiente acceptant que soit effectué un test du statut mutationnel BRCA</li> <li>▪ Diagnostic histologique du cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du cancer primitif du péritoine séreux de haut grade</li> <li>▪ Cancer de haut grade séreux ou à prédominance séreuse ou supposé ayant une mutation BRCA</li> <li>▪ Patientes ayant terminé au moins 2 cures précédentes de chimiothérapie à base de sel de platine (par exemple, carboplatine, oxaliplatine ou cisplatine): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pour l'avant-dernière cure de chimiothérapie à base de platine avant l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ maladie sensible au platine après ce traitement</li> </ul> </li> <li>○ Pour la dernière cure de chimiothérapie avant la randomisation : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ avoir reçu au moins 4 cycles de chimiothérapie par platine</li> <li>▪ avoir obtenu une réponse partielle ou complète</li> <li>▪ avoir soit <ul style="list-style-type: none"> <li>• un taux de CA-125 dans la limite de la normale, OU</li> <li>• une diminution &gt; 90% de CA-125 en réponse à la chimiothérapie à base de sels de platine et stable pendant 7 jours.</li> </ul> </li> <li>▪ ne pas présenter de lésion mesurable &gt; 2 cm au moment de la randomisation dans l'étude</li> </ul> </li> <li>○ Randomisation dans les 8 semaines qui suivent la fin de leur dernière cure de chimiothérapie à base de platine</li> </ul> </li> <li>▪ Acceptant de remplir les questionnaires d'évaluation PRO (<i>Patient-reported outcomes</i>) pendant l'étude et une dernière fois 8 semaines après l'arrêt du traitement</li> <li>▪ Disposer d'un échantillon tumoral (dans paraffine)</li> <li>▪ Score de performance PS ECOG de 0 à 1</li> <li>▪ Fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquates : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ neutrophiles (NAN) <math>\geq 1,500/\mu\text{L}</math>,</li> <li>○ hémoglobine <math>\geq 9</math> g/dL,</li> <li>○ plaquettes <math>\geq 100,000/\mu\text{L}</math>,</li> <li>○ Créatinine sérique <math>\leq 1.5 \times</math> la limite supérieure de la normale (ULN) ou clairance de la créatinine calculée <math>\geq 60</math> mL/minute,</li> <li>○ bilirubine totale <math>\leq 1.5 \times</math>ULN (ou bilirubine directe <math>\leq 1 \times</math>ULN),</li> <li>○ aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) <math>\leq 2.5 \times</math>ULN sauf si présence de métastases hépatiques (auquel cas <math>\leq 5 \times</math>ULN).</li> </ul> </li> <li>▪ Pour les femmes en âge de procréer avoir recours à une contraception adaptée.</li> </ul> <p><b>Les principaux critères de non inclusion étaient :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ponction d'ascite pendant les 2 derniers cycles de la dernière chimiothérapie</li> <li>▪ Radiothérapie palliative dans la dernière semaine précédant la randomisation concernant &gt;20% de la moelle osseuse</li> <li>▪ Toxicité &gt; grade 2 persistante liée à la dernière thérapie anti-cancéreuse</li> <li>▪ Métastases cérébrales ou cérébro-méningées ou leptoméningées non</li> </ul>

	<p>contrôlées</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hypersensibilité connue au niraparib</li> <li>▪ Intervention chirurgicale majeure dans les 3 semaines précédant la randomisation, ou patientes ne s'étant pas rétabli des effets d'une quelconque opération chirurgicale précédente</li> <li>▪ Diagnostic, ou traitement d'un cancer invasif autre qu'un cancer de l'ovaire ≤2 mois précédant la randomisation (sauf carcinome basocellulaire ou épidermoïde traité définitivement)</li> <li>▪ Patientes considérées comme à risque de santé lié à un trouble médical grave, non contrôlé, et non tumoral ou une infection active non-contrôlée (exemple mais non limité à infarctus du myocarde, arythmie ventriculaire récente...)</li> <li>▪ Antécédents ou preuve actuelle d'une maladie, traitement, ou anomalie de résultats de laboratoire qui pourrait compromettre les résultats de l'étude, interférer avec la participation de la patiente sur toute la durée de l'étude, ou bien qu'il n'est pas dans le meilleur intérêt de la patiente de participer <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patientes ayant reçu une transfusion dans les 4 semaines précédant l'administration de la première dose de l'étude (critère d'exclusion ajouté lors de l'amendement n°4)</li> </ul> </li> <li>▪ Patientes enceintes ou allaitantes ou ayant une intention de grossesse pendant la durée prévue de l'étude</li> <li>▪ Patientes immunodéprimées (patientes avec splénectomie acceptées)</li> <li>▪ Patientes avec une maladie hépatique active connue (hep B, C)</li> <li>▪ Traitement antérieur par un inhibiteur de PARP</li> <li>▪ Patientes avec allongement de l'intervalle QT de base &gt; 470 millisecondes (amendement n° 3)</li> <li>▪ Patientes recevant un traitement concomitant qui allonge le QTc et qui ne pouvait pas être stoppé pendant la durée de l'étude (amendement n°3)</li> </ul>
Cadre et lieu de l'étude	<p>L'étude a été réalisée par le groupe collaboratif européen <i>European Network for Gynecological Oncological Trial</i> (ENGOT) dans 128 centres dans les pays suivants: Etats-Unis (41 centres), Allemagne (13), Royaume Uni (10), Canada (9), Israël (8), Italie (8), France (7), Espagne (7) Belgique (5), Pologne (5), Danemark (4), Autriche (3), Hongrie (3), Suède (3), and Norvège (2).</p>
Produits étudiés	<p>Les patientes incluses dans l'étude devaient tout d'abord :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avoir reçu au moins 2 lignes de chimiothérapies à base de platine, dont au moins une avant d'être randomisée,</li> <li>- Avoir une réponse complète ou partielle à la dernière chimiothérapie à base de platine,</li> <li>- Ne pas avoir une lésion mesurable &gt;2 cm, ET</li> <li>- Avoir un taux de CA-125 normal (ou une réduction &gt;90% du taux de CA-125 stable pendant 7 jours) pendant la dernière chimiothérapie de platine.</li> </ul> <p>Après une période de sélection de 28 jours, les patientes éligibles étaient incluses dans l'une ou l'autre des 2 cohortes séparément selon le résultat du statut mutationnel BRCA déterminé par un test <i>Myriad Integrated BRCA</i> Analysis dans l'une ou l'autre des 2 cohortes, et randomisées dans chaque cohorte selon un ratio 2 :1 pour recevoir soit (Figure 3) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niraparib à la posologie de 300 mg/jour <i>per os</i> (3 gélules de 100 mg) (<b>groupe niraparib</b>) ;</li> <li>- ou un placebo 3 gélules/jour d'apparence similaire <i>per os</i> (<b>groupe placebo</b>).</li> </ul> <p>La randomisation devait avoir lieu dans les 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie à base de sel de platine.</p> <p>Les patientes du groupe placebo n'étaient autorisées à aucun moment à passer dans le groupe niraparib (pas de <i>cross-over</i>).</p> <p>Les traitements étaient administrés pendant des cycles de 28 jours sans interruption jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable ou le décès. Des visites de suivi étaient programmées toutes les 4 semaines.</p>

En cas d'événements indésirables sévères, le traitement pouvait être interrompu pendant 28 jours maximum. Après la résolution éventuelle d'un tel événement indésirable, le traitement pouvait être redémarré à une dose réduite de 200 mg/jour, puis jusqu'à 100 mg/jour, selon les critères spécifiés par le protocole pour gérer les événements indésirables et minimiser les arrêts de traitement (selon le RCP).

Figure 1 : Etude ENGOT-OV16/NOVA – Schéma de l'étude



Les patientes de la **cohorte non-gBRCA** ont été en plus testées pour la détermination de la présence d'un défaut de recombinaison homologue (HRD<sup>4</sup>) selon le test *Myriad myChoice* qui évalue trois mesures indirectes d'instabilité du génomique tumorale : perte d'hétérozygotie, déséquilibre allélique télomérique (DAT) et transitions d'états à grande échelle (ce test a été introduit lors de l'amendement n°4 et réalisé rétrospectivement pour les patientes qui avait été incluses au moment de cet amendement). Les patientes de la cohorte non-gBRCA étaient ainsi identifiées comme étant soit :

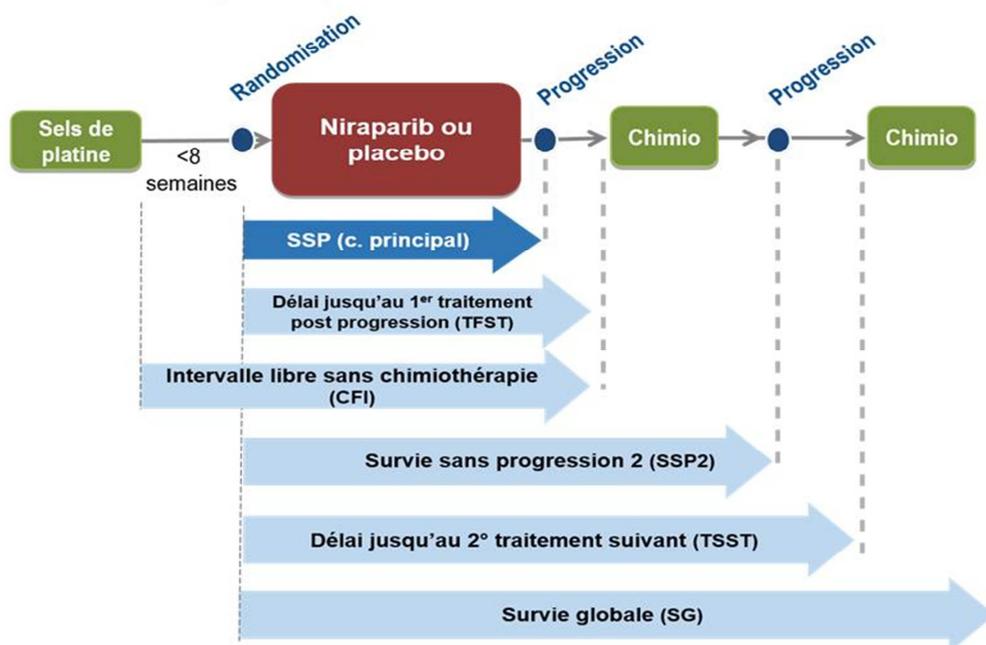
- HRD-positif (HRD+) correspondant aux tumeurs présentant une déficience en recombinaison homologue ou une mutation somatique du gène BRCA. Parmi les patients HRD+, deux sous-groupes ont été définis : patientes avec mutation somatique BRCA (HRD-positif / sBRCA), et celles sans mutation (ni germinale ni somatique) de BRCA (HRD-positif / BRCAwt) ;
- HRD-négative (HRD-) correspondant aux tumeurs ne présentant pas une déficience en recombinaison homologue et des mutations somatiques de BRCA ;
- HRD-non déterminé (HRDnd) correspondant aux tumeurs pour lesquelles la présence ou l'absence de déficience en recombinaison homologue et de mutations somatiques de BRCA n'a pas pu être identifiée.

<sup>4</sup> Défaut de recombinaison homologue (Homologous Recombination Deficiency) = dérégulation dans la voie de réparation de l'ADN par recombinaison homologue (due à des mutations ou des altérations génétiques) conduisant à une instabilité génomique et à une incapacité à réparer efficacement l'ADN endommagé. Les cellules tumorales HRD+ seraient plus sensibles aux agents endommageant l'ADN tels que les sels de platine ou les inhibiteurs de PARP.

<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Le critère de jugement principal était la <b>survie sans progression (SSP)</b>, évaluée par un <b>Comité de Revue Indépendant (CRI)</b>, et définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie ou du décès quelle qu'en soit la cause.</p> <p>En raison de la localisation pelvienne du cancer de l'ovaire et de la présence fréquente de masses péritonéales ou d'ascite, l'imagerie ne peut pas toujours être fiable pour documenter la progression. C'est pourquoi le <i>Gynecologic Cancer Intergroup</i> (GCIG) recommande que la progression tumorale soit évaluée à la fois par des critères radiologiques (RECIST) mais également par des critères cliniques validés et pertinents. Ainsi la progression était définie par la présence d'au moins 1 des 3 critères suivants:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Imagerie de la tumeur montrant une progression tumorale selon les critères RECIST version v1.1 par TDM tomodensitométrie ou IRM, réalisées toutes les 8 semaines <math>\pm</math> 7 jours jusqu'au cycle 14 (56 semaines) puis ensuite toutes les 12 semaines <math>\pm</math> 7 jours (3 cycles) ;</li> <li>2. Tests diagnostiques additionnels (par exemple histologie/cytologie, ultrasons, endoscopy, PET scan) ayant identifié de nouvelles lésions ou ayant déterminé de manière non équivoque une progression et une élévation du CA-125 selon les critères du <i>Gynecologic Cancer Intergroup</i> (GCIG).</li> <li>3. Signes et symptômes de progression de la maladie non reliés à une cause non maligne ou iatrogénique ([1] douleur non traitable liée au cancer, [2] occlusion intestinale maligne ou dysfonctionnement aggravé ; ou [3] aggravation symptomatique non équivoque d'une ascite ou d'une effusion pleurale) <u>ET</u> élévation du CA-125 selon les critères du GCIG.</li> </ol>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Les critères secondaires non hiérarchisés étaient (Figure 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Délai jusqu'au premier traitement post progression (time to first subsequent treatment, TFST)</b>, défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'initiation de la première thérapie anti-cancéreuse suivant le traitement d'entretien, ou la date du décès. Les patientes qui n'avaient pas reçu de traitement en post-progression étaient censurées à la date de dernier contact ;</li> <li>▪ <b>Intervalle libre sans chimiothérapie (chemotherapy-free interval, CFI)</b>, défini comme la durée entre la date de dernière chimiothérapie à base de platine précédent la randomisation et le début de la chimiothérapie post-traitement d'entretien. Si aucun traitement anticancéreux n'était débuté (hormis le traitement de maintenance), l'intervalle libre sans chimiothérapie était censuré à la dernière date de traitement de l'étude en cours ;</li> <li>▪ <b>Survie sans progression 2 (SSP2, Progression-free survival 2, PFS2)</b>, définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression de la maladie après l'initiation de la chimiothérapie post-traitement d'entretien, ou le décès quelle qu'en soit la cause. Si aucune progression ne pouvait être déterminée, la date de début de la mise en route du traitement anticancéreux suivant (2<sup>ème</sup> ligne de traitement après la fin du traitement par niraparib ou placebo) était utilisée comme proxy de la progression. Si la date de progression, la date de décès, et la date de début de la mise en route du traitement anticancéreux suivant, n'étaient connues, alors la SSP2 était censuré à la date de fin de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement anticancéreux. Si la date de fin de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement anticancéreux n'était pas connue, la SSP2 était censurée à la date de dernier contact ;</li> <li>▪ <b>Survie globale (SG)</b>, définie comme la durée entre la date de randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause. Les patientes connues comme toujours en vie étaient censurées à la date du dernier suivi ;</li> <li>▪ <b>Données rapportées par les patientes (Patient-Reported Outcomes [PRO])</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pour les <b>symptômes</b>, selon le questionnaire <i>Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index (FOSI)</i> et selon un <b>questionnaire de symptômes de neuropathie</b> recueillis de façon coordonnée avec les relevés d'imagerie tumorale RECIST pendant toute la durée du traitement et au moment d'arrêt du traitement et 8 semaines après ;</li> </ul> </li> </ul>

- Pour la qualité de vie générale, selon l'échelle **EQ-5D-5L** (HUI; intervalles de 0=Pire état de santé imaginable à 100=Meilleur état de santé imaginable) et selon l'échelle visuelle analogique.

Figure 2 : Etude ENGOT-OV16/NOVA – Illustration des critères de jugement



- **Tolérance.** Incidence des événements indésirables (EI), modifications des paramètres de laboratoires, signes vitaux, paramètres de l'ECG, examens physiques, et utilisations de médicaments concomitants.

Les patientes étaient susceptibles d'interrompre leur traitement ou de sortir de l'étude pour les raisons suivantes :

- (1) Survenue d'un EI de grade 3 ou 4 qui ne s'améliore pas en un EI de grade 1 ou mieux après 4 semaines (28 jours) d'interruption de traitement. Selon l'avis de l'investigateur, après une interruption de traitement (de maximum 28 jours), les patientes pouvaient avoir des ajustements de dose en raison de toxicités spécifiques, à condition de n'avoir pas déjà reçu le nombre maximal de 2 réductions de doses. Si un EI de grade 3 ou 4 était identifié au moment de la reprise du traitement de l'étude à la dose minimale accordée par le protocole, le traitement devait être arrêté.
- (2) Si la numération de plaquettes non rétablie à > 100 000 dans les 4 semaines (28 jours) après l'interruption, le traitement devait être arrêté.
- (3) La progression de la maladie selon les critères RECIST v.1.1 ou critères cliniques.
- (4) Risque pour les patientes, selon l'investigateur et/ou TESARO.
- (5) Non-adhérence majeure au protocole selon le jugement de l'investigateur et/ou de TESARO.
- (6) Demande de la patiente.
- (7) Patiente déclarant une grossesse.

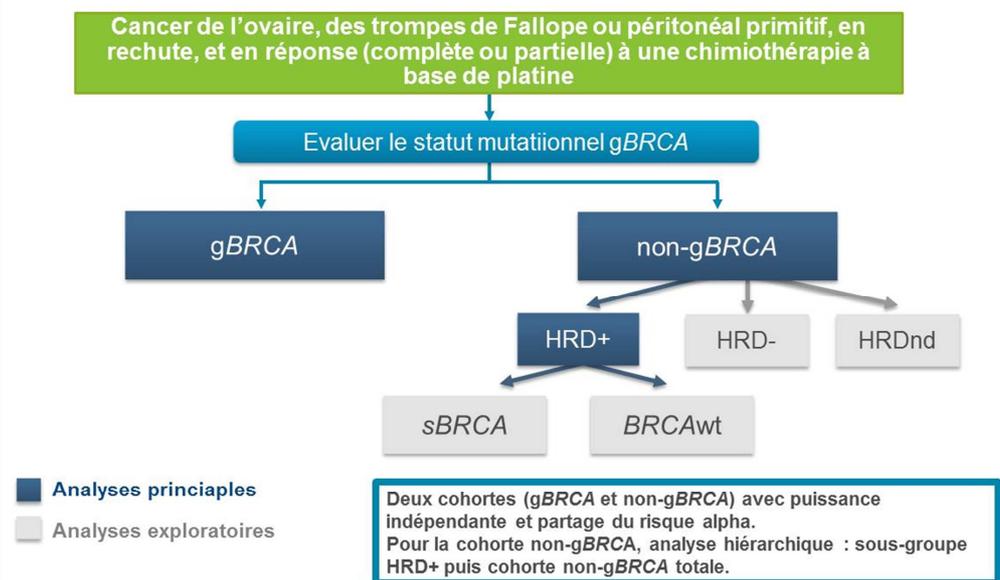
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p><b>Les cohortes gBRCA et non-gBRCA étant distinctes, le risque alpha a été distribué entre ces 2 cohortes et chacune est donc analysée avec un risque alpha unilatéral de 0,025.</b></p> <p><u>Cohorte gBRCA</u></p> <p>La taille de l'échantillon pour la cohorte gBRCA a été calculée selon l'hypothèse que le traitement par niraparib permettrait une amélioration de la médiane de la survie sans progression de 4,8 à 9,6 mois (correspondant à un hazard ratio de 0,50 pour niraparib par rapport au placebo). Avec une puissance initialement prévue &gt;95% 140 événements de SSP étaient nécessaires. Après une réduction de la puissance à 90% suite à une discussion avec la FDA (amendement n°6), 98 événements de SSP étaient finalement nécessaires pour une démonstration de supériorité avec une puissance de 90%, un ratio de randomisation 2 :1 et un risque alpha unilatéral strictement contrôlé à 0,025.</p> <p><u>Cohorte non-gBRCA</u></p> <p>La taille de l'échantillon pour la cohorte non-gBRCA a été au départ calculée selon les hypothèses identiques à celles de la cohorte gBRCA pour obtenir un HR de 0,50 montrant une amélioration de la médiane de la survie sans progression de 4,8 à 9,6 mois. Il était ainsi prévu l'inclusion d'environ 180 patientes dans la cohorte non-gBRCA pour environ 140 événements de SSP. Avec l'introduction de la détermination du test HRD sur cette cohorte non-gBRCA et avec l'hypothèse que 40% des patientes de la cohorte non-gBRCA soient HRD+, 130 patientes supplémentaires ont été prévues pour l'inclusion. Au total, la taille de l'échantillon de la cohorte non-gBRCA était de 310 patientes.</p> <p><u>Note</u> : les amendements relatifs aux modifications des hypothèses de calcul de la taille de l'échantillon ont été réalisés en cours d'étude strictement maintenue sous aveugle.</p>
<p>Méthode de randomisation</p>	<p>Randomisation 2 : 1 (niraparib : placebo). Chaque cohorte a été stratifiée selon les trois critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'intervalle de temps libre entre la date de pénultième ligne de chimiothérapie à base platine et la date de progression de la maladie avant l'inclusion dans l'étude (6 à &lt;12 mois ou ≥ 12 mois),</li> <li>• l'administration préalable d'Avastin (bevacizumab) en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine (oui/non),</li> <li>• la meilleure réponse à la dernière chimiothérapie à base de platine (réponse complète ou partielle).</li> </ul> <p>Il n'y avait pas de cross-over autorisé par le protocole du groupe placebo vers le groupe niraparib dans l'étude.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Les données d'efficacité ont été analysées dans la population intention-de-traiter (ITT) correspondant à toutes les patientes randomisées dans chacune des deux cohortes.</p> <p>Les critères évaluant un délai jusqu'à survenue d'un événement donné ont été comparés par un test log-rank stratifié sur les facteurs de stratification de la randomisation. Toutes les valeurs de p de ces critères ont été calculées à partir de la statistique du log-rank sous une loi du Chi<sup>2</sup>, représentant donc des niveaux de significativité bilatéraux ; ainsi, les valeurs de p inférieures à 0,05 sont statistiquement significatives.</p> <p>Les HR et les IC<sub>95%</sub> bilatéraux ont été obtenus à partir d'un modèle de Cox à risques proportionnels.</p> <p>Les courbes de Kaplan-Meier, le temps médian des événements, le nombre d'événements et de censures, et les IC<sub>95%</sub> bilatéraux ont été calculés à partir de la méthode de Brookmeyer-Crowley.</p> <p>Pour rappel, dans chaque cohorte (gBRCA et non-gBRCA), le risque alpha global</p>

sur le critère principal de la SSP a été strictement contrôlé à 0,025 en unilatéral. **Dans la cohorte non-gBRCA**, les analyses ont été conduites **en utilisant une procédure de tests hiérarchisés** (Figure 3). La hiérarchisation des tests prévoyait que la SSP soit d'abord analysée dans le groupe de patientes HRD+ de la cohorte non-gBRCA par le test de log-rank stratifié avec un risque alpha à 0,025 en unilatéral. Si la différence de SSP entre les groupe de traitement était statistiquement significative dans le groupe de patientes HRD+ de la cohorte non-gBRCA, la SSP de la cohorte non-gBRCA totale devait être analysée par la même méthode, également avec un risque alpha à 0,025 en unilatéral.

Les analyses suivantes ont donc été réalisées (Figure 3) :

- cohorte indépendante gBRCA ;
- cohorte indépendante non-gBRCA selon une procédure hiérarchique :
  1. groupe HRD+ de la cohorte non-gBRCA
  2. si atteinte significativité sur 1, alors test sur la cohorte non-gBRCA totale.

**Figure 3 : Etude ENGOT-OV16/NOVA – Analyses prévues au protocole**



Aucune analyse intermédiaire n'a été prévue. Une analyse intermédiaire avait été prévue dans le protocole initial, mais sur recommandation de la FDA, cette analyse a été annulée du protocole (amendement n°6).

Des analyses de sensibilité et analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole.

## **Résultats :**

Un total de 553 patientes a été randomisé, dont 203 patientes dans la cohorte gBRCA et 350 patientes dans la cohorte non-gBRCA (incluant 162 patientes avec HRD+).

Parmi les 203 patientes constituant la population ITT de la cohorte gBRCA :

- 138 patientes dans le groupe niraparib,
- 65 patientes dans le groupe placebo ;

Parmi les 350 patientes constituant la population ITT de la cohorte non-gBRCA :

- 234 patientes dans le groupe niraparib,
- 116 patientes dans le groupe placebo.

L'âge médian variait entre 57 et 63 ans dans l'ensemble des traitements et des cohortes. Le statut de performance ECOG était de 0 pour plus des deux tiers des patientes (68%). Le site de la

tumeur primaire pour la plupart des patientes (> 80%) dans chaque cohorte était l'ovaire ; la plupart des patientes (> 88%) présentaient des tumeurs avec histologie séreuse.

Près de deux tiers des patientes (60%) avaient reçu deux lignes de traitement et près d'un quart (24%) trois lignes.

Environ la moitié des patientes dans la cohorte gBRCA et un tiers de celles de la cohorte non-gBRCA avaient précédemment reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie.

Environ un quart des patientes de chaque cohorte avait reçu du bevacizumab avant l'inclusion dans l'étude.

**Tableau 1: Etude ENGOT-OV16/NOVA – Caractéristiques des patientes à l'inclusion (Population ITT, cut-off 30 mai 2016)**

		Cohorte gBRCA N= 203		Cohorte non-gBRCA N= 350	
		Niraparib N=138	Placebo N=65	Niraparib N=234	Placebo N=116
Age médian (intervalle) – année		57 (36–83)	58 (38–73)	63 (33–84)	61 (34–82)
Performance selon le “Eastern Cooperative Oncology Group” — n (%)	0	91 (65,9)	48 (73,8)	160 (68,4)	78 (67,2)
	1	47 (34,1)	17 (26,2)	74 (31,6)	38 (32,8)
Durée depuis le diagnostic (années) – n (%)	Moyenne (SD)	4,37 (2,564)	4,07 (2,999)	3,33 (2,210)	3,59 (1,991)
	Médiane	3.66	3.02	2.69	2.99
	Min-Max	0.3, 13,6	1.8, 19.5	0.1, 19.2	0.1, 9.3
Stade FIGO au moment du diagnostic — n (%)†	I ou II	23 (16,7)	10 (15,4)	22 (9,4)	5 (4,3)
	III	95 (68,8)	46 (70,8)	173 (73,9)	86 (74,1)
	IV	20 (14,5)	9 (13,8)	38 (16,2)	24 (20,7)
Site tumoral primitif – n (%)	Ovaire	122 (88,4)	53 (81,5)	192 (82,1)	96 (82,8)
	Péritonéal primitif	7 (5,1)	6 (9,2)	24 (10,3)	8 (6,9)
	Trompes de Fallope	9 (6,5)	6 (9,2)	18 (7,7)	11 (9,5)
Histologie – n (%)	Séreux	117 (88,6)	59 (90,8)	215 (96,4)	110 (99,1)
	Endométrioïde	8 (6,1)	3 (4,6)	1 (0,4)	1 (0,9)
	Mucineux	0	0	0	0
	Autre	13 (9,8)	3 (4,6)	11 (4,9)	3 (2,7)
Intervalle libre avant la progression suite à l'avant- dernier traitement à base de platine précédant l'inclusion dans l'étude — n (%)	6 à <12 mois	54 (39,1)	26 (40,0)	90 (38,5)	44 (37,9)
	≥12 mois	84 (60,9)	39 (60,0)	144 (61,5)	72 (62,1)
Meilleure réponse au dernier traitement à base de platine — n (%)	Réponse Complète	71 (51,4)	33 (50,8)	117 (50,0)	60 (51,7)
	Réponse Partielle	67 (48,6)	32 (49,2)	117 (50,0)	56 (48,3)
Utilisation précédente de bevacizumab — n (%)	Oui	33 (23,9)	17 (26,2)	62 (26,5)	30 (25,9)
Mutation BRCA germinale — n (%)	BRCA1	85 (61,6)	43 (66,2)	NA	NA
	BRCA2	51 (37,0)	18 (27,7)	NA	NA
	BRCA1, BRCA2, ou les deux	9 (6,5)	4 (6,2)	NA	NA
Lignes précédentes de chimiothérapie— n (%)	1	1 (0,7)	0	0	0
	2	70 (50,7)	30 (46,2)	155 (66,2)	77 (66,4)

	3	40 (29,0)	20 (30,8)	55 (23,5)	17 (14,7)
	4	13 (9,4)	10 (15,4)	11 (4,7)	12 (10,3)
	≥5	14 (10,1)	5 (7,7)	13 (5,6)	9 (7,8)
	Manquante	0	0	0	1 (0,9)

NA : non applicable

La dose moyenne de niraparib administrée a ainsi été de 195 mg/jour, correspondant à 65% de la dose initiale

### Critère de jugement principal : Survie sans progression (SSP)

A la date du *cut-off* du 30 mai 2016, 103 événements pour la SSP avaient été rapportés dans la cohorte gBRCA et 213 événements dans la cohorte non-gBRCA (dont 101 événements pour les patientes non-gBRCA/HRD+).

Les résultats présentés ci-après correspondent à un suivi médian des patients de 16,4 mois pour la cohorte gBRCA et de 17,5 mois pour la cohorte non-gBRCA.

Le traitement d'entretien par niraparib a prolongé la SSP par rapport à l'absence de traitement d'entretien :

- pour la cohorte gBRCA : médiane de SSP de 21 mois (IC<sub>95%</sub> : [12,9 ; NE]) dans le groupe niraparib *versus* 5,5 mois (IC<sub>95%</sub> : [3,8 ; 7,2]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 15,5 mois (HR = 0,27 ; IC<sub>95%</sub> : [0,173 ; 0,410] ; p <0,0001).
- pour la cohorte non-gBRCA (évaluée selon une séquence hiérarchique) :
  - d'abord pour le sous-groupe HRD+ de la cohorte non-gBRCA : médiane de SSP de 12,9 mois (IC<sub>95%</sub> : [8,1 ; 15,9]) dans le groupe niraparib *versus* 3,8 mois (IC<sub>95%</sub> : [3,5 ; 5,7]) dans le groupe placebo, soit une réduction du risque de progression ou de décès de 62% (HR = 0,38; IC<sub>95%</sub> : [0,243 ; 0,586] ; p <0,0001) en faveur de niraparib et une amélioration de la médiane de SSP de +9,1 mois en valeur absolue. (NB : l'atteinte de la significativité statistique sur ce sous-groupe a permis de poursuivre la procédure de tests hiérarchique pour l'évaluation de la SSP chez les patientes de la cohorte non-gBRCA totale comme défini au protocole) ;
  - puis pour la cohorte non-gBRCA totale : médiane de SSP de 9,3 mois (IC<sub>95%</sub> : [7,2 ; 11,2]) dans le groupe niraparib *versus* 3,9 mois (IC<sub>95%</sub> : [3,7 ; 5,5]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 5,4 mois (HR = 0,45 ; IC<sub>95%</sub> : [0,338 ; 0,607] ; p <0,0001).

Dans une analyse exploratoire, la SSP médiane dans le groupe niraparib du groupe HRD<sub>neg</sub> (N = 134) a été de 6,9 mois (IC<sub>95%</sub>: [ 5,6 - 9,6]) comparé à 3,8 mois (IC<sub>95%</sub>: 3,7 - 5,6) dans le bras placebo avec un HR de 0,58 (IC<sub>95%</sub>: [0,361 - 0,922]). Basé sur le mécanisme moléculaire sous-jacent, ce groupe ne devrait pas répondre à l'inhibition PARP. Cette réponse positive de 3,1 mois de prolongation est, entre autres, due à des patients HRD positifs mal attribués au groupe HRD<sub>neg</sub> (faux négatifs) par le test HRD qui ne serait pas sélectif sur la base des méthodes et des connaissances actuelles. De ce fait, les autorités d'enregistrement (EMA) ont considéré qu'il n'est pas justifié de restreindre le champ de l'AMM et ne recommandent pas l'utilisation du test HRD pour la prescription du niraparib.

### Critères secondaires non hiérarchisés :

#### Délai jusqu'au premier traitement post progression (time to first subsequent treatment, TFST)

- dans la cohorte gBRCA : le délai jusqu'au premier traitement post progression a été prolongé de 12,6 mois dans le groupe niraparib par rapport au groupe placebo (médiane de TFST : 21,0 mois *versus* 8,4 mois dans le groupe placebo, HR = 0,31 ; IC<sub>95%</sub> : [0,205 ; 0,481] ; p<0,0001) ;

- dans la cohorte non-gBRCA : le délai jusqu'au premier traitement post progression a été prolongé de 4,6 mois dans le groupe niraparib par rapport au groupe placebo (médiane de TFST : 11,8 mois versus 7,2 mois (HR = 0,55 ; IC95% : [0,412 ; 0,721] ; p<0,0001).

### Intervalle libre sans chimiothérapie (CFI)

- dans la cohorte gBRCA : l'intervalle libre sans chimiothérapie a été prolongé de 13,4 mois en faveur de niraparib par rapport au placebo (médiane de CFI : 22,8 mois versus 9,4 mois HR 0,26 ; IC95% : [0,166 ; 0,409] ; p<0,0001) ;
- dans la cohorte non-gBRCA : l'intervalle libre sans chimiothérapie a été prolongé de 4,1 mois en faveur de niraparib par rapport au placebo (médiane de CFI : 12,7 mois versus 8,6 mois HR 0,50 ; IC95% : [0,370 ; 0,666] ; p<0,0001).

### Survie sans progression 2 (SSP2)

Moins de 50% des événements pour la SSP2 étaient survenus et n'ont pas permis une analyse de ce critère.

### Survie Globale

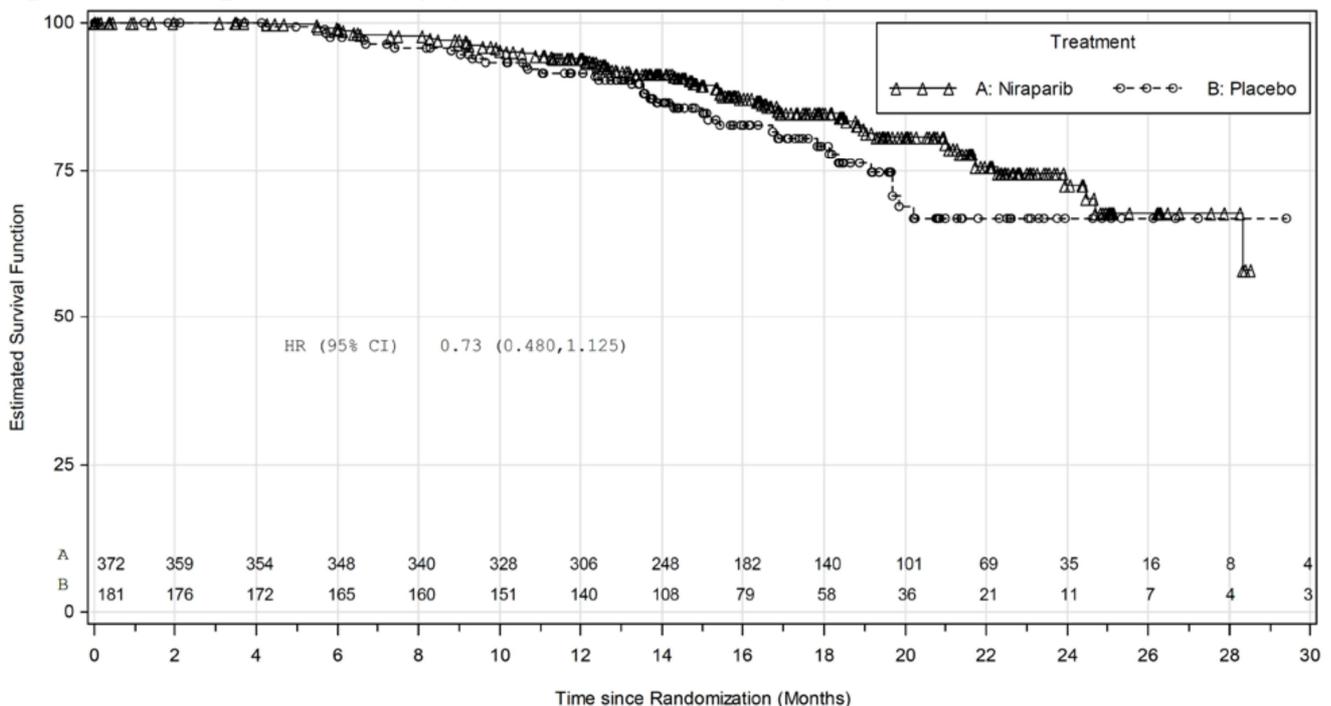
A la date d'analyse, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les groupes comparés des deux cohortes gBRCA et non-gBRCA.

A cette date, 95 patientes étaient décédées dont 16,1% dans le groupe niraparib et 19,3% dans le groupe placebo, dont :

- dans la cohorte gBRCA : 16 décès (11,6%) dans le groupe niraparib *versus* 8 décès (12,3%) dans le groupe placebo; HR = 0,91 ; IC95% : [0,360 ; 2,282] ;
- dans la cohorte non-gBRCA totale, 44 décès (18,8%) dans le groupe niraparib, et 27 décès (23,3%) dans le groupe placebo; HR = 0,74 ; IC95% : [0,452 ; 1,200].

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes comparés des deux cohortes gBRCA et non-gBRCA. Par ailleurs, on note un croisement des courbes de survie aux alentours du 13<sup>ème</sup> mois (figure 3).

**Figure 3 : Survie globale dans la population totale de l'étude (ITT)**



## 08.2 Qualité de vie

A l'inclusion, les symptômes (échelle FOSI) et la qualité de vie (échelle EQ-5D) des patientes étaient similaires entre les groupes placebo et niraparib pour les deux cohortes gBRCA et non-gBRCA Lors de l'évaluation de suivi post-traitement :

- 75% des patientes du groupe niraparib et 80% des patientes du groupe placebo ont complété les questionnaires PRO dans la cohorte gBRCA ;
- 77,6% à 78,2% des patientes du groupe niraparib et 79,6% à 80,6% des patientes du groupe placebo ont complété les questionnaires PRO dans la cohorte non-gBRCA.

La raison principale pour laquelle certaines patientes n'ont pas complété les questionnaires a été la gestion administrative (non-distribution ou incapacité à recueillir le questionnaire ad-hoc).

Pour les deux cohortes gBRCA et non-gBRCA, aucune différence significative n'a été observée pendant la durée du traitement ni au moment de l'évaluation de suivi post-traitement ( $p > 0,05$ ) pour toutes les évaluations dans chaque groupe de traitement et pour chaque critère PRO évalué par les patientes.

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

L'incidence d'arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) a été de 15% (54/367) dans le groupe niraparib et de 2% (4/179) dans le groupe placebo.

L'incidence des EI de grades  $\geq 3$  survenus au cours du traitement a été de 74,1% dans le groupe niraparib et de 22,9% dans le groupe placebo.

Les EI de grades  $\geq 3$  survenus au cours du traitement les plus fréquents ( $< 10\%$ ) étaient liés à la myélosuppression :

- thrombopénie (respectivement 28% pour le bras niraparib et  $< 1\%$  pour le bras placebo),
- anémie (respectivement 24,8% et 0%),
- neutropénie (respectivement 11,2% et  $< 1\%$ ).

Les EI de grades  $\geq 3$  survenus au cours du traitement et considérés comme reliés au traitement de manière possible, probable ou certaine, étaient : thrombocytopénie (28% dans le groupe niraparib) et anémie (25%).

La fréquence des EI graves a été 30% dans le groupe niraparib et de 15,1% dans le groupe placebo. Les principaux EI graves considérés comme reliés au traitement ont été la thrombocytopénie (10,9% vs 0) et l'anémie (3,8% vs 0).

Selon l'EPAR, l'incidence de syndrome myélodysplasique (SMD)/ leucémie aigüe myéloïde (LAM) dans le groupe niraparib de l'étude NOVA a été légèrement plus élevée que dans le groupe placebo (1,4% contre 1,1%). Le diagnostic et la progression du SMD peuvent prendre des années à se développer après le début du traitement. Ainsi, en raison de la durée relativement courte de l'exposition au niraparib et du court suivi au sein de l'étude NOVA, il ne peut être exclu que le développement de SMD / LAM soit lié au niraparib.

Le risque accru de SMD / LAM associé au traitement d'entretien par le niraparib n'est pas bien défini et le niveau de ce risque devrait être mieux caractérisé, en particulier compte tenu de la durée de l'exposition. Le risque potentiel de SMD / LAM fera l'objet d'un suivi en tant qu'événement indésirable d'intérêt particulier dans tous les essais cliniques et dans toutes les activités de post-commercialisation. Le laboratoire effectuera une étude de tolérance post AMM (post-authorisation safety study « PASS ») afin de déterminer dans quelle mesure le niraparib peut contribuer au risque de SMD / LAM. Le laboratoire soumettra un synopsis détaillant les analyses prévues dans les 3 mois suivant l'approbation de l'AMM.

## 08.4 Résumé & discussion

Une étude de phase III, randomisée (2 :1), en double-aveugle, a évalué un traitement d'entretien par niraparib (ZEJULA) en monothérapie versus placebo chez des patientes ayant une récurrence d'un cancer épithélial sévère principalement de haut grade de l'ovaire et qui étaient sensibles au schéma thérapeutique à base de platine (sensibilité définie par la survenue d'une rechute plus de 6 mois après leur avant-dernière ligne de traitement à base de platine) et en réponse complète (RC) ou réponse partielle (RP) à la dernière ligne de chimiothérapie à base de platine.

L'étude (N=553) a recruté 2 cohortes de patientes ayant un cancer de l'ovaire :

- avec une mutation germinale du gène BRCA : cohorte gBRCA (N=203)
- et sans mutation germinale de BRCA : cohorte non-gBRCA (N=350)

Parmi les 203 patientes constituant la population ITT de la cohorte gBRCA :

- 138 patientes dans le groupe niraparib,
- 65 patientes dans le groupe placebo ;

Parmi les 350 patientes constituant la population ITT de la cohorte non-gBRCA :

- 234 patientes dans le groupe niraparib,
- 116 patientes dans le groupe placebo.

L'âge médian variait entre 57 et 63 ans dans l'ensemble des traitements et des cohortes. Le statut de performance ECOG était de 0 pour plus des deux tiers des patientes (68%). Le site de la tumeur primaire pour la plupart des patientes (> 80 %) dans chaque cohorte était l'ovaire. Près de deux tiers des patientes (60%) avaient reçu deux lignes de traitement et près d'un quart (24%) trois lignes. Environ la moitié des patientes dans la cohorte gBRCA et un tiers de celles de la cohorte non-gBRCA avaient précédemment reçu au moins 3 lignes de chimiothérapie.

Environ un quart des patientes de chaque cohorte avait reçu du bevacizumab avant l'inclusion dans l'étude.

Le traitement d'entretien par niraparib a prolongé la survie sans progression (SSP, critère de jugement principal) par rapport à l'absence de traitement d'entretien :

- dans la cohorte gBRCA : médiane de SSP de 21 mois (IC<sub>95%</sub> : [12,9 ; NE]) dans le groupe niraparib *versus* 5,5 mois (IC<sub>95%</sub> : [3,8 ; 7,2]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 15,5 mois (HR = 0,27 ; IC<sub>95%</sub> : [0,173 ; 0,410] ; p <0,0001).
- dans la cohorte non-gBRCA (évaluée selon une séquence hiérarchique) :
  - d'abord pour le sous-groupe HRD+ de la cohorte non-gBRCA : médiane de SSP de 12,9 mois (IC<sub>95%</sub> : [8,1 ; 15,9]) dans le groupe niraparib *versus* 3,8 mois (IC<sub>95%</sub> : [3,5 ; 5,7]) dans le groupe placebo, soit une réduction du risque de progression ou de décès de 62% (HR = 0,38; IC<sub>95%</sub> : [0,243 ; 0,586] ; p <0,0001) en faveur de niraparib et une amélioration de la médiane de SSP de +9,1 mois en valeur absolue. (NB : l'atteinte de la significativité statistique sur ce sous-groupe a permis de poursuivre la procédure de tests hiérarchique pour l'évaluation de la SSP chez les patientes de la cohorte non-gBRCA totale comme défini au protocole) ;
  - puis pour la cohorte non-gBRCA totale : médiane de SSP de 9,3 mois (IC<sub>95%</sub> : [7,2 ; 11,2]) dans le groupe niraparib *versus* 3,9 mois (IC<sub>95%</sub> : [3,7 ; 5,5]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 5,4 mois (HR = 0,45 ; IC<sub>95%</sub> : [0,338 ; 0,607] ; p <0,0001).

Résultats sur les critères secondaires :

- dans la cohorte gBRCA : le délai jusqu'au premier traitement post progression a été prolongé de 12,6 mois dans le groupe niraparib par rapport au groupe placebo (médiane de TFST : 21,0 mois *versus* 8,4 mois dans le groupe placebo, HR = 0,31 ; IC<sub>95%</sub> : [0,205 ; 0,481]) ;
- dans la cohorte non-gBRCA : le délai jusqu'au premier traitement post progression a été prolongé de 4,6 mois dans le groupe niraparib par rapport au groupe placebo (médiane de TFST : 11,8 mois *versus* 7,2 mois (HR = 0,55 ; IC<sub>95%</sub> : [0,412 ; 0,721])).

A la date d'analyse, aucune différence sur la survie globale n'a été observée entre les groupes comparés des deux cohortes gBRCA et non-gBRCA (la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes comparés). Par ailleurs, on note un croisement des courbes de survie aux alentours du 13ème mois

A noter que le profil des patientes incluses dans l'étude diffère de celui en pratique clinique quant à l'utilisation antérieure du bevacizumab notamment en première ligne qui concerne environ deux

tiers des patientes en France alors que dans l'étude, son utilisation antérieure était limitée à un quart des patientes.

L'incidence d'arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 15% dans le groupe niraparib versus 2% dans le groupe placebo.

L'incidence des EI de grades  $\geq 3$  a été 74,1% dans le groupe niraparib et de 22,9% dans le groupe placebo. La principale toxicité relevée était hématologique (thrombocytopénie et neutropénie).

Au vu des données disponibles démontrant une amélioration de la survie sans progression sous traitement d'entretien par niraparib par rapport au groupe surveillance seule, quel que soit le statut mutationnel de la cohorte, l'absence d'impact démontré sur la survie globale, le profil de tolérance défavorable et les réserves sur la transposabilité des résultats au regard du faible nombre de patientes précédemment traitées par bevacizumab, il est attendu un impact de ZEJULA uniquement sur la morbidité ; l'impact sur la mortalité n'est à ce jour pas démontré et aucune différence significative n'a été observée sur la qualité de vie.

En conséquence ZEJULA n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié en cas de mutation BRCA et apporte une réponse partielle en l'absence de mutation BRCA.

## 08.5 Programme d'études

Le laboratoire indique dans son dossier trois études en cours ou à venir :

- Etude TOPACIO évaluant l'association de ZEJULA 200 mg au pembrolizumab dans le cancer de l'ovaire et le cancer du sein avancés.
- Etude PR-30-5017C (PRIMA) de phase 3 en cours évaluant le traitement d'entretien par niraparib versus placebo chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. L'étude évalue l'efficacité et la tolérance du niraparib 200mg chez les patientes pesant moins de 77 kg ou présentant une numération plaquettaire  $< 150\ 000/\mu\text{L}$  et du niraparib 300mg chez les patientes pesant plus de 77 kg et présentant une numération plaquettaire  $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$ .
- Etude PR-30-5020C (QUADRA) de phase 2 non comparative en cours évaluant le niraparib dans le traitement de 4<sup>ème</sup> ligne ou plus du cancer de l'ovaire.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Selon les recommandations françaises publiées sur la prise en charge médical des rechutes tardives (= sensible au platine)<sup>5</sup>

### Première rechute sensible

À ce jour, environ deux tiers des patientes (66%) traitées pour un cancer de l'ovaire bénéficient d'un traitement de première ligne combiné à du bévacicumab. Cet élément va conditionner les choix thérapeutiques ultérieurs (Figure 1) bien qu'à ce jour, il n'a pas été mis en évidence de facteurs prédictifs de réponse aux anti-angiogéniques ce qui ne permet pas de sélectionner les candidates susceptibles d'en bénéficier le plus.

- En cas de mutation BRCA constitutionnelle/somatique :
  - pour les patientes prétraitées par bévacicumab : le traitement recommandé est une combinaison à base de platine suivie d'olaparib (niveau 1, grade A) ;
  - pour les patientes non prétraitées par bévacicumab : le traitement peut être une combinaison de carboplatine-gemcitabine-bévacicumab (niveau 1, grade A) ou une polychimiothérapie à base de carboplatine suivi d'olaparib (niveau 1, grade A). Il n'y

<sup>5</sup> Floquet A et al. Traitement des rechutes tardives du cancer de l'ovaire. Bull Cancer 2017; 104: S24–S31.

a pas de preuve à l'heure actuelle de la supériorité d'une option par rapport à l'autre.

- En l'absence de mutation BRCA constitutionnelle/somatique :
  - patientes prétraitées avec bévacizumab : le standard est une combinaison à base de platine (niveau 1, grade A) ;
  - pour les patientes non prétraitées par bévacizumab : le traitement repose sur l'association carboplatine-gemcitabine-bévacizumab (niveau 1, grade A).

### Deuxième rechute platine sensible

Dans cette situation, les patientes auront en majorité reçu du bévacizumab sauf contre-indications. La décision thérapeutique dépendra essentiellement du statut BRCA.

- Pour les patientes avec mutation BRCA somatique/constitutionnelle, il est recommandé une poly-chimiothérapie à base de platine suivie d'olaparib en l'absence de traitement par olaparib au préalable (niveau 1, grade A). Il n'y a pas d'indication validée à ce jour pour initier un traitement de maintenance par olaparib après une chimiothérapie sans sels de platine.
- En l'absence de mutation, une combinaison à base de platine reste recommandée (niveau 1, grade A). En cas de contre-indication au platine, on peut utiliser l'association trabectédine-doxorubicine liposomale pégylée (niveau 1, grade B).

Figure 4 : Algorithme de traitement de la 1<sup>ère</sup> rechute sensible au platine

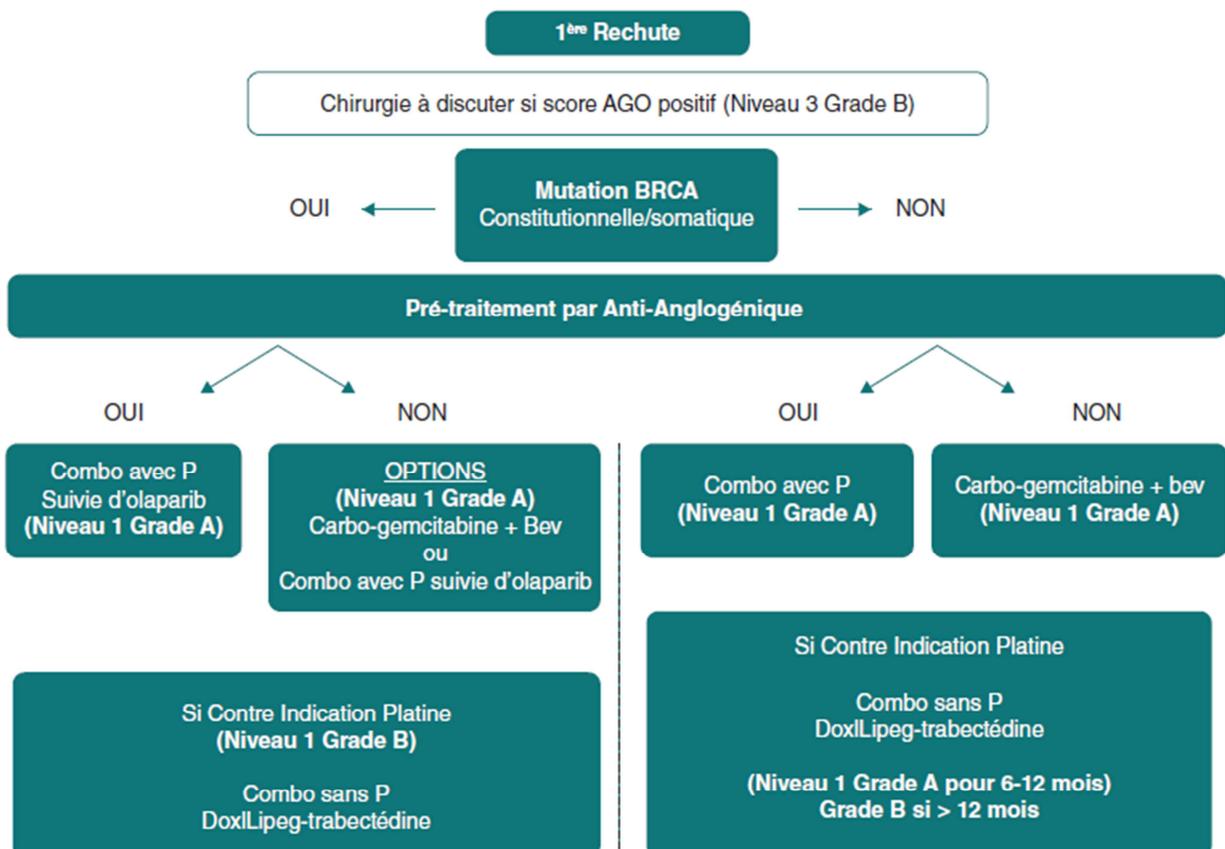
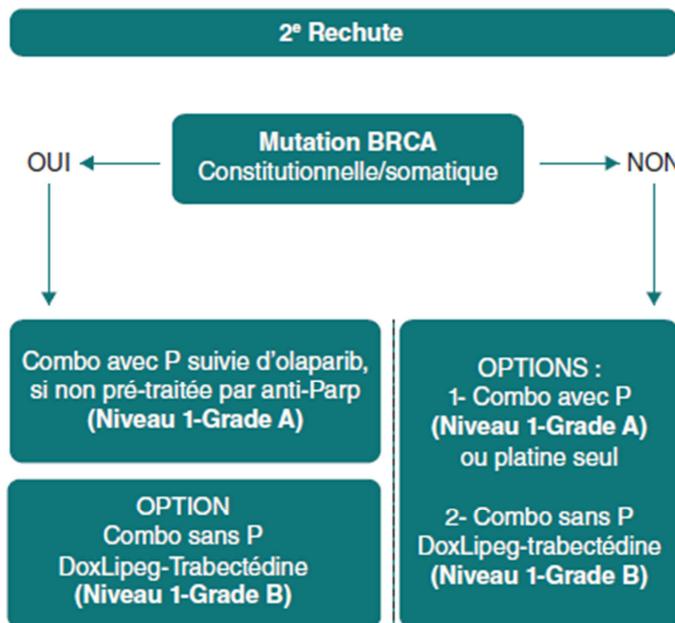


Figure 5 : Algorithme de traitement de la 2<sup>ème</sup> rechute sensible au platine



Il n'existe pas de recommandations de prise en charge au-delà de la 2<sup>ème</sup> rechute.

**Place de ZEJULA dans la stratégie thérapeutique :**

ZEJULA (niraparib) est un traitement d'entretien à partir de la 2<sup>ème</sup> ligne, indépendamment du statut BRCA, chez les patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

En cas de mutation du gène BRCA, la place de niraparib vis-à-vis de l'olaparib comme traitement d'entretien n'est pas connue du fait de l'absence de donnée comparative.

**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.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement d'entretien après au moins deux lignes de chimiothérapies à base de platine (conformément au profil des patientes de l'étude).
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe une alternative médicamenteuse uniquement en cas de mutation BRCA de la tumeur.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie et de sa faible incidence,
- du besoin médical considéré comme partiellement couvert en cas de mutation BRCA et non couvert en l'absence de mutation,
- de l'impact de ZEJULA en termes de morbidité uniquement, de l'absence de démonstration d'un impact sur la mortalité ou sur la qualité de vie à ce jour,
- de la transposabilité non garantie du fait des caractéristiques des patientes incluses dans l'étude pivot avec notamment une utilisation antérieure du bevacizumab plus faible qu'en pratique clinique en France : un quart contre plus de deux tiers des cas,
- de la réponse partielle au besoin médical identifié en l'absence de mutation BRCA et de l'absence de réponse supplémentaire au besoin médical en cas de mutation BRCA,
- du profil de tolérance (EI de grades  $\geq 3$  survenus au cours du traitement chez 74% des patientes)
- l'absence d'impact sur l'organisation des soins,

ZEJULA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZEJULA est important dans l'indication de l'AMM « en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. »**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En prenant en compte à la fois :

- la démonstration de la supériorité de niraparib par rapport au placebo sur la survie sans progression avec une quantité d'effet variable selon le statut mutationnel BRCA (+ 5,4 mois dans la cohorte sans mutation du gène BRCA et + 15,5 mois dans la cohorte avec mutation germinale du gène BRCA),
- l'absence de gain démontré sur la survie globale à ce jour,
- le profil de tolérance marqué par un nombre élevé d'EI de grades  $\geq 3$ , survenus chez environ trois quarts des patientes au cours du traitement,

la Commission considère que ZEJULA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo, 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 et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine

### 010.3 Population cible

La population cible de ZEJULA correspond aux 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, et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

Selon l'INVS l'incidence du cancer de l'ovaire a été estimée à 4 575 nouveaux en 2015<sup>6</sup>. Les carcinomes épithéliaux représentent 90% des cas de cancers de l'ovaire<sup>7</sup>, soit 4117 patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire.

Parmi les carcinomes épithéliaux, le type séreux est le plus commun et représente 80% à 85% des cancers épithéliaux<sup>7</sup>. Le type séreux de haut grade représente 85% de cette histologie séreuse<sup>7</sup>, soit 2800 à 2975 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial séreux de haut grade.

La proportion de patientes en rechute suite à une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base de sel de platine est de 75% des patientes en stade avancé<sup>7</sup>, soit 2 100 à 2 231 patientes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire seraient en première rechute d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement.

Lorsque l'intervalle libre est supérieur à 6 mois, les patientes ont une rechute dite sensible au platine et leur fréquence est estimée à 70<sup>7</sup> à 80%<sup>8</sup> dans la population générale, soit 1 470 à 1 785 patientes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire en rechute d'une 1<sup>ère</sup> ligne de traitement et sensible au platine.

Le traitement standard de 2<sup>ème</sup> ligne comprend notamment une association à base de sels de platine qui permet d'obtenir un taux de réponse de l'ordre de 66%<sup>9</sup> chez les patientes sensibles au platine. Ainsi, **970 à 1 178 patientes** atteintes d'un cancer de l'ovaire épithélial séreux de haut grade seraient en réponse à une chimiothérapie à base de platine et seraient donc susceptibles de recevoir un traitement d'entretien par ZEJULA.

**La population cible de ZEJULA est estimée entre 970 et 1 200 patients par an.**

A noter que lors de la première année de mise à disposition de ce traitement, un certain nombre de patientes n'ayant pas reçu ZEJULA en traitement d'entretien en deuxième ligne pourraient en bénéficier lors des lignes suivantes. On peut considérer que la proportion de patientes susceptibles de recevoir du niraparib en traitement d'entretien de 3<sup>ème</sup> ligne ou plus est de 32% (répartition dans l'étude ENGOT-OV16/NOVA), soit entre **450 et 550 patientes supplémentaires** susceptibles d'être traitées par ZEJULA en troisième ligne et plus.

<sup>6</sup> Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remontet L, Bossard N, Uhry Z. 2015, Rapport technique. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Institut de veille sanitaire. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2015/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2>

<sup>7</sup> Avis de Commission de Transparence sur LYNPARZA en date du 3 juin 2015

<sup>8</sup> Avis de la Commission de la Transparence sur YONDELIS en date du 16/06/2010

<sup>9</sup> The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099–106

## 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

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

**Taux de remboursement proposé : 100 %**

### **Conditionnements**

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

## ANNEXE 1

### Classification FIGO

Stades FIGO	Description
	<b>Tumeur primitive non évaluable</b> <b>Pas de lésion ovarienne</b>
<b>I</b>	<b>Tumeur limitée aux ovaires</b>
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
<b>II</b>	<b>Tumeur ovarienne uni ou bilatérale étendue au pelvis</b>
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
<b>III</b>	<b>Tumeur ovarienne uni ou bilatérale avec métastases péritonéales au-delà du pelvis et/ou adénopathies métastatiques régionales (rétropéritonéales ou inguinales)</b>
IIIA	Métastases péritonéales microscopiques au-delà du pelvis
IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis mais $\leq 2$ 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
<b>IV</b>	<b>Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales) touchant le foie ou d'autres organes viscéraux ou épanchement pleural</b>