

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****olaparib
LYNPARZA 100 et 150 mg,
comprimés pelliculés
Nouvelle indication****Adopté par la Commission de la transparence le 18 janvier 2023**

- Cancer du sein
- Secteurs : Ville et Hôpital

Avis favorable au remboursement de LYNPARZA (olaparib) indiqué : « en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante »

Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	LYNPARZA (olaparib) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III OlympiA du traitement adjuvant olaparib (LYNPARZA) par rapport au placebo, en termes de : <ul style="list-style-type: none"> • survie sans maladie invasive (avec 11,5 % des patients ayant présenté des événements de SSMI dans le groupe olaparib versus 19,5 % patients dans le groupe placebo, soit une différence de 8 points en faveur de l'olaparib ; HR=0,58 ; IC 99,5 % [0,41 - 0,82] , p=0,0000073) ; • survie globale (avec 8,1 % de patients décédés dans le groupe olaparib versus 11,9 % dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 3,8 points en faveur de l'olaparib ; HR=0,68 ; IC98,5% [0,47 - 0,97] ; p=0,009) ; <p>et ce malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grades > 3 avec 24,5% dans le groupe olaparib versus 11,3% dans le groupe placebo ; - le risque de syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM), identifié comme risque important potentiels dans le plan de gestion des risques (PGR) et dans un contexte de traitement à un stade précoce de la maladie ;

	<ul style="list-style-type: none"> - la durée de suivi limitée (suivi médian d'environ 3,5 ans) qui nécessite un suivi à plus long terme pour confirmer le bénéfice observé, notamment sur la survie globale ; - l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire) ; <p>la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) apporte un progrès thérapeutique et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique actuelle, n'incluant pas le comparateur KEYTRUDA (pembrolizumab) pour le sous-groupe concerné.</p>
Population cible	La population cible de LYNPARZA (olaparib) est estimée à 1900 patients.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que LYNPARZA (olaparib) en monothérapie ou en association à une hormonothérapie est un traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (aux stades II et III) KEYTRUDA (pembrolizumab) est également recommandé dans le sous-groupe de patients éligibles à ce traitement. En l'absence de données comparatives disponibles la place de LYNPARZA (olaparib) par rapport à KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut être précisée dans ce sous-groupe.</p> <p>Par ailleurs, compte tenu du risque important potentiel de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myélodysplasique identifié dans le PGR, la Commission recommande l'exploration attentive notamment de toute cytopénie survenant lors d'un traitement par olaparib en monothérapie ou en association afin de ne pas méconnaître un éventuel diagnostic de SMD ou de LAM (cf. 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi du RCP).</p>
Recommandations particulières	La Commission souhaite être destinataire des résultats à plus long terme de survie globale (analyse supplémentaire de la survie globale prévue en 2024) et des résultats finaux de l'étude (analyse finale prévue en 2029).

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical	7
2.3.1 Médicaments	7
2.3.2 Comparateurs non médicamenteux	8
2.3.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données cliniques	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Méthodologie	9
3.2.2 Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)	10
3.3 Profil de tolérance	12
3.4 Données d'utilisation	14
3.4.1 Résultats	14
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	15
3.6 Programme d'études	15
3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande	15
4. Discussion	15
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	16
5.1 Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique	16
5.2 Service Médical Rendu	17
5.3 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.4 Population cible	18
5.5 Autres Recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

1. Contexte

Nature de la demande	Première inscription
Demandeur	AstraZeneca
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
DCI (ATC) Présentations concernées*	olaparib (L01XK01) LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé – 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 441 9 0) LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé – 14 plaquettes aluminium de 8 comprimés (emballage multiple : 2 x 56) (CIP : 34009 301 442 1 3)
Indication concernée par l'évaluation	« LYNPARZA est indiqué en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/12/2014 Complément de gamme comprimés pelliculés 08/05/2018 Extension d'indication (cancer du sein précoce) :02/08/2022
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier Accès précoce pré-AMM : 31/03/2022
Posologie dans l'indication évaluée	« <i>Sélection des patients</i> [...] Avant d'initier un traitement par LYNPARZA pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif, les patients doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation germinale délétère ou suspectée délétère des gènes BRCA1/2, en utilisant une méthode de test validée. [...] La dose recommandée de LYNPARZA en monothérapie ou en association à [...] de l'hormonothérapie est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose. [...]

	Il est recommandé que les patients soient traités pendant 1 an au total, ou jusqu'à récurrence de la maladie, ou toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier. [...] » (cf. RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des enzymes poly (ADP-ribose) polyméras (PARP).
Mécanisme d'action	Le principe actif de LYNPARZA, l'olaparib, bloque l'action des enzymes poly (ADP-ribose) polyméras humaine (PARP).
Information au niveau international*	LYNPARZA (olaparib) a l'AMM aux USA dans cette indication. En Europe, des demandes de prise en charge sont prévues.
Rappel des autres indications AMM	Pour rappel, LYNPARZA (olaparib) est également indiqué dans le cancer de l'ovaire, le cancer du sein avancé ou métastatique, l'adénocarcinome du pancréas et du cancer de la prostate. (cf. RCP)
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> – Date de validation administrative** : 6 octobre 2022. – Date d'examen : 4 janvier 2023. – Date d'adoption : 18 janvier 2023. Contributions de parties prenantes : Oui Expertise externe : Non

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

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

Description de la maladie ciblée

Le cancer du sein regroupe un ensemble de manifestations hétérogènes et le traitement optimal dépend de la caractérisation pathologique et moléculaire de la tumeur. Le cancer du sein à un stade précoce (stades I à III) est défini comme une maladie localisée au sein avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale et en l'absence de maladie métastatique.

Épidémiologie et Population cible

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme. Avec 58 459 nouveaux cas estimés en 2018, le cancer du sein représentait 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Un pour cent des cancers du sein survient chez l'homme¹.

L'incidence et la mortalité du cancer du sein augmentent avec l'âge. En 2018, l'incidence était respectivement de 127,8 et 342,5 pour 100 000 patients-année à 40 et 80 ans, alors que la mortalité était de 10,1 et de 123,3 pour 100 000 patients-année à 40 ans et 80 ans, respectivement¹.

¹ Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

Bien que l'incidence du cancer du sein tende à se stabiliser ces dernières années, il reste la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12 146 décès en 2018. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans et de 74 ans au décès.¹

Environ 5 à 10 % des cancers du sein sont d'origine génétique. Cette prédisposition est liée le plus souvent à la présence d'une mutation des gènes BRCA1/2. Les femmes atteintes d'un cancer du sein avec mutation des gènes BRCA ont un risque plus élevé de développer le cancer à un âge précoce et un risque plus élevé de développer un second cancer sur le sein controlatéral². Approximativement 60% des cancers du sein avec mutation BRCA1 sont des cancers triple négatifs (20% en cas de mutation BRCA2). Les cancers avec mutation BRCA2 sont plus susceptibles d'être hormonodépendants (RH+)^{3 4}

Symptômes et retentissement clinique

Le cancer du sein constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge du cancer du sein au stade précoce correspond à prévenir des récurrences afin de s'inscrire dans une perspective curative.

D'après la HAS⁵, il existe cinq critères de mauvais pronostic retenus pour le cancer du sein précoce chez les patientes à tumeur RH+/HER2-, et qui sont associés à un risque de rechute plus élevé :

- l'envahissement ganglionnaire (pN1) ;
- l'âge jeune de la patiente (< 35/40 ans) ;
- la taille de la tumeur pT2 (T >2-3 cm) ;
- la présence d'embolies lymphovasculaires ;
- le grade 3 histopronostique.

A ce jour, en l'absence de traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein BRCA muté au stade précoce, le cancer du sein HER2- est pris en charge indépendamment du statut vis-à-vis des gènes BRCA.

La prise en charge du cancer du sein précoce comprend généralement une intervention chirurgicale complétée par une chimiothérapie qui peut précéder l'intervention (chimiothérapie néoadjuvante) ou intervenir après la chirurgie (chimiothérapie adjuvante). En raison d'une efficacité équivalente en termes de survie et d'une moindre morbidité, lorsqu'elle est possible, la chirurgie conservatrice retirant uniquement la tumeur est préférée à la mastectomie totale. Un traitement post-opératoire par radiothérapie pourra être préconisé, en particulier après une chirurgie conservatrice.

Un traitement systémique néoadjuvant (avant la chirurgie) ayant pour but de réduire la taille de la tumeur et ainsi, d'optimiser les chances de conservation mammaire peut être instauré. La chimiothérapie adjuvante est ajoutée après la chirurgie lorsque certains facteurs de risque le justifient. La mise

² INCa. Recommandations et référentiels - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2. Avril 2017

³ Atchley DP et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4282-4288.

⁴ Mavaddat, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 ; 21 : 134-47

⁵ HAS, Utilité Clinique Des Signatures Génomiques Dans Le Cancer Du Sein de Stade Précoce, RAPPORT D'EVALUATION TECHNOLOGIQUE. 2019. Disponible à l'adresse : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/rapport_signatures_genomiques.pdf

en place d'une chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante dépendra notamment du grade de la tumeur, de l'envahissement ganglionnaire, de la sensibilité prédite de la tumeur à la chimiothérapie et de la toxicité associée, de l'âge du patient, de ses comorbidités et de ses préférences.

Il s'agit généralement d'une chimiothérapie à base d'anthracyclines suivi d'une chimiothérapie à base de taxanes.

- Pour les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif, une chimiothérapie (néo)adjuvante est systématiquement indiquée, à l'exception de sous-types histologiques spéciaux ou un stade tumoral très précoce (T1 N0).⁶ En cas de maladie résiduelle invasive après chimiothérapie néoadjuvante optimale pour un cancer du sein triple négatif, un traitement adjuvant par capécitabine sera proposé⁷ en pratique clinique et selon les recommandations ESMO (2019) (Hors AMM, étude Createx).

Récemment l'arsenal thérapeutique a été enrichi par l'introduction de l'immunothérapie par pembrolizumab associé de la chimiothérapie néoadjuvante puis utilisée en monothérapie dans a phase adjuvante (ASMR IV, SMR important, étude KEYNOTE 522). Cette nouvelle option thérapeutique a démontré un gain en survie sans récurrence par rapport à la chimiothérapie, néoadjuvante, poursuivi par un placebo adjuvant après la chirurgie .

- Pour les patients atteints d'un cancer du sein hormonodépendant/HER2-, une hormonothérapie adjuvante sera instaurée. La mise en place d'une chimiothérapie (néo)adjuvante pourra être discutée et dépendra notamment des facteurs de risque de la patiente.

2.3 Comparateurs cliniquement pertinents et besoin médical

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les comparateurs cliniquement pertinents sont l'ensemble des médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse (dispositifs médicaux, actes, etc.) à même visée thérapeutique, proposés au même stade de la stratégie et destinés à être utilisés dans la même population.

Pour rappel, en l'absence de traitement disposant d'une AMM spécifiquement dans le cancer du sein BRCA muté, le cancer du sein HER2- est pris en charge indépendamment du statut des gènes BRCA. Les CCP de LYNPARZA (olaparib) correspondent ainsi aux médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en monothérapie ou en association à une hormonothérapie, pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce HER2- à haut risque de récurrence, avec mutation germinale du gène BRCA1/2 (mBRCA) et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

2.3.1 Médicaments

2.3.1.1 Chez les patients RH+/HER2-, préalablement traités par chimiothérapie adjuvante et/ou néoadjuvante et à haut risque de récurrence

Aucun traitement ne dispose d'une AMM dans cette indication. Il n'existe actuellement aucun traitement recommandé, autorisé en Europe et/ou utilisé en pratique clinique en France en ajout de l'hormonothérapie chez les patients éligibles. La prise en charge repose sur le maintien de l'hormonothérapie seule, indépendamment du statut avec ou sans mutation des gènes BRCA.

⁶ Cordoso, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2019, 30 : 1194-1220

⁷ 19èmes Recommandations pour la Pratique Clinique de la prise en charge des cancers du sein de Nice - St Paul de Vence. 2021

2.3.1.2 Chez les patients triple négatifs (RH-/HER2-) préalablement traités par chimiothérapie adjuvante et/ou néoadjuvante et à haut risque de récurrence

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR	Prise en charge
Anticorps monoclonal						
KEYTRUDA® (pembrolizumab) MSD	Non	KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récurrence	16/12/2022	Important (ISP : non)	ASMR IV dans la prise en charge.	en cours

Il est à noter qu'une autorisation d'accès précoce post-AMM avait précédemment été octroyé à KEYTRUDA (pembrolizumab) dans une partie de son indication qui est superposable à celle de LYNPARZA à savoir le traitement adjuvant.⁸ **Cependant, compte tenu d'un développement concomitant aucune comparaison directe entre ces deux médicaments n'est attendue.**

Il est également à noter que VERZENIOS (abemaciclib) s'est vu refuser une autorisation d'accès précoce dans l'indication traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/ HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute. La Commission de la Transparence a émis un avis défavorable au remboursement dans cette indication.⁹

Un traitement adjuvant par capécitabine (XELODA) est préconisé dans les recommandations européennes de l'ESMO et américaines du NCCN pour des cancers du sein triple négatifs à haut risque de récurrence n'ayant pas atteint de réponse histologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante.^{10 11}

2.3.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à LYNPARZA (olaparib), dans une sous-partie de l'indication évaluée, à savoir :

- la capécitabine (utilisée hors-AMM) en cas de cancer du sein triple négatif ;
- la pembrolizumab (KEYTRUDA) dans le sous-groupe de patients éligibles à ce traitement en cas de cancer du sein triple négatif.

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 17/03/2022

⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de VERZENIOS (abemaciclib) en date du 20/07/2022

¹⁰ NCCN Guidelines Version 4.2022 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

¹¹ Breast Cancer Pocket Guideline 2022_ESMO Interactive Guidelines. Disponible sur: http://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/gl_toc/index.php?GL_id=73

2.3.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement insuffisamment couvert. Il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prise en charge du sein précoce HER2- à haut risque de récurrence, avec mutation germinale du gène BRCA1/2 (mBRCA) et qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib) repose sur les données d'une étude pivot de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'olaparib par rapport au placebo en termes de survie sans maladie invasive (SSMI) (**étude OlympiA**).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Méthodologie

Objectif et schéma de l'étude OlympiA

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'olaparib par rapport au placebo en termes de survie sans maladie invasive (SSMI), en traitement adjuvant après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante chez des adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence, avec mutation germinale du gène BRCA1/2 (mBRCA), pendant une durée maximale de traitement de 12 mois. .

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- utilisation antérieure de chimiothérapies à base de sel de platine : oui versus non ;
- stade de la chimiothérapie préalablement reçue : néoadjuvant versus adjuvant ;
- et statut des récepteurs hormonaux : RH+/HER2- versus triple négatif.

La durée de l'étude a été de 5 années avec un suivi pour la tolérance jusqu'à 10 années prévu.

Seuls les patients atteints d'une mutation germinale des gènes BRCA1/2 ont été inclus dans cette étude. Les patients devaient avoir terminé au moins 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante à base d'anthracycline, de taxane ou les deux. Une chimiothérapie antérieure à base de platine pour un cancer précédent ou en traitement adjuvant ou néoadjuvant pour le cancer du sein était autorisée. Les traitements concomitants aux traitements de l'étude comprenaient de l'hormonothérapie pour les patients ayant un cancer RH+.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) afin de recevoir :

- **Groupe olaparib** : olaparib 300 mg (2 comprimés de 150 mg) deux fois par jour pendant 12 mois (n=921)
- **Groupe placebo** : placebo correspondant (n=915)

Critère de jugements

Le critère d'évaluation principal a été la survie sans maladie invasive (SSMI) définie comme le temps écoulé entre la date de randomisation et celle de la première récurrence déterminée comme une récurrence invasive locorégionale (incluant récurrence ipsilatérale ou régionale) ou contralatérale, à distance, ou la survenue d'un nouveau cancer invasif ou un décès, quelle qu'en soit la cause.

Les critères de jugements secondaires hiérarchisés avec contrôle du risque alpha ont été :

- la survie sans maladie à distance (SSMD) définie comme le temps écoulé entre la randomisation et une première récurrence, documentée à distance¹² du cancer du sein ou du décès quelle qu'en soit la cause.
- et la survie globale (SG).

3.2.2 Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)

Les résultats disponibles sont ceux de l'analyse principale du 27 mars 2020 correspondant à la première analyse intermédiaire de la survie globale ainsi que ceux de la deuxième analyse intermédiaire de la survie globale du 12 juillet 2021.

Population de l'étude

Un total de 1 836 patients a été randomisé (population ITT) avec 921 patients dans le groupe olaparib et 915 le groupe traitement.

Parmi ces 1836 patients la majorité étaient des femmes (99,7 %) avec un âge médian de 42 ans (intervalle de 22 à 78) et un indice de performance ECOG 0 (88,7 %). Au total, 82,2 % des patients étaient atteints d'un cancer du sein triple négatif (CSTN) et une minorité de patients (17,7 %) étaient hormonosensibles RH+/HER2-. La majorité (57,1 %) des patients inclus dans OlympiA étaient de stade AJCC (American Joint Commission on Cancer) IIA à IIB. La majorité des patients RH+/HER2- ont reçu une hormonothérapie adaptée (89,5 %) (86,9% dans le groupe olaparib vs 92,4% dans le groupe placebo), principalement à base d'inhibiteurs de l'aromatase.

L'ensemble des patients a été prétraité par une chimiothérapie adjuvante (49,9%) ou néoadjuvante (50,1%) et a eu une chirurgie antérieure.

Les critères de non-inclusion ont été considérés comme cohérents.

Critère de jugements

Dans la population ITT, selon l'analyse principale du 27 mars 2020 et après un suivi médian d'environ 2,5 ans, le traitement adjuvant par olaparib a démontré sa supériorité par rapport au placebo :

- en termes de survie sans maladie invasive (critère de jugement principal ; SSMI) : 106/921 (11,5 %) patients ont présenté des événements de SSMI dans le groupe olaparib versus 178/915 (19,5 %) patients dans le groupe placebo, soit une différence de 8 points en faveur de l'olaparib (HR=0,58 ; IC 99,5 % [0,41 - 0,82] ; p=0,000073).
- en termes de survie sans maladie à distance (1er critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SSMD) : 89/921 (9,7 %) patients ont présenté des événements de SSMD dans le groupe olaparib versus 152/915 (16,6 %) patients dans le groupe placebo, soit une différence de 6,9 points en faveur de l'olaparib ; HR= 0,57 ; IC 99,5 % [0,39 - 0,83] ; p=0,0000257

¹² Récurrence à distance (cancer du sein métastatique qui a fait l'objet d'une biopsie confirmée ou diagnostiquée radiologiquement comme récurrence du cancer du sein)

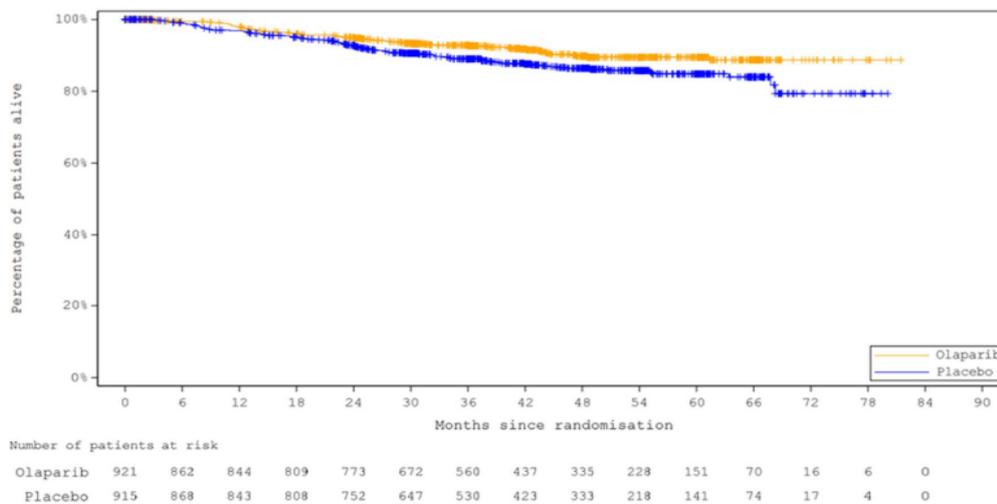
selon l'analyse du 12 juillet 2021 et après un suivi médian d'environ 3,5 ans, le traitement adjuvant par olaparib a démontré sa supériorité par rapport au placebo :

- en termes de survie globale (2ème critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) : 75/921 (8,1 %) patients sont décédés dans le groupe olaparib versus 109/915 (11,9 %) patients dans le groupe placebo, HR=0,68 ; IC 98,5 % [0,47 - 0,97] ; p=0,0091, soit une différence absolue de 3,8 points en faveur de l'olaparib.

Tableau 2 : résultats sur les critères de jugement hiérarchisés de l'étude OlympiA

Critère de jugement	olaparib (N = 921)	placebo (N = 915)
Analyse du 27 mars 2020		
Critère: Survie sans maladie invasive (critère de jugement principal ; SSMI)		
n, % événements de SSMI	106 (11,5)	178 (19,5)
Différence vs PBO [IC _{99,5%}] ; p	0,58 [0,41 ; 0,82] ; p < 0,0001 ou p=0,0000073	
Temps médian de suivi clinique en année (minimum/maximum)	2,3 (0/5,5)	2,5 (0/5,5)
Critère: Survie sans maladie à distance (1er critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SSMD)		
n, % événements de SSMD	89 (9,7)	152 (16,6)
Différence vs PBO [IC _{95%}] ; p	0,57 [0,39 ; 0,83] ; p < 0,0001 ou p=0,0000257	
Temps médian de suivi clinique en année (minimum/maximum)	2,3 (0/5,5)	2,5 (0/5,5)
Analyse du 12 juillet 2021		
Critère: Survie globale (2ème critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG)		
n, % événements (décès)	75 (8,1)	109 (11,9)
Différence vs PBO [IC _{98,5%}] ; p	0,68 [0,47 ; 0,97] ; p=0,0091	
Temps médian de suivi clinique en année (minimum/maximum)	3,5 (0/6,8)	3,6 (0/6,7)

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement hiérarchisé de SG évalué par le BICR- Etude OlympiA (Population ITT), analyse du 12 juillet 2021.



ITT = Intention de traité; SG = survie globale.

Autres résultats- Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude OlympiA, à l'aide de deux questionnaires : EORTC QLQ-C30 et FACIT-Fatigue. Compte tenu de l'absence de maîtrise du risque alpha sur ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ces analyses. Par conséquent, les résultats sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude OlympiA

Les données présentées sont celles de la dernière analyse intermédiaire du 12 juillet 2021 avec à cette date, une médiane de suivi de 3,5 ans dans le groupe olaparib et de 3,6 ans dans le groupe placebo.

Un total de 10,8 % des patients du groupe olaparib versus 4,6 % des patients du groupe placebo ont présenté un événement indésirable (EI) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement. Les plus fréquents ont été les nausées (2,2 % versus 0,3 %), l'anémie (1,8 % versus 0 %), la fatigue (1,6 % versus 0,4 %) et la diminution du nombre de neutrophiles (1,0 % versus 0,1 %).

Les EI les plus fréquents (≥ 20 % des patients) reportés dans le groupe olaparib ont été les nausées (57,1 % versus 23,6 %), la fatigue (40,3 % versus 27,4 %), l'anémie (23,6 % versus 3,9 %) et les vomissements (22,6 % versus 8,2 %).

S'agissant des EI de grades ≥ 3 , ils ont été rapportés chez 24,5 % des patients du groupe olaparib versus 11,3 % des patients du groupe placebo.

L'anémie (8,7% versus 0,3%) et la diminution des neutrophiles (4,9 % versus 0,8%) ont été les EI de grades ≥ 3 les plus rapportés.

Les décès ayant pour cause un EI ont concernés 2 (2,7 %) patient du groupe olaparib et 4 (3,7 %) patients du groupe placebo. L'EI en cause pour le décès dans le groupe olaparib a été un arrêt cardiaque et n'a pas été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

La fréquence de survenue d'effets indésirables graves (EIG) a été de 8,7% dans le groupe olaparib vs 8,6% dans le groupe placebo. Les syndromes myélodysplasiques ou leucémies aiguës myéloïdes (LAM) constituent un risque important identifié du Plan de Gestion des Risques de LYNPARZA (olaparib) (version 21) et ont concernés 2 patients (0,2 %) du groupe olaparib (1 patient décédé des suites d'une LAM et 1 patient ayant une leucémie aiguë myéloïde non résolue) versus 3 patients du groupe placebo (1 patient décédé des suites d'une leucémie, 1 patient décédé des suites d'une LAM et 1 patient ayant une LAM non résolue) au cours de l'étude et du suivi supplémentaire.

Concernant le syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë myéloïde (LAM), au total, 5 cas de SMD/LAM ont été rapportés au cours de l'essai OlympiA ou après les 30 jours de suivi de tolérance : 2 patients (0,2%) dans le groupe olaparib et 3 patients (0,3%) dans le groupe placebo.

Concernant la survenue de nouvelles tumeurs malignes primitives (risque important potentiel du Plan de Gestion des Risques), 21 patients (2,3 %) ont été concernés dans le groupe olaparib versus 36 patients (4,0 %) dans le groupe placebo. Enfin, 9 patients (1,0 %) ont présenté une pneumopathie (risque important potentiel du Plan de Gestion des Risques) dans le groupe olaparib et 12 patients (1,3 %) dans le groupe placebo.

Données issues du PBRER

Les données de tolérance du dernier PBRER soumis à l'EMA (daté du 31 janvier 2022), couvrent la période comprise du 16 décembre 2020 au 15 décembre 2021.

Au cours des 2 derniers rapports d'évaluation périodique du bénéfice/risque de l'olaparib :

Le Core Data Sheet (CDS) de l'olaparib a été révisé pour inclure des données relatives à la sécurité de l'olaparib avec l'ajout des effets indésirables suivants : angioœdème, érythème noueux et SMD/LAM, événements thrombo-emboliques veineux.

Le rapport bénéfice/risque reste favorable.

Données issues de la littérature

Il est à noter que plusieurs études ont récemment analysé le risque de survenue de Syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë à la suite de l'utilisation d'inhibiteurs de la poly-ADP ribose polymérase (PARP) et sont citées ci-après :

- une étude rétrospective à partir des bases de données de pharmacovigilance américaine (Food and Drug Administration [FDA] Adverse Event Reporting System [FAERS]) et européenne (EudraVigilance [EV]) ;¹³
- une méta-analyse de tolérance d'essais contrôlés randomisés¹⁴

Ces deux publications suggèrent un surrisque de survenue de syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë à la suite de l'utilisation d'inhibiteurs de la poly-ADP ribose polymérase (PARP).

PGR

Le résumé des risques du PGR de LYNPARZA (olaparib) (version 22, 11/11/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë (SMD/LAM)
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Nouvelles tumeurs malignes primitives– Pneumopathie– Erreurs médicamenteuses dues à la double disponibilité des formes gélule et comprimé– Effets sur la survie embryo-fœtale et anomalie du développement.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Exposition à long terme / toxicité potentielle à l'olaparib

Le RCP de LYNPARZA (olaparib) rappelle que si un SMD et/ou une LAM sont suspectés, le patient doit être adressé à un hématologue pour des examens approfondis incluant une analyse de la moelle osseuse et un prélèvement sanguin pour analyse cytogénétique. Si, à la suite des investigations menées pour toxicité hématologique prolongée, le diagnostic de SMD et/ou de LAM est confirmé, le traitement par olaparib doit être arrêté et le patient traité de façon appropriée.

¹³ Zhao Q, Ma P, Fu P, Wang J, Wang K, Chen L, et al. Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia Following the Use of Poly-ADP Ribose Polymerase (PARP) Inhibitors: A Real-World Analysis of Postmarketing Surveillance Data. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [cité 13 janv 2023];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.912256>

¹⁴ Morice PM et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *The Lancet Haematology*. févr 2021;8(2):e122-34.

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire exploitant LYNPARZA (olaparib) a fourni les résultats d'une étude de faisabilité réalisée à partir des données d'une cohorte prospective et longitudinale française (CANTO)¹⁵.

Méthodologie

Objectif et schéma de l'étude de faisabilité

La base de données CANTO est une cohorte prospective et longitudinale française incluant des adultes atteints d'un cancer du sein localisé de stade I à III.

L'objectif de la cohorte est de suivre plus de 12 000 patients atteints d'un cancer du sein localisé de stade I à III pendant 10 ans afin de décrire quantifier et de prévenir les toxicités chroniques liées aux traitements, d'identifier les populations susceptibles de les développer et d'adapter les traitements pour garantir une meilleure qualité de vie.

Une étude de faisabilité a été réalisée à partir de la base de données CANTO.

L'objectif principal a été de décrire les caractéristiques cliniques et démographiques des patients atteints d'un cancer du sein précoce et dans des sous-populations considérées comme d'intérêt spécifique: patients à haut risque de récurrence, patients triple négatifs (HER2-/HR-), patients HER2-/HR+ et patients HER2+. Pour chaque sous-population, une description histologique selon le statut mutationnel BRCA a été effectuée (muté, non-muté et/ou inconnu) et est décrite dans cet avis.

Les objectifs secondaires ont été pour chaque population de :

- décrire les schémas et la durée de traitement,
- évaluer le taux de réponse complète pathologique après un traitement néoadjuvant,
- évaluer la qualité de vie (en utilisant le questionnaire EORTC QLQ-C30 et son module spécifique BR23),
- évaluer la survie sans maladie invasive (SSMI), définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et la progression, la récurrence, la maladie métastatique ou le décès,
- évaluer la survie globale.

3.4.1 Résultats

Les résultats disponibles sont ceux de l'analyse du 16 juillet 2019.

Population de l'étude

La base de données CANTO comptait, un total de 9368 patients ont été inclus (données à l'inclusion disponibles) avec 8287 et 6501 patients pour lesquelles les données du suivi respectivement à 12 et 36 mois étaient disponibles.

Parmi ces 9368 patients la majorité étaient des femmes (97,7 %) avec un âge médian de 42 ans (intervalle de 22 à 78) et un indice de performance ECOG 0 (88,7 %).

¹⁵ Programme Canto - Recherche sur le cancer du sein pour réduire la toxicité du traitement - Etude et essai clinique Unicancer

Au total, 1,8 % des patients étaient atteints d'un cancer du sein avec une mutation germinale du gène BRCA 1/2, 28% des patients étaient atteints d'un cancer du sein sans mutation germinale du gène BRCA 1/2 et pour 70,2 des patients le statut BCA était inconnu.

Description histologique selon le statut mutationnel BRCA

Tableau 3. Distribution du taux de recherche de mutations germinales BRCA et taux de positivité selon l'histologie du cancer à partir des données issues de la cohorte CANTO

	HER2- /RH+	TN	HER2+
Patients totaux* (n/%)	7115 (76,60%)	938 (10,10%)	1231 (13,14%)
Nombre de patients testés (WT+BRCA) (n/%)	2000 (28,10%)	423 (45,09%)	357 (29,00%)
Positivité au test gBRCA parmi les patients testés (n/%)	83 (4,15%)	75 (17,73%)	11 (3,08%)
Proportion de chaque histologie parmi les patients gBRCAm	49% (83/169)	44% (75/169)	6% (11/169)

* Population totale = 9368 patients inclus avec données à l'inclusion disponibles
WT = Wild type (non muté)

Parmi ces 9368 patients, 861/938 patients (92,3%) dans la population TN et 2852/7115 (40,2%) dans la population RH+HER 2 – avaient reçu une chimiothérapie néoadjuvante et/ou adjuvante.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

LYNPARZA (olaparib) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin.

3.6 Programme d'études

3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

4. Discussion

Au total, LYNPARZA (olaparib) a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude randomisée de phase III, en double aveugle (OlympiA) menée chez 1836 patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque de récurrence, avec mutation germinale du gène BRCA1/2 (mBRCA) et HER2 négatif, après un relativement court suivi médian à 2-3 ans :

- sur la survie sans maladie invasive (avec 11,5 % patients ayant présenté des événements de SSMI dans le groupe olaparib versus 19,5 % patients dans le groupe placebo, soit une différence de 8 points en faveur de l'olaparib (HR=0,58 ; IC 99,5 % [0,41 - 0,82] ; p=0,0000073) ;
- sur la survie globale (avec 8,1 % de patients décédés dans le groupe olaparib versus 11,9 % dans le groupe placebo, HR=0,68 ; IC98,5% [0,47 - 0,97] ; p=0,009 après un suivi médian d'environ 3,5 ans) ;

L'examen des données de l'étude OlympiA permet de souligner les points suivants :

La population incluse dans l'étude OlympiA est hétérogène notamment en termes de caractéristiques des patients selon le statut des récepteurs hormonaux (patients RH+ ou triple négatif) et de traitements préalables administrés (patients avec traitement néoadjuvant ou adjuvant) et du type de traitement administré.

Le bénéfice observé est cliniquement pertinent mais la quantification de l'effet reste limitée par la durée de suivi limitée (suivi médian d'environ 3,5 ans) qui nécessite un suivi à plus long terme pour le confirmer, notamment sur la survie globale.

En pratique clinique et selon les recommandations ESMO (2019), les patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif à haut risque, peuvent, à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante, recevoir du capécitabine (Hors AMM, étude Createx) comme traitement adjuvant. De plus, ces patients peuvent également recevoir du pembrolizumab en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif de stade précoce à haut risque de récurrence qui a obtenu une AMM en mai 2022 (ASMR IV, SMR important, étude KEYNOTE 522). Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité relative de l'olaparib par rapport à la capécitabine ou au pembrolizumab en monothérapie ou en association dans ce contexte.

Le profil de tolérance de l'olaparib dans cette étude reste cohérent avec celui observé dans les études précédentes sur l'olaparib, avec un surcroît de toxicité par rapport au groupe placebo (notamment des EI de grades ≥ 3 rapportés chez 24,5 % des patients du groupe olaparib versus 11,3 % des patients du groupe placebo, et 10,8 % des patients du groupe olaparib versus 4,6 % des patients du groupe placebo ont eu un EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement). Concernant le syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë myéloïde (LAM), leurs risques de survenue semblent similaires dans les deux groupes avec 2 patients (0,2%) dans le groupe olaparib versus 3 patients (0,3%) dans le groupe placebo après un temps de suivi de tolérance limité (30 jours).

Les données de qualité de vie sont à caractère exploratoire compte tenu de l'absence de contrôle du risque alpha sur ce critère de jugement secondaire et aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de LYNPARZA (olaparib) sur la morbi-mortalité. L'impact sur la qualité de vie ou le parcours de soins n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, LYNPARZA (olaparib) semble apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans l'extension d'indication :

5.1 Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère que LYNPARZA (olaparib) est une option de traitement en monothérapie ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante. Chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif (aux stades II et III) KEYTRUDA (pembrolizumab) est également une option de traitement pour les patients

éligibles à ce traitement. En l'absence de données comparatives disponibles la place de LYNPARZA (olaparib) par rapport à KEYTRUDA (pembrolizumab) ne peut être précisée.

Par ailleurs, compte tenu du risque important potentiel de leucémie aiguë myéloïde/syndrome myéodysplasique, la Commission recommande l'exploration attentive notamment de toute cytopénie inexplicables survenant lors d'un traitement par olaparib en monothérapie ou en association par des examens hématologiques appropriés tels qu'un myélogramme et une analyse cytogénétique de la moelle afin de ne pas méconnaître un éventuel diagnostic de SMD ou de LAM (cf. 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi du RCP).

5.2 Service Médical Rendu

- Gravité de la maladie : le cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité LYNPARZA (olaparib) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du LYNPARZA (olaparib) semble important.
- Existence d'alternative : il existe une alternative thérapeutique (cf. comparateurs cliniquement pertinents).
- La spécialité LYNPARZA (olaparib) est un traitement adjuvant.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire établi sur la morbi-mortalité malgré une efficacité établie de LYNPARZA (olaparib) seulement en comparaison au placebo ;
 - l'absence d'impact supplémentaire établi sur la qualité de vie ;
 - l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire attendu sur l'organisation des soins.

LYNPARZA (olaparib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par LYNPARZA (olaparib) est important dans cette extension d'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de LYNPARZA (olaparib), comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette extension d'indication de l'AMM.

5.3 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III OlympiA du traitement adjuvant olaparib (LYNPARZA) par rapport au placebo, en termes de :
 - survie sans maladie invasive (avec 11,5 % des patients ayant présenté des événements de SSMI dans le groupe olaparib versus 19,5 % patients dans le groupe placebo, soit une différence de 8 points en faveur de l'olaparib ; HR=0,58 ; IC 99,5 % [0,41 - 0,82], p=0,0000073) ;
 - survie globale (avec 8,1 % de patients décédés dans le groupe olaparib versus 11,9 % dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 3,8 points en faveur de l'olaparib ; HR=0,68 ; IC98,5% [0,47 - 0,97] ; p=0,009) ;

et ce malgré :

- un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grades > 3 avec 24,5% dans le groupe olaparib versus 11,3% dans le groupe placebo ;
- le risque de syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM), identifié comme risque important potentiels dans le plan de gestion des risques (PGR) et dans un contexte de traitement à un stade précoce de la maladie ;
- la durée de suivi limitée (suivi médian d'environ 3,5 ans) qui nécessite un suivi à plus long terme pour confirmer le bénéfice observé, notamment sur la survie globale ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire),

La Commission considère que LYNPARZA (olaparib) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, n'incluant pas le comparateur KEYTRUDA (pembrolizumab) pour le sous-groupe concerné.

5.4 Population cible

La population cible de LYNPARZA (olaparib) dans cette nouvelle indication correspond aux patients atteints d'un cancer du sein de stade précoce à haut risque de récurrence HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2.

Selon les derniers chiffres de l'INCa, l'incidence du cancer du sein en France est estimée à environ 58 500 personnes par an en 2018.¹

Parmi ces patients, 15% environ¹⁶ seraient triple négatif (8 775 patients) et 12,2%¹⁷ seraient HER2 positif. Environ 72,8% des patients seraient alors RH+/HER2 négatif (42 588 patients).

¹ Defossez G et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Synthèse. Saint Maurice : Santé publique France. 2019.

¹⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de KEYTRUDA (pembrolizumab) en date du 17/03/2022

¹⁷ Penault-Llorca, F. et al. Mise à jour 2014 des recommandations du GEPICIS pour l'évaluation du statut HER2 dans les cancers du sein en France. Ann. Pathol. 34, 352–365 (2014).

Au diagnostic, 88% des patients ont un stade précoce (correspondant aux stades I, II et III), soit 7 722 patients parmi les TN et 37 477 patients RH+/HER2 négatif ¹⁸.

D'après les résultats issus de l'étude observationnelle CANTO réalisée chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce environ 92% des patients TN et 40% des patients RH+/HER2- auraient reçu un traitement préalable par chimiothérapie (néo)adjuvante, soient 7 104 patients TN et 14 991 patients RH+.

Cette même étude CANTO a permis de déterminer que, parmi les patients testés, 4,15% des patients RH+ et 17,73% des patients TN avaient une mutation BRCA 1/2, soient respectivement 1 260 et 622 patients.¹⁹

Le nombre de patients avec un cancer du sein de stade précoce à haut risque de récurrence HER2-négatif, présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2 et ayant précédemment été traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante peut être estimé à 1 882 patients par an. **La population cible de LYNPARZA (olaparib) dans cette nouvelle indication est estimée au maximum à 1 900 patients par an.**

5.5 Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹⁸ SPF. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum : Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau Francim.