

Décision n°2023.0088/DC/SEM du 9 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 9 mars 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN CILAG pour la spécialité NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE, reçue le 30 novembre 2022 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 12 décembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 21 février 2023 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONE, dans l'indication « en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) ».

Le laboratoire JANSSEN CILAG a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée étaient fortement présumées.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors qu'il y a des métastases (osseuses dans plus de 90% des cas) et que les patients présentent de multiples symptômes cliniques, y compris la douleur, la fatigue et des dysfonctionnements urinaires, altérant la qualité de vie des patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque l'hormonothérapie regroupant notamment une déprivation androgénique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération présente une efficacité limitée et qu'il n'existe pas d'autre médicament pris en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dès lors que la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié.
- Ce médicament est présumé innovant, au regard des comparateurs cliniquement pertinents et à ce stade de la maladie du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans progression radiologique (médiane de 16,6 mois dans le groupe niraparib/acétate d'abiratéronne versus 10,9 mois dans le sous-groupe acétate

d'abiratéronne seul (HR=0,533 ; IC95% [0,361 ; 0,789], p=0,0014)). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag

100 mg/500 mg comprimés pelliculés

NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag

50 mg/500 mg comprimés pelliculés

du laboratoire JANSSEN CILAG

dans l'indication « en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière et réservée aux médecins spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 9 mars 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

niraparib/acétate d'abiratéronne

NIRAPARIB/ACETATE
D'ABIRATERONE Janssen-
Cilag 100 mg/500 mg,

comprimé pelliculé

Demande d'autorisation d'accès précoce pré-
AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 22 février 2023

- Cancer de la prostate
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Niraparib/acétate d'abiratéronne Janssen-Cilag en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.
	Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où l'efficacité de l'hormonothérapie regroupant notamment une déprivation androgénique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération est limitée avec des durées médianes de survie sans progression radiologique de moins d'un an et de l'absence d'autre médicament pris en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation.
	Dès lors que la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
	NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag 200mg/1000mg, comprimé dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans progression radiologique (médiane de 16,6 mois dans le groupe niraparib/acétate d'abiratéronne versus 10,9 mois dans le sous-groupe acétate d'abiratéronne seul (HR=0,533 ; IC95% [0,361 ; 0,789], p=0,0014). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude MAGNITUDE	8
3.3 Profil de tolérance	23
3.4 Données d'utilisation	26
3.5 Programme d'études	27
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	28
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	28
5.2 Absence de traitement approprié	28
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	28
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	28
5.5 Recommandations	29

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 – [Date]

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées*	NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag 100 mg/500 mg, comprimé pelliculé (boîte de 56 comprimés pelliculés) NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag 50 mg/500 mg, comprimé pelliculé (boîte de 56 comprimés pelliculés) – UCD non disponible
Laboratoire	Janssen-Cilag
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « Niraparib/acétate d'abiratéronne Janssen-Cilag est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) » – L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (21/02/2023) : « « Niraparib/acétate d'abiratéronne Janssen-Cilag est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) ».
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) Renouvellement de la prescription limité à certains professionnels de santé Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée de NIRAPARIB/ACÉTATE D'ABIRATÉRONNE Janssen-Cilag est de 200 mg/1 000 mg (soit deux comprimés de 100 mg de niraparib/500 mg d'acétate d'abiratéronne), en une seule prise quotidienne à environ la même heure chaque jour (voir « Mode d'administration » ci-dessous). La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

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 – [Date]

	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	niraparib/acétate d'abiratéron est une nouvelle association fixe de deux substances actives, le niraparib et l'acétate d'abiratéron, ciblant deux voies oncogéniques différentes chez les patients atteints de CPRCm et présentant une altération génétique de la réparation par recombinaison homologue (HRR) et notamment des gènes BRCA1/2.
Mécanisme d'action	Le niraparib est un inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. L'acétate d'abiratéron est un inhibiteur de l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) nécessaire à la biosynthèse des androgènes quel que soit le site de production : les testicules, les glandes surrénales et les tissus tumoraux prostatiques.
Information au niveau international*	Le laboratoire n'indique pas dans son dossier la disponibilité d'une AMM au niveau international.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 15 février 2023. • Date d'adoption : 22 octobre 2022. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : non – Expertise externe : Non

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer de la prostate se situe au premier rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal, et représente près de 25 % des cancers masculins. Survenant majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans (en 2018).¹⁰ Dans plus de 90 % des cas, les patients atteints de CPRCm présentent des métastases osseuses¹ et environ 40 % des patients à un stade avancé de la maladie développent des métastases des tissus mous. Les patients atteints de CPRCm présentent de multiples symptômes cliniques, y compris la douleur, la fatigue et des dysfonctionnements urinaires, altérant la qualité de vie des patients.²

Environ 10 à 20 % des patients atteints d'un cancer de la prostate deviennent résistants à la castration (CPRC) dans les 5 ans.³ Le CPRC est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), par une testostéronémie < 50 ng/dL associée à une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA > 2 ng/mL) ou à une progression radiologique ($\geq$ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale.⁴

¹ Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol. 2005; 23:8253-8261.

² Gater A, et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. Health Qual Life Outcomes. 2011 Oct 12;9:88.

³ Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreich N, Flanders S, Dorff TB. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016 Jun;19(2):111-21.

⁴ Ploussard G. et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2022 – 2024 : cancer de la prostate.

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

Les patients atteints de CPRCm développent de multiples symptômes cliniques, y compris la douleur, la fatigue et des dysfonctionnements urinaires, altérant la qualité de vie des patients.⁵

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) correspond à un stade avancé de la maladie. A ce stade, bien que des progrès thérapeutiques aient été réalisés ces dernières années, le pronostic de ces patients reste mauvais avec une médiane de survie globale inférieure à 3 ans^{6, 7} et un taux de survie à 5 ans de 30 %.^{7, 8, 9}

Épidémiologie

Le cancer de la prostate constitue un important problème de santé publique avec une incidence estimée à 65 000 nouveaux cas en 2018.¹⁰

2.2 Prise en charge actuelle

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT), en association les hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) par acétate d'abiratéron (ZYTIGA) en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou par enzalutamide (XTANDI) ou par apalutamide (ERLEADA), ou bien en association au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule.

Le choix entre ces différentes thérapies prend en compte les traitements précédemment reçus, la réponse du patient à ces traitements, son état général, son âge, son profil clinique et son souhait vis-à-vis des thérapies disponibles.⁴

Le cancer de la prostate est une maladie hétérogène et tous les patients ne présentent pas la même réponse au traitement. Des analyses génomiques récentes ont permis d'identifier des altérations germinales et/ou somatiques spécifiques ainsi que des voies de signalisation alternatives impliquées dans la progression tumorale, en particulier chez les patients présentant une maladie métastatique progressive.^{11, 12}

Les altérations des gènes BRCA1/2, semblent être associées à une maladie plus agressive, des taux de progression plus rapides, une résistance ou une réponse réduite aux traitements et une survie plus courte.^{11, 13, 14, 15, 16, 17} La survie médiane pour les patients atteints d'un cancer de la prostate et

⁵ Gater A, et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. Health Qual Life Outcomes. 2011 Oct 12;9:88.

⁶ Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 ; 16 :152-160.

⁷ Armstrong AJ (2020), Lin P, Tombal B, et al. Five-year survival prediction and safety outcomes with enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer from the PREVAIL Trial. Eur Urol. 2020;78(3):347-357.

⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur l'accès précoce de PLUVICTO. 11 juillet 2022.

⁹ Siegel RL (2020), Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30.

¹⁰ Santé Publique France. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

¹¹ Annala M, Vandekerckhove G, Khalaf D, et al. Circulating tumor genomics correlate with resistance to abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. Cancer Discovery. 2018. Epub doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0937

¹² Rubin MA and Demichelis F. The Genomics of Prostate Cancer: emerging understanding with technologic advances. Mod Pathol. 2018 Jan;31(S1):S1-11.

¹³ Annala M, Struss WJ, Warner EW, et al. Treatment outcomes and tumor loss of heterozygosity in germline DNA repair-deficient prostate cancer. European Urolog. 2017;72(1):34-42

¹⁴ Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. J Clin Oncol. 2013 May 10;31(14):1748-1757.

¹⁵ Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer. Eur Urol. 2015 Aug;68(2):186-193.

¹⁶ Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, et al. PROREPAIR-B: a prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2019 Feb 20;37(6):490-503.

¹⁷ Edwards SM, Evans DG, Hope Q, et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. Br J Cancer. 2010;103(6):918-924.

porteurs d'altérations des gènes BRCA1/2 a été estimée à 8,1 ans versus 12,9 ans chez des patients sans altération de ces gènes.¹⁸

Jusqu'à 30 % des patients atteints de CPRCm présentent des altérations des gènes HRR.^{19, 20, 21, 22} En se basant sur une revue de la littérature,²³ et également sur les données de l'étude MAGNITUDE, on estime que les altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) représenteraient environ 50 % parmi les altérations des gènes HRR. Par conséquent, la présence des altérations des gènes **BRCA1/2 peut être estimée à environ 15%** dans la population générale des patients atteints d'un cancer de la prostate.

La prise en charge des patients CPRCm ayant une altération des gènes HRR et notamment les altérations des gènes BRCA1/2, est actuellement similaire à celle des patients sans altérations de ces gènes.

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement de première ligne du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) repose sur deux options thérapeutiques : les hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) : l'acétate d'abiraterone (ZYTIGA) et l'enzalutamide (XTANDI) ou la chimiothérapie par un taxane, le docétaxel (TAXOTERE). La suppression androgénique est maintenue tout le long de ces traitements.

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG)				
ZYTIGA (acétate d'abiraterone)	En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	17/06/2018	Important	ASMR III
XTANDI (enzalutamide) Astellas Pharma SAS	Traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique	21/07/2021	Important	ASMR III

Taxanes

¹⁸ HAS. Avis de la Commission de la Transparence de LYNPARZA. 5 mai 2021.

¹⁹ Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. DNA repair deficiency is common in advanced prostate cancer: new therapeutic opportunities. The Oncologist. 2016;21:940-945

²⁰ de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382:2091-2102

²¹ Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, et al. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications. European Urology. 2017;71:417-425

²² Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell. 2015;161(5):1215-1228

²³ Abida, W.; Armenia, J.; Gopalan, A.; Brennan, R.; Walsh, M.; Barron, D.; Danila, D.; Rathkopf, D.; Morris, M.; Slovin, S.; et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. JCO Precis. Oncol. 2017, 1, PO.17.00029.

TAXOTERE (docétaxel) SANOFI-AVENTIS FRANCE	« TAXOTERE en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. »	CT du 10 JUIN 2020	Important	ASMR IV
---	---	--------------------	-----------	---------

Par ailleurs, LYNPARZA (Olaparib) a obtenu l'AMM le 16 décembre 2022 dans l'indication « en association à l'abiratérone et la prednisone ou prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un CRPCm chez qui la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée ». Il peut néanmoins, être considéré comme un CCP cependant, le développement de LYNPARZA (olaparib) en association à l'Acétate d'abiratérone et niraparib/Acétate d'abiratérone est concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Non applicable.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce préAMM du niraparib évaluation de NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag repose sur une étude clinique de phase III comparative (étude MAGNITUDE) décrite ci-dessous.

Par ailleurs, une étude de biodisponibilité / bioéquivalence (BD/BE) ouverte, randomisée et séquentielle visant à évaluer la bioéquivalence de la formulation 100 mg/500 mg de l'association fixe de niraparib/AA par rapport à l'association libre de niraparib + AA a été réalisée. Les intervalles de confiance (IC) à 90 % des moyennes géométriques du ratio (GMR) de niraparib et de l'abiratérone pour la C_{max,ss} (GMR [90 % IC] pour le niraparib : 102,59 % [99,18 % - 106,12 %] ; GMR [IC 90 %] pour l'abiratérone : 96,67 % [87,59 % - 106,69 %]) et l'ASC_{0-24h,ss} (GMR [IC 90 %] pour le niraparib : 101,06 % [97,91 % - 104,31 %] ; GMR [IC 90 %] pour l'abiratérone : 93,33 % [86,91 % - 100,23 %]) répondaient aux critères de BE et se situaient dans l'intervalle [80,00 % - 125,00 %]. Les résultats ont montré que la formulation fixe du comprimé 100 mg/500 mg de niraparib/AA est bioéquivalente aux formulations des agents uniques de niraparib et d'AA.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude MAGNITUDE

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
Clinicaltrials.gov	NCT03748641
Objectif principal de l'étude	Etablir la supériorité de l'association niraparib + acétate d'abiratéron plus prednisone (AAP) par rapport à l'acétate d'abiratéron+placebo en termes de survie sans progression radiologique chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration ayant des altérations des gènes HRR (cohorte 1) ou non (cohorte 2).
Type de l'étude	Étude de phase 3 de supériorité, randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du niraparib en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone (AAP), par rapport au placebo plus l'AAP chez des patients atteints de CPRCm. Cette étude a comporté 3 cohortes de patients : — dans les cohortes 1 et 2, les patients sont randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir soit niraparib+AAP, soit PBO+AAP. — la cohorte 3 a été créée pour les patients présentant des altérations des gènes HRR afin d'acquérir des données cliniques avec la formulation de l'association fixe de niraparib/AA.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 05 février 2019 Fin de l'étude : étude est en cours Date de l'extraction des données pour la 1ère analyse intermédiaire : 08 octobre 2021 Date de l'extraction des données pour la 2ème analyse intermédiaire : 17 juin 2022 (résultats sous embargo) Etude conduite dans 26 pays (91 centres Europe (dont 9 en France ayant inclus 37 patients) ; 49 centres en Amérique (dont 15 centres aux Etats-Unis et 5 au Canada) ; 38 centres en Asie ; 11 sites en Australie et 16 centres en Russie)
Principaux critères d'inclusion	Les patients devaient remplir les critères d'éligibilité (pre-screening) suivants : ≥18 ans. Cancer de la prostate confirmé histologiquement. Echantillon de sang pour la détermination des altérations génétiques de la voie de réparation par recombinaison homologue (HRR homologous recombination repair). Disposé à fournir un échantillon de tissu tumoral (d'archives ou récemment prélevé) pour la détermination des altérations des gènes HRR. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, confirmé par le taux de testostérone, malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale (c'est-à-dire prise d'un analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine [GnRHa] ou antécédents d'orchidectomie bilatérale à l'entrée dans l'étude). Les critères d'inclusion sont : Statut d'altération des gènes HRR (ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2 & PALPB2) : Cohorte 1 : Positif Cohorte 2 : Négatif Cohorte 3 : Positif Maladie métastatique documentée par une scintigraphie osseuse positive ou des lésions métastatiques à la tomodensitométrie (TDM) ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). CPRCm : taux de testostérone ≤50 ng/dL malgré la prise de GnRHa ou orchidectomie bilatérale avec progression biochimique (taux de PSA) ou radiologique. Capacité à poursuivre le traitement par GnRHa pendant l'étude, si non chirurgicalement castré.

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
	Score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 ou 1. Score ≤ 3 à la question n°3 du Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) (douleur la plus intense au cours des 24 dernières heures). Valeurs biologiques lors du screening : Taux de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$. Taux d'hémoglobine $\geq 9,0 \text{ g/dL}$. Taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$.
Principaux critères de non-inclusion	Traitement antérieur avec un inhibiteur de PARP (PARPi). Traitement systémique (c'est-à-dire un traitement anti-androgène de deuxième génération, tel que l'enzalutamide, l'apalutamide ou le darolutamide ; une chimiothérapie à base de taxane, ou plus de 4 mois d'AAP avant la randomisation) dans le cadre du traitement du CPRCm ; ou AAP en dehors du traitement du CPRCm. Pour les patients ayant reçu 2 à 4 mois d'AAP avant la randomisation pour le traitement du CPRCm : preuve de la progression du taux de PSA (selon les critères du PCWG3) pendant la phase de screening. Ces potentiels patients doivent avoir 2 résultats de PSA pendant les phases de pre-screening et de screening. La deuxième valeur du PSA doit être obtenue dans les 2 semaines suivant la randomisation. En cas de suspicion d'augmentation du taux de PSA causée par une poussée, l'investigateur devait confirmer l'absence de progression radiologique. Angor sévère ou instable, infarctus du myocarde ou ischémie nécessitant un pontage corona-rien ou une endoprothèse dans les 6 mois précédents, insuffisance cardiaque congestive symptomatique, événements thromboemboliques artériels ou veineux (par exemple, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, y compris les accidents ischémiques transitoires), ou arythmies ventriculaires significative dans les 6 mois précédant la randomisation ou maladie cardiaque de classe II à IV de la New York Heart Association (NYHA). Métastases cérébrales symptomatiques. Antécédents ou diagnostic récent d'un syndrome myélodysplasique (MDS)/ leucémie myé-loïde aiguë (AML). Antécédent d'autre tumeur maligne ≤ 2 ans avant la randomisation (exceptions : cancer de la peau basocellulaire ou spinocellulaire traité de manière adéquate, cancer superficiel de la vessie ou tout autre cancer in situ actuellement en rémission complète), ou tumeur maligne nécessitant actuellement un traitement systémique actif. Hypertension non contrôlée (pression artérielle systolique persistante [PA] $\geq 160 \text{ mmHg}$ ou tension diastolique $\geq 100 \text{ mmHg}$). Les patients ayant des antécédents d'hypertension pou-vaient être inclus, si la PA était contrôlée dans ces limites par un traitement anti-hypertenseur. Toute affection qui rendrait l'utilisation de la prednisone contre-indiquée ou toute pathologie chronique nécessitant une dose de corticostéroïde supérieure à 10 mg de prednisone (ou équivalent) une fois par jour. Hépatite virale active ou symptomatique ou maladie hépatique chronique (mise en évidence par ascite, encéphalopathie ou troubles hémorragiques secondaires à un dysfonctionnement hépatique). Antécédents de dysfonctionnement surrénalien. Allergies, hypersensibilité ou intolérance connues à l'AA ou au niraparib ou aux excipients correspondants. Prise d'antalgiques opioïdes au moment du screening. Séropositivité au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et présentant 1 ou plusieurs des éléments suivants : Ne pas recevoir de thérapie antirétrovirale hautement active. Recevoir un traitement antirétroviral susceptible d'interférer avec le médicament à l'étude. Un changement de thérapie antirétrovirale dans les 6 mois précédant le début du screening. Taux de CD4 < 350 au moment du screening. Une infection opportuniste définissant le syndrome d'immunodéficience acquise dans les 6 mois précédant le début du screening.

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
	Patients ayant reçu dans les 28 jours avant la randomisation : Une transfusion (plaquettes ou globules rouges). Des facteurs de croissance hématopoïétiques. Un médicament expérimental pour le cancer de la prostate. Chirurgie majeure (le promoteur doit être consulté pour savoir ce qui constitue une chirurgie majeure). Radiothérapie
Schéma de l'étude	Etude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du niraparib (200 mg une fois par jour) en association avec l'acétate d'abiraterone (AAP) (1 000 mg une fois par jour) et la prednisone (10 mg (2 x 5 mg)), par rapport à l'acétate d'abiraterone plus placebo chez des patients atteints d'un CPRCm. Les patients ont fait l'objet d'une recherche prospective des altérations des gènes HRR (au moment de la phase de pre-screening), puis ont été randomisés selon un ratio 1 :1 dans la cohorte 1 ou la cohorte 2 en fonction de la présence ou de l'absence d'altérations des gènes HRR. Après la phase de recrutement dans les cohortes 1 et 2, une cohorte ouverte distincte, la cohorte 3, a été créée pour les patients présentant des altérations des gènes HRR afin d'acquies des données cliniques avec la formulation de l'association fixe de niraparib/AA. L'étude comprend une phase de pre-screening pour l'évaluation des biomarqueurs uniquement, une phase de screening, une phase de traitement, une phase de suivi et, une phase d'extension. Biomarqueurs²⁴ Le panel de gènes biomarqueurs dans la phase de pre-screening de l'étude était : — BRCA1: Breast Cancer gene 1 — BRCA2: Breast Cancer gene 2 — ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated gene — BRIP1: BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1 gene — CDK12: Cyclin-Dependent Kinase 12 — CHEK2: Checkpoint Kinase 2 gene — FANCA: Fanconi Anemia Complementation Group A gene — HDAC2: Histone Deacetylase 2 gene — PALB2: Partner and Localizer of BRCA2 gene Phase de traitement : Le traitement est administré quotidiennement et en continu. Les visites ont été planifiées en fonction de la durée d'un cycle, définie comme étant de 28 jours. Des examens d'imagerie ont été réalisés lors du screening, au jour 1 du cycle 3, au jour1 du cycle 5, au jour 1 du cycle 7, puis toutes les 12 semaines. Le suivi de tolérance débutait dès la phase de pre-screening, et jusqu'à 30 jours après la dernière dose des deux médicaments de l'étude. Le traitement était poursuivi jusqu'à ce que les critères d'arrêt soient remplis. En cas de levée de l'aveugle, d'arrêt anticipé ou de sortie de l'étude (que les critères d'évaluation de l'étude soient atteints ou non), le promoteur continue de fournir les traitements de l'étude jusqu'à ce que la maladie progresse sans équivoque, que la toxicité soit inacceptable ou qu'une autre méthode soit mise en place pour éviter l'interruption du traitement.

²⁴ Après que des données externes^{Erreur ! Signet non défini.} à l'étude aient suggéré un bénéfice limité des patients présentant des altérations de l'ATM, le recrutement des patients présentant des altérations de l'ATM a été arrêté (amendement 3 au protocole). De plus, ces mêmes données ont suggéré la plausibilité biologique de la réponse à l'inhibition de PARP dans les altérations de CDK12, ainsi avec l'amendement 4 du protocole, CDK12 a été ajouté au panel de biomarqueurs de l'étude Les patients précédemment inscrits dans la cohorte 2 avec des altérations des gènes CDK12 sont restés en aveugle et devaient être évalués dans des analyses de sensibilité séparées pour les critères d'évaluation primaires et secondaires.

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
	Critères d'inclusion - mCRPC L1 - AA ≤ 4 mois au stade mCRPC - ECOG PS 0 ou 1 - Score de douleur BPI-SF ≤ 3 Stratification - Tt antérieur par taxanes au stade mHSPC - Tt antérieur par inhib. du RA au stades nmCRPC ou mHSPC - Tt antérieur de 1ère ligne par AA au stade mCRPC - Statut BRCA1/2 vs autres altérations HRR Panel de gènes HRR: <i>ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2</i> Cohorte 1 : Altérations des gènes HRR (HRR+) N = 423 Cohorte 2 : Absence d'altération des gènes HRR (HRR-) N = 247 Cohorte 3 : Altérations des gènes HRR (HRR+) N = 95 Randomisation 1:1 Niraparib + AAP Placebo + AAP Critère principal - rPFS (revue centralisée) Critères secondaires - Délai avant instauration d'une chimiothérapie - Délai avant progression symptomatique - OS Autres critères préséparés - Délai avant progression du PSA - Taux de réponse objective - PFQ2 - Délai avant progression de la douleur - PROs Association Niraparib + AAP à dose fixe Figure 1 : Schéma de l'étude MAGNITUDE Cohorte 1 : Patients avec des altérations des gènes HRR (HRR +) La cohorte 1 évalue l'association du niraparib et de l'AAP par rapport au placebo et à l'AAP, en 1ère ligne chez des patients atteints de mCRPC (c'est-à-dire n'ayant reçu aucun traitement indiqué dans le mCRPC, à l'exception de l'ADT et d'une exposition limitée à l'AAP) et présentant des altérations des gènes HRR (HRR +). Environ 400 patients devaient être inclus dans cette cohorte. Cette cohorte de patients correspond à l'indication sollicitée dans le cadre de l'AMM. Cohorte 2 : Patients sans altération des gènes HRR (HRR -) La cohorte 2 évalue l'association du niraparib et de l'AAP par rapport au placebo et à l'AAP en 1ère ligne chez des patients atteints de mCRPC (c'est-à-dire n'ayant reçu aucun traitement indiqué dans le mCRPC, à l'exception de l'ADT et d'une exposition limitée à l'AAP) et ne présentant aucune altération des gènes HRR (HRR -). La cohorte devait inclure environ 600 patients atteints de mCRPC HRR-. Au moment où l'étude a été conçue, il existait peu de données soutenant l'utilisation d'un inhibiteur de la PARP en association avec un traitement anti-androgénique chez les patients atteints de mCRPC et ne présentant aucune altération des gènes HRR. Par conséquent, pour s'assurer que les patients de la cohorte 2 sans altération des gènes HRR ne seraient pas inutilement exposés à l'association niraparib + AAP s'il n'y avait pas de bénéfice clair, une analyse de futilité a été planifiée après qu'environ 200 patients aient été recrutés dans la cohorte 2 et qu'environ 125 événements de progression (un composite de survie de progression radiologique et de progression du PSA) soient survenus dans cette cohorte. La futilité a été atteinte pour la cohorte 2 (n = 233 ; HR =1,09 ; IC 95% : 0,75 – 1,59). Une toxicité additionnelle de grade 3-4 a été observée sous niraparib + AAP vs placebo + AAP. L'aveugle a donc été levé dans la cohorte 2 (à l'exception des patients présentant des altérations de la CDK12). Les patients de la cohorte 2 encore sous niraparib + AAP au moment de la levée de l'aveugle ont pu rester sous niraparib + AAP ou choisir de recevoir l'AAP seul, à la discrétion de l'investigateur. Cohorte 3 : Patients avec des altérations des gènes HRR (HRR+) et recevant l'association fixe de niraparib/acétate d'abiraterone. La cohorte 3 a été ajoutée en tant que cohorte ouverte distincte dans le cadre de l'amendement 4 et le recrutement a commencé après la fin du recrutement des cohortes 1 et 2. La cohorte 3 a été conçue pour collecter des données cliniques avec la formulation fixe du niraparib et de l'AA. Jusqu'à environ 100 patients présentant des altérations des gènes HRR (dont environ la moitié présentaient des altérations des gènes BRCA) devaient être recrutés dans la cohorte 3. Les patients de la cohorte 3 ont été recrutés selon les mêmes critères d'inclusion/exclusion et ont subi les mêmes procédures d'étude que la cohorte 1, à l'exception du fait que les patients de la cohorte 3 ont reçu l'association fixe de niraparib/AA, dans un comprimé unique, plus prednisone au lieu d'une association libre des deux comprimés de niraparib et d'AA. L'efficacité et la tolérance des données de la cohorte 3 devaient être décrites séparément. Elles ne sont pour le moment pas disponibles, les données étant immatures.

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
	Randomisation Dans les cohortes 1 et 2, les patients ont été randomisés selon un rapport 1 :1 pour recevoir soit niraparib + AAP, soit PBO + AAP. Les patients étaient stratifiés en fonction de l'exposition antérieure à une chimiothérapie à base de taxane (oui ou non), de l'exposition antérieure ou non à une hormonothérapie de nouvelle génération (telle que l'enzalutamide, l'apalutamide, le darolutamide) et de l'utilisation antérieure par l'AAP (oui ou non). Pour la cohorte 1, une stratification par groupe d'altérations génétiques (c'est-à-dire BRCA1 ou BRCA2 versus toutes les autres altérations génétiques HRR) a également été réalisée. La cohorte 3 était ouverte et non randomisée.
Traitements étudiés	Tous les patients ont reçu l'AAP comme traitement standard pendant la phase de traitement de l'étude. L'AA est administré sous forme de 4 comprimés de 250 mg pour une dose quotidienne totale de 1 000 mg à prendre une fois par jour par voie orale ; et la prednisone est administrée sous forme de comprimés de 5 mg par voie orale (dose quotidienne totale de 10 mg). Le niraparib est administré sous forme de 2 gélules de 100 mg à prendre une fois par jour par voie orale. Le placebo est fourni sous forme de gélules dont la taille, la couleur et la forme sont identiques à celles du niraparib. Les médicaments sont administrés par voie orale en ambulatoire et un cycle de traitement est défini comme étant de 28 jours. La première prise s'effectue au jour 1 du cycle 1. Les patients des cohortes 1 et 2 ont été randomisés dans un rapport 1 :1 pour recevoir soit 200 mg de niraparib, 1 000 mg d'AA et 10 mg de prednisone (niraparib + AAP) ou un placebo, 1 000 mg d'AA et 10 mg de prednisone (pbo + AAP). Les patients de la cohorte 3 ont reçu 200 mg de niraparib/1 000 mg d'AAP (formulation de l'association fixe) et 10 mg de prednisone par jour (niraparib/AAP). Les traitements de l'étude ont été administrés en ambulatoire, et un cycle de traitement a été défini comme étant de 28 jours. Les patients ont commencé à prendre les traitements le jour 1 du cycle 1. Les traitements à l'étude devaient être pris le matin à jeun, sans consommation de nourriture pendant au moins 2 heures avant et au moins 1 heure après la prise. Les traitements étaient avalés entiers avec de l'eau. Les traitements étaient administrés ensemble, sauf la prednisone, qui était prise deux fois par jour. Si un patient oubliait de prendre le(s) traitement(s) à l'heure habituelle, la ou les doses manquées ne devaient être remplacées que si le patient s'en souvenait le jour même. Un traitement de fond avec un analogue de la GnRH pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale était obligatoire pour maintenir des concentrations de testostérone de castration (≤ 50 ng/dL). Le choix de l'analogue de la GnRH était laissé à la discrétion de l'investigateur. La dose et le schéma posologique (sans interruption) devaient être conformes aux informations de prescription de l'analogue de la GnRH utilisé et ne devaient être ajustés que si cela était cliniquement indiqué pour maintenir des concentrations de testostérone. Toutes les modifications de dose (c'est-à-dire les interruptions et les réductions de dose, y compris les doses oubliées) et la raison de l'interruption/réduction ont été enregistrées dans l'eCRF. Traitements concomitants Les traitements concomitants doivent être enregistrés tout au long de l'étude, depuis la phase de screening jusqu'à 30 jours après la dernière dose des deux traitements de l'étude, sauf si le patient est décédé, perdu de vue ou retire son consentement. Tous les traitements administrés avant l'étude et jusqu'à 28 jours avant la première dose des médicaments de l'étude, doivent être enregistrés lors de la phase de screening. Tous les médicaments qui diffèrent des traitements de l'étude sont enregistrés dans l'eCRF. Pour les patients n'ayant pas subi d'orchidectomie, le traitement concomitant avec un GnRHa pour maintenir une testostérone ≤ 50 ng/dL est documenté comme un médicament nécessaire dans l'eCRF. Les informations enregistrées comprennent une description du type de médicament, la période de traitement, le schéma posologique, la voie d'administration et l'indication.

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer — Médicaments concomitants proscrits — Agents expérimentaux autres que les médicaments de l'étude — Autres traitements anticancéreux — Autres traitements ciblant l'axe androgénique (par exemple, antiandrogènes tels que l'enzalutamide et l'apalutamide, ou inhibiteurs du CYP17 tels que le kétoconazole) — Testostérone — Radiothérapie en cas de progression tumorale. Une radiothérapie palliative peut être envisagée dans des cas spécifiques. — Chimiothérapie — Immunothérapie — Diéthylstilbestrol (DES) ou autres agonistes des récepteurs d'œstrogènes — Grenades et jus de grenade — Spironolactone — Produits radiopharmaceutiques tels que le radium-223 (223Ra), le strontium (89Sr) ou le samarium (153Sm) — Inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, la rifampine) — — Médicaments concomitants à usage limité Les restrictions sont basées sur la potentielle interaction médicamenteuse avec le niraparib et l'AAP. — Substrats du CYP2D6 : la prudence est recommandée lorsque l'AA est administré avec des médicaments activés ou métabolisés par le CYP2D6, en particulier avec des médicaments à marge thérapeutique étroite. Une réduction de la dose des médicaments à index thérapeutique étroit qui sont métabolisés par le CYP2D6 doit être envisagée (i.e le métoprolol, le propranolol, la désipramine, la venlafaxine, l'halopéridol, la rispéridone, la propafénone, le flécaïnide, la codéine, l'oxycodone et le tramadol (ces 3 derniers produits nécessitant le CYP2D6 pour former leurs métabolites analgésiques actifs)). — Substrats du CYP2C8 : dans une étude d'interactions médicamenteuses avec le CYP2C8 chez des patients sains, l'ASC de la pioglitazone a été augmentée de 46 % lorsque la pioglitazone a été administrée avec une dose unique de 1000 mg d'AA. Bien que ces résultats indiquent qu'aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition n'est attendue lorsque l'AA est associé à des médicaments qui sont principalement éliminés par le CYP2C8, les patients doivent être surveillés pour détecter les signes de toxicité liés à un substrat du CYP2C8 dont l'index thérapeutique est étroit (p. ex., paclitaxel).
Critère de jugement principal	Survie sans progression radiologique (SSPr) : Le critère de jugement principal est la SSPr, définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date de progression radiologique ou de décès. Elle est évaluée en aveugle par le BICR (Blinded independent central review) par TDM ou IRM du thorax, de l'abdomen et du bassin et de scintigraphies osseuses du corps entier (99mTc). Le PET-scan ou TEP-TDM ne peuvent pas être utilisés à la place de la scintigraphie osseuse au technétium, de la TDM conventionnelle ou de l'IRM. La même modalité d'imagerie doit être utilisée tout au long de l'évaluation d'un patient, si possible. La SSPr évaluée par l'investigateur (qui n'est pas le critère de jugement principal) était basée sur les données recueillies dans les formulaires d'évaluation de l'imagerie eCRF. La date de progression radiologique est définie à partir de ces formulaires. Les patients sans progression radiologique ou décès sont censurés à la dernière évaluation de la maladie. La progression radiologique doit être évaluée comme suit : — Progression des lésions des tissus mous mesurée par TDM ou IRM selon la définition de RECIST 1.1.

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
	- Progression des lésions osseuses observée par scintigraphie osseuse et basée sur le PCWG3. Selon ces critères, toute progression osseuse doit être confirmée par une scintigraphie ≥ 6 semaines plus tard. La scintigraphie de la semaine 8 (première scintigraphie post-traitement) doit être utilisée comme référence à laquelle toutes les scintigraphies ultérieures sont comparées pour déterminer la progression. La progression osseuse est définie par l'un des éléments suivants : - Un patient, dont la scintigraphie de la semaine 8 présente ≥ 2 nouvelles lésions osseuses, est classé dans l'une des 2 catégories ci-dessous : - Le patient dont la scintigraphie de confirmation (≥ 6 semaines plus tard) montre ≥ 2 nouvelles lésions par rapport à la scintigraphie de la semaine 8 (c'est-à-dire un total de ≥ 4 nouvelles lésions par rapport à la scintigraphie de référence) sera considéré comme ayant une progression osseuse à la semaine 8. - Le patient dont la scintigraphie de confirmation ne présente pas ≥ 2 nouvelles lésions par rapport à la scintigraphie de la semaine 8 ne sera pas considéré comme ayant une progression de la scintigraphie osseuse. La scintigraphie de la semaine 8 sera considérée comme la scintigraphie de référence à laquelle les scintigraphies suivantes seront comparées. La 1ère scintigraphie qui montre ≥ 2 nouvelles lésions par rapport à la scintigraphie de la semaine 8 sera considérée comme la date de progression si ces nouvelles lésions sont confirmées par une scintigraphie ultérieure ≥ 6 semaines plus tard. - Pour un patient dont la scintigraphie de la semaine 8 ne présente pas ≥ 2 nouvelles lésions osseuses par rapport à la scintigraphie de référence, la 1ère scintigraphie qui présente ≥ 2 nouvelles lésions par rapport à la scintigraphie de la semaine 8 sera considérée comme la date de progression de la scintigraphie osseuse si ces nouvelles lésions sont confirmées par une scintigraphie ultérieure ≥ 6 semaines plus tard.
Critères de jugement secondaires	- Délai jusqu'à l'initiation de la chimiothérapie cytotoxique (TCC) : défini comme le délai entre la date de la randomisation et la date d'initiation de la chimiothérapie cytotoxique. - Délai jusqu'à la progression symptomatique (TSP) : défini le délai entre la date de randomisation et la date à laquelle un des éléments suivants devait être initié ou était enregistré : - Utilisation d'une radiothérapie externe pour les événements osseux. - Nécessité d'une intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur. - Autres procédures liées au cancer (par exemple : néphrostomie, cathéter vésical, radiothérapie externe ou chirurgie). - Événements morbides liés au cancer (par exemple : fracture [symptomatique et/ou pathologique, compression de la moelle épinière, événements obstructifs urinaires]). - Initiation d'un nouveau traitement anticancéreux systémique en raison de la douleur cancéreuse. - Survie globale : définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. - Tolérance Autres critères de jugement secondaires - Le délai de progression du PSA selon les critères du PCWG3 : défini comme le délai entre la date de la randomisation et la première date de progression documentée du PSA selon le PCWG3. - Survie sans progression après le premier traitement (SSP2) : définie comme le délai entre la randomisation et la date de la première progression (radiologique, clinique ou du taux de PSA) après un premier traitement ultérieur ou le décès (toute cause). - Délai jusqu'à la progression de la douleur : défini comme le délai entre la date de la randomisation et la date de la première observation de la progression de la douleur. La progression de la douleur est définie comme une augmentation d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion de la douleur la plus intense (item 3) du BPI-SF observée lors de 2 évaluations consécutives.

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
	Comme décrit dans le plan d'analyse statistique (PAS), des critères de jugement additionnels ont été évalués : - Le taux de réponse globale (ORR) : défini comme la proportion de patients avec une maladie mesurable dont la meilleure réponse était soit une réponse complète (CR), soit une réponse partielle (PR) selon le BICR selon les critères RECIST 1.1, sans preuve de progression osseuse selon les critères du PCWG3. - Durée de la réponse chez les patients atteints d'une maladie mesurable (selon RECIST 1.1 modifié) : définie à partir du moment de la réponse documentée jusqu'à la première date de progression documentée de la maladie. - Taux de réponse du PSA : défini comme la proportion de patients obtenant une baisse du taux de PSA de $\geq 50\%$ et confirmée 3-4 semaines plus tard selon les critères du PCWG3 à la semaine 12 et pendant la période de traitement. - Délai avant le premier traitement anticancéreux ultérieur : défini comme le délai entre la date de la randomisation et la date d'initiation du traitement anticancéreux ultérieur pour le cancer de la prostate. - PRO (Patient-reported outcomes) évalués par les scores BPI-SF²⁵, FACT-P²⁶, EQ-5D-5L²⁷ et PRO-CTCAE²⁸.
Taille de l'échantillon	Cohorte 1 : Environ 400 patients atteints de CPRCm et présentant des altérations des gènes HRR devaient être randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir l'association niraparib + AAP ou pbo + AAP. Au sein de la cohorte 1, le sous-groupe stratifié BRCA (composé de patients présentant des altérations BRCA1 ou BRCA2, ou toute altération concomitante incluant une altération BRCA1 ou BRCA2) devait représenter au moins 50 % de l'effectif. Il est supposé que le critère d'évaluation principal de SSPr suive une distribution exponentielle avec un HR constant. Il faudrait environ 220 événements de SSPr pour obtenir une puissance de 87 % pour détecter un HR de 0,65 chez les patients atteints de CPRCm et présentant des altérations des gènes HRR (SSPr médiane de 13 mois pour le groupe pbo + AAP contre 20 mois pour le groupe niraparib + AAP) à un niveau de significativité bilatérale de 0,05. Avec une période de recrutement de 21 mois et un suivi supplémentaire de 7 mois, la durée de l'étude pour atteindre le nombre requis d'événements de SSPr sera d'environ 28 mois. En supposant qu'environ 50 % des patients de la cohorte 1 appartiennent au sous-groupe BRCA, avec la taille de l'échantillon et la durée de l'étude proposées, il est prévu d'observer environ 102 événements de SSPr dans le sous-groupe BRCA afin d'obtenir une puissance de 93 % pour détecter un HR de 0,5 (médiane de 13 contre 26 mois) à un niveau de significativité bilatérale de 0,05. Les données sur la survie globale de la cohorte 1 ont été analysées lors de deux analyses intermédiaires prévues à l'avance et lors d'une analyse finale, qui aura lieu lorsqu'environ 100, 170 et 246 décès auront été observés respectivement. Cohorte 2 : Environ 600 patients atteints de CPRCm et ne présentant aucune altération des gènes HRR devaient être randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir niraparib + AAP ou pbo + AAP si la futilité n'était pas atteinte. L'analyse de futilité prévue à l'avance a été réalisée avec 247 patients inscrits le 13 août 2020 (les 14 patients présentant des altérations de CDK12 ont été exclus des analyses de futilité). Le recrutement de la cohorte 2 a été arrêté car la futilité a été atteinte. L'aveugle a été levé (à l'exception des 14 patients présentant des altérations de la CDK12) et les patients ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par niraparib + AAP, le niraparib (si l'AAP a été arrêté en raison de sa toxicité) ou d'arrêter le traitement par niraparib + AAP et de recevoir l'AAP seul, à la discrétion de l'investigateur principal sur la base d'une évaluation des bénéfices et des risques.

²⁵ BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*) : Questionnaire d'autoévaluation constitué de 15 questions évaluant l'intensité, le soulagement de la douleur, l'incapacité fonctionnelle, les répercussions sociales et familiale ainsi que le niveau de détresse psychologique.

²⁶ FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) : Questionnaire spécifique au cancer de la prostate. Auto-questionnaire rempli par le patient qui regroupe des items concernant le bien-être physique, familial, social, émotionnel et fonctionnel des patients (échelle FACT-G) et des items spécifiques du cancer de la prostate (perte de poids, appétit, douleur, confort physique, fonction urinaire et intestinale). Son score varie de 0 à 156.

²⁷ L'échelle EQ-5D-5L est une échelle européenne permettant d'évaluer la qualité de vie du patient. Elle est graduée de 0 à 100, le patient doit indiquer comment il évalue son état de santé actuel, 0 étant le pire état possible et 100 le meilleur.

²⁸ Les évaluations PRO-CTCAE ont été effectuées uniquement aux États-Unis et en anglais.

PRO-CTCAE est un système de mesure des résultats PRO, développé pour évaluer la toxicité symptomatique chez les patients participant à des essais cliniques sur le cancer. Les réponses sont notées de 0 à 4 (ou 0/1 pour absent/présent).

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
	Cohorte 3 : Environ 100 patients présentant des altérations des gènes HRR devaient être recrutés dans la cohorte 3, dont 50 % présentaient des altérations BRCA.
Méthode d'analyse des résultats	Suite aux résultats de l'analyse de futilité dans la cohorte 2, l'analyse sur la population ITT n'a pas pu être réalisée. Populations d'analyse Randomized Analysis Set pour la cohorte 1 : inclut les patients randomisés dans la cohorte 1 pour l'analyse de l'efficacité dans cette cohorte. Cette population est également appelée « All population HRR » ou « All HRR ». Safety Analysis Set : inclut tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement dans la cohorte 1 ou la cohorte 2. Cette population a été utilisée pour évaluer la tolérance. L'analyse a été effectuée séparément par cohorte. FDC Analysis Set : l'analyse des caractéristiques patients à l'inclusion, de leur expérience clinique sera décrite pour tous les patients inclus dans la cohorte 3. Tous les patients qui ont reçu au moins une dose du traitement de l'étude dans la cohorte 3 seront évalués pour la tolérance. Analyses des critères de jugement Des analyses de sous-groupes pré-spécifiées devaient être effectuées, le cas échéant, pour évaluer la cohérence du bénéfice du traitement pour les critères d'efficacité sélectionnés dans le sous-groupe BRCA de la cohorte 1. L'analyse finale du critère d'évaluation principal, la SSPr, a été réalisée lorsqu'environ 220 événements de la SSPr ont été observés dans la cohorte 1 et environ 102 événements de SSPr ont été observés dans le sous-groupe BRCA au sein de la cohorte 1. Des analyses de sensibilité pré-spécifiées ont été réalisées conformément au PAS. L'analyse de l'efficacité a commencé par tester la SSPr dans le sous-groupe BRCA de la cohorte 1 en utilisant un niveau alpha bilatéral de 0,05. Si la significativité était atteinte dans le sous-groupe BRCA, la SSPr de l'ensemble de la cohorte 1 devait être testée, également avec un niveau alpha bilatéral de 0,05, conformément à la hiérarchie de test prédéfinie. Si la SSPr dans la cohorte 1 était significative, alors les critères secondaires devaient être testés en utilisant la méthode séquentielle par groupe avec 2 analyses intermédiaires et une analyse finale. De plus, si la futilité de la cohorte 2 n'était pas atteinte, la SSPr des cohortes 1 et 2 combinées devait être testée ensemble. Comme la futilité a été atteinte dans la cohorte 2, cette analyse n'a donc pas été effectuée. Après avoir testé le critère de jugement principal de la survie sans progression dans le sous-groupe BRCA et la cohorte 1, un risque alpha de 0,05 a été réparti entre les critères de jugement secondaires, qui ont été analysés pour l'ensemble de la cohorte 1 avec un risque alpha de 0,025 attribué à la OS et un risque alpha de 0,0125 attribué au TCC et au TSP séparément. Le risque alpha pour les critères secondaires a été subdivisé entre les deux analyses intermédiaires prévues et l'analyse finale. Pour les paramètres secondaires, les seuils de O'Brien-Fleming (OBF) tels que mis en œuvre par la méthode de dépense du risque alpha de Lan-DeMets ont été utilisés, et les limites intermédiaires ont été calculées en utilisant la fraction d'information pour le paramètre de SG ; étant donné le nombre d'événements, une limite conservatrice a été attribuée selon la méthodologie OBF. Une approche de réallocation du risque alpha a été utilisée parmi les 3 critères d'évaluation. L'analyse intermédiaire 1 pour les critères secondaires clés du TCC, du TSP et de la SG a été réalisée au moment de l'analyse finale de la SSPr. La limite de signification pour le TCC et la SG à l'analyse intermédiaire 1 était de 0,0001 et pour la SG de 0,0005. L'analyse intermédiaire 2 et l'analyse finale seront effectuées lorsqu'environ 170 événements et 246 événements de SG auront été observés, respectivement. Toutes les variables continues ont été résumées en utilisant le nombre de patients (n), la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum. Les variables discrètes ont été résumées par le nombre et le pourcentage. La méthode d'estimation limite-produit de Kaplan-Meier et un modèle de Cox stratifié ont été utilisés pour estimer le délai d'apparition des variables et pour obtenir le HR ainsi que les intervalles de confiance associés. Sauf indication contraire, le test de log-rank stratifié a été utilisé avec la valeur p bilatérale pour tester l'effet

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer du traitement pour les variables de temps jusqu'à l'événement ; les variables de taux de réponse seront évaluées en utilisant la statistique du χ^2 ou le test exact si le nombre de cellules était faible. Une analyse de sensibilité utilisant le test du log-rank non stratifié a été réalisée à titre d'analyse de soutien. Des analyses de régression multivariées de Cox pré-spécifiées, ajustant les facteurs pronostiques importants sélectionnés, ont été effectuées séparément pour la SSPr par BICR et la SG. Chaque facteur pronostique de base d'une liste prédéfinie a été évalué individuellement pour sa valeur pronostique ($p < 0,05$) à l'aide d'un modèle de régression de Cox univarié. Les facteurs sélectionnés ayant une valeur pronostique ont été inclus comme covariables dans un modèle de régression de Cox multivarié afin d'évaluer leur signification en présence des autres facteurs. Des méthodes de sélection rétrograde ont été utilisées pour identifier l'ensemble final de facteurs pronostiques (valeur p de sortie=0,10). Le groupe de traitement a ensuite été ajouté au modèle multivarié final des risques proportionnels de Cox pour évaluer l'effet du traitement après ajustement en fonction des facteurs pronostiques sélectionnés. Un résumé des données manquantes a été examiné pour évaluer l'impact du COVID-19 sur la capacité à obtenir les évaluations. Une analyse de sensibilité a été effectuée en censurant les décès dus à la COVID-19 (censure à la dernière évaluation de la maladie avant la date de décès de la COVID-19). Dans le cadre d'une analyse de sensibilité, les critères de jugement primaires et secondaires ont été analysés en fonction des altérations génétiques HRR avec ou sans autres altérations génétiques concomitantes. Le sous-groupe de la cohorte 1 sans altération des gènes BRCA1 ou BRCA2 est appelé "Other HRR subgroup". Des analyses de sensibilité ont également été effectuées suite à des changements dans l'étude, notamment l'ajout des 14 patients positifs pour CDK12 de la Cohorte 2 à la cohorte 1 pour la survie sans progression de la maladie, et le retrait des patients positifs à la fois pour CDK12 et ATM en raison de données externes suggérant un manque potentiel de réponse aux inhibiteurs PARP dans ces populations.
Principaux amendements au protocole	Il y a eu 6 modifications globales du protocole original (22 octobre 2018). Le premier amendement au protocole a été adopté après le début du recrutement des patients. Amendement global 1 (10 avril 2019) : - Clarification de la collecte des données sur le score BPI-SF #3 pendant la phase de screening, - Ajout des évaluations PRO-CTCAE pour les patients américains, - Modification du texte concernant l'évaluation MDS/AML pour préciser que les tests, selon les indications cliniques, devaient être effectués localement et non de manière centralisée, - Mis en œuvre des changements administratifs basés sur les réglementations locales, et changements éditoriaux mineurs. Amendement global 2 (30 septembre 2019) : - Modification des critères de jugement secondaires de l'étude pour inclure les événements et les procédures ayant un impact sur la qualité de vie, comme en témoigne l'ajout du critère de progression symptomatique, qui évaluait objectivement l'effet du traitement par le niraparib, et modifications rédactionnelles mineures. - Modification de la collecte de l'évaluation du score de la douleur BPI-SF #3, passant d'une collecte quotidienne sur un dispositif portable, à une collecte mensuelle sur une tablette sur site, ou en utilisant le mode interview. Amendement global 3 (12 février 2020) : - Arrêt du recrutement de patients présentant des altérations ATM dans la cohorte 1 et ajout de la clause « au moins 50 % des patients randomisés dans la cohorte 1 devaient présenter des altérations BRCA ». Amendement global 4 (03 juillet 2020) : - Mise à jour de l'analyse statistique de l'étude pour préciser que les patients présentant des altérations des gènes BRCA1 ou 2 (le sous-groupe BRCA) de la cohorte 1 devaient être analysés en premier. Si la significativité statistique était atteinte dans le sous-groupe BRCA, l'ensemble de la population des patients présentant des altérations des gènes HRR (cohorte 1) devait être testé. Si la significativité statistique était atteinte dans la cohorte 1 et que la futilité n'était pas atteinte dans la cohorte 2, alors la population combinée de la cohorte 1 et de la cohorte 2 (population ITT) devait être

Référence	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer
	testée. Dans le cas contraire, si l'analyse de futilité était satisfaite, l'analyse ITT ne devait pas être réalisée. - Recrutement d'une nouvelle cohorte de patients (cohorte 3) qui recevraient l'association fixe de niraparib/AA en comprimé plus prednisone avec l'objectif de décrire l'expérience clinique avec l'association fixe en comprimé chez les patients atteints de CPRCm et HRR positif. - Un biomarqueur supplémentaire, CDK12, a été ajouté au panel de gènes déterminant l'éligibilité pour les Cohortes 1 et 3, et le libellé "DRD" a été modifié en "altération des gènes HRR" étant donné que les patients dont les tumeurs présentaient des altérations dans des gènes en dehors de la voie de réparation de l'ADN pouvaient être inclus. Amendement global 5 (29 janvier 2021) : - Révision de la surveillance et des conseils de sécurité en fonction des mises à jour des informations sur la tolérance du niraparib. - Clarification des procédures pour les patients passant à la phase d'extension (ouverte ou à long terme), et la phase de collecte limitée de données pour les patients de la cohorte 2 restant sous traitement. Amendement global 6 (30 septembre 2021) : - Alignée sur le PAS, l'approche d'analyse pour tester les critères de jugement secondaires (OS, TCC et TSP) dans la cohorte 1 a été mise à jour pour devenir une méthode séquentielle par groupe, et une seconde analyse intermédiaire a été ajoutée. Modifications supplémentaires : - Cinq modifications spécifiques à la Chine ont été apportées au protocole de l'étude. - Le 17 avril 2020 et le 11 juin 2020, une annexe COVID-19 a été publiée pour fournir des conseils sur la conduite de l'étude pendant la pandémie de COVID-19.

Résultats :

Les résultats de la première analyse intermédiaire (cut off du 8 octobre 2021) et de la deuxième analyse intermédiaire (cut off du 17 juin 2022) sont présentés ci-après.

Aucun avantage du traitement par niraparib+AAP n'a été observé chez les patients sans altération des gènes HRR d'après les résultats de l'analyse de futilité pré-planifiée dans la cohorte 2, où le hazard ratio pour le critère composite d'efficacité était de 1,087, ce qui répondait au critère de futilité. Le rapport des risques pour les composantes du critère composite, la survie sans progression et la progression du taux de PSA, étaient tous deux supérieurs à 1,0 (analyse datant du 13 août 2020). C'est pourquoi les résultats de la cohorte 2 ne seront pas d'avantage détaillés.

Un total de 423 a été randomisée dans la cohorte 1 : 212 dans le groupe association niraparib/acétate d'abiraterone et 211 dans le groupe acétate d'abiraterone seul. **Le sous-groupe BRCA a concerné 229 patients soit environ la moitié de l'effectif de la cohorte 1 (54,1%).**

L'âge médian des patients de l'étude était de 69 ans et tous, avaient déjà reçu un traitement par suppression androgénique : orchidectomie bilatérale (14,7 %) ou par agoniste de la GnRH (85,3 %).

La plupart des patients (95,7 %) avait reçu un traitement hormonal préalable, cette proportion était comparable entre les groupes de traitement ; seul un faible nombre de patients du groupe association niraparib/acétate d'abiraterone (3,8%) et du groupe acétate d'abiraterone seul (2,4%) avait reçu une nouvelle hormonothérapie ; un nombre comparable de patients avait reçu une chimiothérapie à base de taxane (19,3% dans le groupe association niraparib/acétate d'abiraterone et 20,9% dans le groupe acétate d'abiraterone seul). De même, un nombre similaire de patients avait reçu un traitement antérieur par AAP, qui était autorisé jusqu'à 4 mois sans progression avant la randomisation (23,6% dans le groupe association niraparib/acétate d'abiraterone et 22,7% dans le groupe acétate d'abiraterone).

seul). Une chirurgie ou une radiothérapie antérieure liée au cancer de la prostate avait été réalisée chez 78,7% des patients, ce qui était équivalent entre les groupes.

Les principales caractéristiques

Tableau 1 : Caractéristiques de la maladie à l'inclusion - Cohorte 1 - Population « All HRR »

	PBO+AAP	Niraparib+AAP	Total
Nombre de patients randomisés	211	212	423
Délai entre le diagnostic initial et la randomisation			
N	211	212	423
Moyenne (ET)	3,86 (3,632)	3,66 (3,584)	3,76 (3,605)
Médiane	2,26	2,40	2,30
Intervalle	(0,5 ; 17,2)	(0,5 ; 26,6)	(0,5 ; 26,6)
Délai entre le diagnostic du mCPRC et la première dose de traitement (en année)			
N	211	212	423
Moyenne (ET)	0,49 (0,635)	0,43 (0,409)	0,46 (0,534)
Médiane	0,27	0,31	0,29
Intervalle	(0,0 ; 5,1)	(0,0 ; 2,8)	(0,0 ; 5,1)
Stade tumoral au diagnostic initial			
N	211	212	423
T0	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,5%)
T1	16 (7,6%)	15 (7,1%)	31 (7,3%)
T2	43 (20,4%)	33 (15,6%)	76 (18,0%)
T3	93 (44,1%)	93 (43,9%)	93 (43,9%)
T4	34 (16,1%)	31 (14,6%)	31 (14,6%)
Inconnu	24 (11,4%)	39 (18,4%)	39 (18,4%)
Stade de l'atteinte des ganglions lymphatiques au diagnostic initial			
N	211	212	423
N0	80 (37,9%)	80 (37,7%)	160 (37,8%)
N1	83 (39,3%)	74 (34,9%)	157 (37,1%)
NX	33 (15,6%)	37 (17,5%)	70 (16,5%)
Inconnu	15 (7,1%)	21 (9,9%)	36 (8,5%)
Stade métastatique au diagnostic initial			
N	211	212	423
M0	97 (46,0%)	76 (35,8%)	173 (40,9%)
M1	106 (50,2%)	127 (59,9%)	233 (55,1%)
Inconnu	8 (3,8%)	9 (4,2%)	17 (4,0%)
Score de Gleason au diagnostic initial			

	PBO+AAP	Niraparib+AAP	Total
N	210	211	421
<7	16 (7,6%)	17 (8,1%)	33 (7,8%)
7	46 (21,9%)	40 (19,0%)	86 (20,4%)
3+4	14 (6,7%)	15 (7,1%)	29 (6,9%)
4+3	31 (14,8%)	25 (11,8%)	56 (13,3%)
Inconnu	1 (0,5%)	0	1 (0,2%)
≥8	142 (67,6%)	144 (68,2%)	286 (67,9%)
Inconnu	6 (2,9%)	10 (4,7%)	16 (3,8%)
Traitement antérieur			
N	211	212	423
Hormonothérapie	201 (95,3%)	204 (96,2%)	405 (95,7%)
Radiothérapie	91 (43,1%)	90 (42,5%)	181 (42,8%)
Chirurgie	138 (65,4%)	133 (62,7%)	271 (64,1%)
Hormonothérapie de nouvelle génération ciblant le récepteur aux androgènes	5 (2,4%)	8 (3,8%)	13 (3,1%)
Chimiothérapie à base de taxane	44 (20,9%)	41 (19,3%)	85 (20,1%)
AAP	48 (22,7%)	50 (23,6%)	98 (23,2%)
Autres	57 (27,0%)	51 (24,1%)	108 (25,5%)
Statut ECOG			
N	211	212	423
0	146 (69,2%)	130 (61,3%)	276 (65,2%)
1	65 (30,8%)	82 (38,7%)	147 (34,8%)
Etendue de la maladie			
N	211	212	423
Os	170 (80,6%)	183 (86,3%)	353 (83,5%)
Os uniquement	85 (40,3%)	78 (36,8%)	163 (38,5%)
Viscérale	39 (18,5%)	51 (24,1%)	90 (21,3%)
Foie	13 (6,2%)	18 (8,5%)	31 (7,3%)
Poumon	18 (8,5%)	27 (12,7%)	45 (10,6%)
Glandes surrénales	7 (3,3%)	3 (1,4%)	10 (2,4%)
Autres	9 (4,3%)	10 (4,7%)	19 (4,5%)
Tissu mou	15 (7,1%)	6 (2,8%)	21 (5,0%)
Ganglions	95 (45,0%)	113 (53,3%)	208 (49,2%)
Pelvien	58 (27,5%)	72 (34,0%)	130 (30,7%)
Non-pelvien	69 (32,7%)	76 (35,8%)	145 (34,3%)
Prostate	3 (1,4%)	2 (0,9%)	5 (1,2%)
Nombre de lésions osseuses			
N	211	212	423
≤ 10 lésions	128 (60,7%)	127 (59,9%)	255 (60,3%)

	PBO+AAP	Niraparib+AAP	Total
> 10 lésions	83 (39,3%)	85 (40,1%)	168 (39,7%)
Score de douleur BPI-SF (item 3)			
N	211	210	421
0	103 (48,8%)	108 (51,4%)	211 (50,1%)
1 à 3	86 (40,8%)	88 (41,9%)	174 (41,3%)
> 3	22 (10,4%)	14 (6,7%)	36 (8,6%)
Moyenne (ET)	1,25 (1,709)	1,13 (1,659)	1,19 (1,683)
Médiane	1,00	0,00	0,00
Intervalle	(0,0 ; 9,0)	(0,0 ; 10,0)	(0,0 ; 10,0)
PSA (ug/L)			
N	184	192	376
Moyenne (ET)	340,34 (1129,890)	222,76 (613,271)	280,30 (904,450)
Médiane	40,89	41,50	41,07
Intervalle	(0,1 ; 12080,0)	(0,1 ; 5211,0)	(0,1 ; 12080,0)

AAP = Acétate d'abiratéronne plus prednisone ; ET = Ecart-type ;

a Les patients présentant de multiples lésions dans une catégorie ne sont comptabilisés qu'une fois mais peuvent être comptabilisés dans plus d'une catégorie.

b Inclut les ganglions lymphatiques non spécifiés, pelviens ou non pelviens.

c Récidive/progression locale du cancer de la prostate

d Inclut les patient ne présentant pas de lésions osseuses.

Note : Les données relatives au score de douleur de 2 patients, collectées mais non transmises, n'ont pas été incluses dans l'analyse.

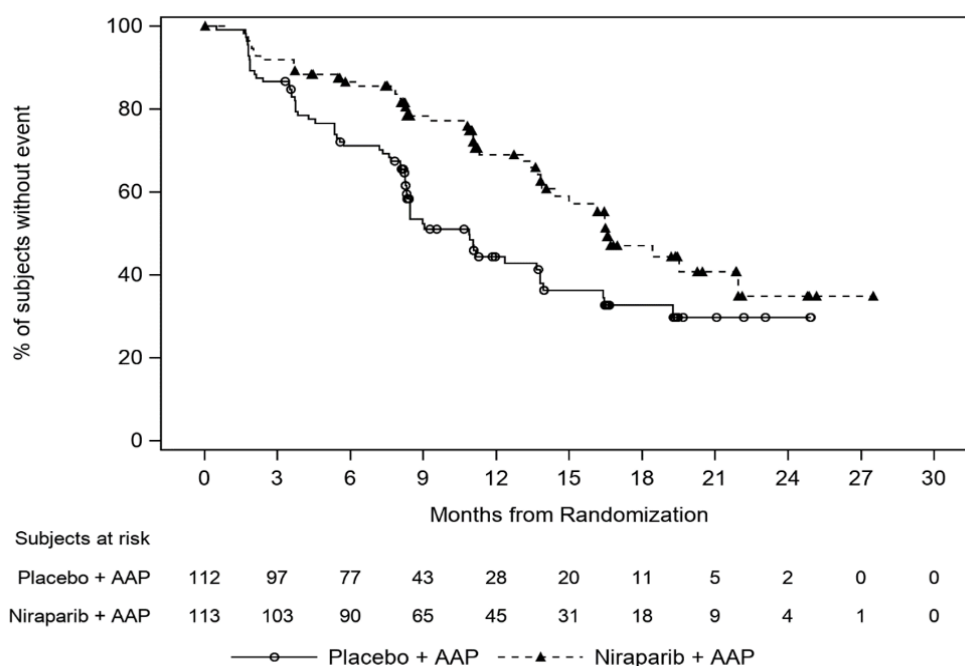
Conformément au protocole de l'étude, le critère de jugement principal (SSPr) a d'abord été évalué dans le sous-groupe de patients présentant des altérations des gènes BRCA de la cohorte 1. Une fois la supériorité statistique démontrée dans ce sous-groupe, l'analyse a été menée chez tous les patients présentant une altération des gènes HRR. Les critères de jugement secondaires ont été analysés uniquement dans la cohorte 1.

Critère de jugement principal : survie sans progression radiologique (SSPr) – revue centralisée

La première analyse intermédiaire a été réalisée après un suivi médian de 18,6 mois (analyse du 8 octobre 2021).

Dans le sous-groupe BRCA de la cohorte 1, la médiane de survie sans progression radiologique (SSPr) a été de 16,6 mois dans le groupe niraparib/acétate d'abiratéronne versus 10,9 mois dans le sous-groupe acétate d'abiratéronne seul (HR=0,533 ; IC95% [0,361 ; 0,789], p=0,0014), soit un gain absolu de 5,7 mois.

Figure 1 : Graphique Kaplan-Meier de la survie sans progression radiologique par revue centralisée – sous-groupe BRCA de la cohorte 1



Dans la totalité de la cohorte 1, la médiane de survie sans progression radiologique (SSPr) a été de 16,46 mois dans le groupe niraparib/acétate d'abiratéron versus 13,70 mois dans le sous-groupe acétate d'abiratéron seul (HR=0,729 (IC95% : [0,556, 0,956] ; p=0,0217), p=0,0014), soit un gain absolu de 2,76 mois.

Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale pour l'étude.

Critères de jugement secondaires :

L'analyse formelle des 3 critères secondaires : délai jusqu'à initiation d'une chimiothérapie, délai jusqu'à progression symptomatique et survie globale, a concerné la population totale de la cohorte 1. Cependant, l'analyse réalisée dans le sous-groupe BRCA n'a pas pris en compte le contrôle de l'inflation alpha liée à la multiplicité des tests.

Comme aucun des critères secondaires n'a atteint la significativité statistique lors de la 1ère analyse, tous ces critères secondaires ont été formellement testés pour la totalité de la cohorte 1 (population « All HRR ») lors d'une 2ème analyse intermédiaire du cut off du 17 juin 2022.

- Délai jusqu'à l'initiation de la chimiothérapie cytotoxique (TCC).

Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes sur le délai avant initiation d'une chimiothérapie lors des deux analyses intermédiaires : p=0,0206 dépassant le seuil 0,0001 pour conclure à une supériorité.

- Délai jusqu'à la progression symptomatique

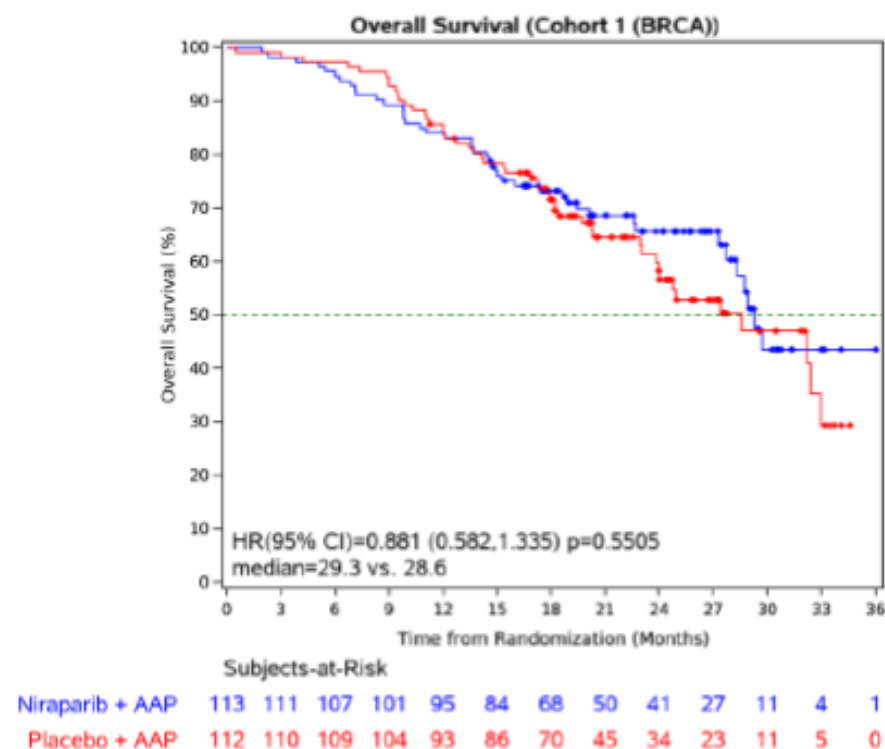
Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes sur le délai jusqu'à progression symptomatique p = 0,0029 dépassant le seuil 0,0001 pour conclure à une supériorité.

- Survie globale

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur la survie globale (HR= 1,01 ; IC95% (0,751,1,357). A la date d'analyse la médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Dans le sous-groupe BRCA, l'analyse de ces trois critères n'a pas suggéré de différence entre les deux groupes (la limite supérieure de l'intervalle de confiance pour le HR dépassait la limite de 1).

Figure 2 : Kaplan-Meier de la survie globale (OS) – Cohorte 1 – Population BRCA – cut off du 17 juin 2022



Qualité de vie

La qualité de vie a fait partie des critères exploratoires sans méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples. Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur ce critère.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude MAGNITUDE

Les données de tolérance ont été recueillies après une durée médiane de traitement dans le groupe niraparib + AAP de 17,9 mois de traitement versus 15,2 mois de traitement dans le groupe PBO + AAP.

Les arrêts de traitements pour événements indésirables (EI) ont concerné 15,1% dans le groupe association niraparib/acétate d'abiratéron et de 6,6% dans le groupe abiratéron seul.

L'incidence des EI graves a été de 43,9% dans le groupe association niraparib/acétate d'abiratéron et de 28,9% dans le groupe abiratéron seul. Les EIG les plus fréquents dans le groupe niraparib + AAP étaient dus à la COVID-19 (8,5%) et à l'anémie (5,7%). Tous les autres EI graves avaient une incidence < 5%.

La fréquence des EI de grades ≥ 3 a été de 72,2% dans le groupe association niraparib/acétate d'abiratéron et de 49,3% dans le groupe abiratéron seul. Les EI de grades 3-4 les plus fréquents ont été

l'anémie (30,2% dans le groupe niraparib + AAP et 8,5% dans le groupe PBO + AAP) et l'hypertension (15,6% dans le groupe niraparib+ AAP et 12,3% dans le groupe PBO + AAP)

El d'intérêt particulier

Les El d'intérêt particulier sont documentés aux deux dates du recueil : 8 octobre 2021 et 17 juin 2022.

Cut off du 8 octobre 2021

Cent vingt-trois patients (58,3 %) dans le groupe PBO+AAP et 170 patients (80,2 %) dans le groupe niraparib+AAP ont présenté au moins un événement indésirable d'intérêt particulier. Les événements indésirables d'intérêt particulier de type hématologique étaient plus élevés dans le groupe niraparib+AAP que dans le groupe PBO+AAP. Des hypertensions de grades 1 et 2 ont été plus fréquemment observées dans le groupe niraparib+AAP. L'incidence des arythmies était plus élevée dans le groupe niraparib+AAP, mais aucun EI associé à des événements potentiellement mortels d'arythmie ventriculaire, tels que l'allongement de l'intervalle QTc, la fibrillation ventriculaire, la tachycardie ventriculaire ou la torsade de pointes, n'a été signalé dans le groupe niraparib+AAP. Par ailleurs, la cardiopathie ischémique a été observée avec une incidence plus élevée dans le groupe PBO+AAP. L'incidence des autres événements indésirables d'intérêt particulier était similaire entre les groupes de traitements. Aucun événement indésirable d'intérêt particulier de type syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë n'a été observé dans le groupe niraparib+AAP.

Tableau 1 : EIST d'intérêt particulier - Cohorte 1 – Population « All HRR »

Safety Analysis Set	PBO+AAP (N=211)			Niraparib+AAP (N=212)		
	Total	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4
EIST par terme groupé						
Anémie	43 (20,4%)	16 (7,6%)	0	98 (46,2%)	60 (28,3%)	3 (1,4%)
Thrombopénie	18 (8,5%)	5 (2,4%)	0	45 (21,2%)	6 (2,8%)	8 (3,8%)
Neutropénie	12 (5,7%)	3 (1,4%)	0	29 (13,7%)	11 (5,2%)	3 (1,4%)
Hypokaliémie	20 (9,5%)	6 (2,8%)	0	30 (14,2%)	6 (2,8%)	0
Rétention d'eau/œdème	28 (13,3%)	0	0	28 (13,2%)	2 (0,9%)	0
Hypertension	47 (22,3%)	30 (14,2%)	0	67 (31,6%)	33 (15,6%)	0
Arythmie	12 (5,7%)	3 (1,4%)	0	27 (12,7%)	5 (2,4%)	0
Insuffisance cardiaque	4 (1,9%)	1 (0,5%)	0	4 (1,9%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)
Hépatotoxicité	26 (12,3%)	10 (4,7%)	0	25 (11,8%)	3 (1,4%)	1 (0,5%)
Troubles cérébrovasculaires	2 (0,9%)	0	0	6 (2,8%)	2 (0,9%)	0
Cardiopathie ischémique	8 (3,8%)	3 (1,4%)	0	4 (1,9%)	3 (1,4%)	1 (0,5%)
Ostéoporose	2 (0,9%)	0	0	1 (0,5%)	0	0
LMA	1 (0,5%)	0	1 (0,5%)	0	0	0
Rhabdomyolyse/myopathie	1 (0,5%)	0	0	0	0	0

AAP=acétate d'abiratéron plus prednisone ; EIST=événement indésirable apparu sous traitement ; LMA=leucémie myéloïde aiguë ; N=nombre

a Y compris les fractures liées à l'ostéoporose

Cut off du 17 juin 2022

Un plus grand nombre d'EI a été observé dans le groupe niraparib+AAP, principalement dus à des toxicités hématologiques, avec une anémie chez 50,0% des patients contre 22,7%, une thrombopénie

chez 23,1% des patients contre 9,5% et une neutropénie chez 15,1% des patients contre 7,1% respectivement dans les groupes niraparib+AAP et PBO+AAP.

Des événements de grades 3-4 d'anémie sont survenus chez 30,2% des patients du groupe niraparib+AAP contre 8,5% du groupe PBO+AAP, de thrombopénie chez 7,5% des patients contre 2,4% et de neutropénie chez 6,6% des patients contre 2,4%.

Parmi les toxicités hématologiques, des événements indésirables graves ont été signalés pour l'anémie (5,7% contre 1,4%), la thrombopénie (1,9% contre 0%) et la neutropénie (1,4% contre 0,5%) respectivement dans les groupes niraparib+AAP et PBO+AAP. Ces événements ont été pris en charge par des interruptions/réductions de dose et des soins de support. La plupart des patients ayant présenté une toxicité hématologique a pu poursuivre le traitement par niraparib+AAP.

L'incidence des EI de troubles cardiaques (tous grades confondus) était similaire dans les deux groupes, à l'exception de l'arythmie, qui a été observée chez 13,7% des patients sous niraparib+AAP et 7,6% des patients sous PBO+AAP, principalement due à des événements de palpitations, de tachycardies et d'arythmies auriculaires. Aucune arythmie ventriculaire n'a été observée, à l'exception d'un patient du groupe niraparib+AAP qui a présenté une fibrillation ventriculaire de grade 4 et un arrêt cardiaque nécessitant une défibrillation dans un contexte d'infarctus aigu du myocarde et d'insuffisance cardiaque ischémique la veille.

De plus, il y a eu 3 EI de syncope dans le groupe niraparib+AAP contre 1 dans le groupe PBO+AAP et une mort subite dans le groupe niraparib+AAP contre aucune dans le groupe PBO+AAP. Aucune différence notable dans les catégories d'insuffisance cardiaque (insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive ; 2,4% dans le groupe niraparib+AAP contre 1,9% dans le groupe PBO+AAP), de troubles cérébro-vasculaires (3,3% dans le groupe niraparib+AAP contre 1,9% dans le groupe PBO+AAP), de cardiopathie ischémique (angine de poitrine, infarctus aigu du myocarde, syndrome coronarien aigu, angine instable et artériosclérose coronarienne ; 1,9% dans le groupe niraparib+AAP contre 4,3% dans le groupe PBO+AAP), n'a été observée.

Le résumé des risques du PGR du NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag (version 1.2 du 12 octobre 2022) est résumé ci-après :

Risques importants identifiés	Toxicité hématologique (anémie, thrombopénie, neutropénie dont infection neutropénique et sepsis neutropénique) Hypertension Troubles cardiaques Hépatotoxicité Interaction médicament-médicament (cytochrome P450 [CYP]2D6).
Risques importants potentiels	Syndrome myélodysplasique (SMD)/Leucémie aigüe myéloïde (LAM) Seconde tumeur maligne primitive autre que SMD et LAM
Informations manquantes	Utilisation chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire, comme un infarctus du myocarde, ou des événements thrombotiques artériels et veineux au cours des 6 derniers mois, une angine de poitrine sévère ou instable, ou une maladie cardiaque de classe III ou IV selon la New York Heart Association (NYHA) ou une fraction d'éjection cardiaque <50%

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Le laboratoire ne mentionne pas d'études en cours ou à venir dans l'indication évaluée.

4. Discussion

La demande d'autorisation d'accès précoce préAMM pour la spécialité NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag dans l'indication en association à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et ayant des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques), repose sur les résultats d'une étude de phase III comparative versus acétate d'abiratéron seul.

L'étude a compté deux cohortes :

- cohorte 1 : Patients avec des altérations des gènes HRR (HRR +) dont les gènes BRCA
- cohorte 2 : patients sans altérations des gènes HRR (HRR +)

La cohorte 2 a été arrêtée après une analyse de futilité.

Un total de 423 a été randomisée dans la cohorte 1 : 212 dans le groupe association niraparib/acétate d'abiratéron et 211 dans le groupe acétate d'abiratéron seul. Le sous-groupe BRCA a concerné 229 patients soit environ la moitié de l'effectif de la cohorte 1 (54,1%).

Dans le sous-groupe BRCA de la cohorte 1, la médiane de survie sans progression radiologique (SSPr) a été de 16,6 mois dans le groupe niraparib/acétate d'abiratéron versus 10,9 mois dans le sous-groupe acétate d'abiratéron seul (HR=0,533 ; IC95% [0,361 ; 0,789], p=0,0014), soit un gain absolu de 5,7 mois.

Dans la totalité de la cohorte 1, la médiane de survie sans progression radiologique (SSPr) a été de 16,46 mois dans le groupe niraparib/acétate d'abiratéron versus 13,70 mois dans le sous-groupe acétate d'abiratéron seul (HR=0,729 (IC95% : [0,556, 0,956] ; p=0,0217), p=0,0014), soit un gain absolu de 2,76 mois.

Cette analyse a été considérée comme l'analyse principale pour l'étude.

L'analyse formelle des 3 critères secondaires : délai jusqu'à initiation d'une chimiothérapie, délai jusqu'à progression symptomatique et survie globale, n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes de traitement dans la cohorte 1. Par ailleurs, l'analyse de ces critères n'a pas suggéré de différence non plus dans le sous-groupe BRCA.

En termes de tolérance, la fréquence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 a été de 72,2% dans le groupe association niraparib/acétate d'abiratéron et de 49,3% dans le groupe abiratéron seul. L'incidence des EI graves a été de 43,9% dans le groupe association niraparib/acétate d'abiratéron et de 28,9% dans le groupe abiratéron seul. Les EIG les plus fréquents dans le groupe niraparib + AAP étaient dus à la COVID-19 (8,5%) et à l'anémie (5,7%). Tous les autres EI graves avaient une incidence < 5%.

La portée des résultats est limitée par :

- l'absence d'effet démontré sur la survie globale,

- l'impossibilité de tirer de conclusions sur l'apport du médicament vis-à-vis du docétaxel, autre comparateur pouvant être utilisé au même niveau de la stratégie thérapeutique.
- l'absence de conclusion formelle sur les données de qualité de vie du fait du caractère exploratoire de ce critère.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

5.2 Absence de traitement approprié

Compte tenu de l'efficacité limitée de l'hormonothérapie regroupant notamment une déprivation androgénique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération avec des durées médianes de survie sans progression radiologique de moins d'un an et de l'absence d'autre médicament pris en charge par la solidarité nationale à la date de l'évaluation, il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication visée.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dès lors que la maladie est grave et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament est susceptible d'être innovant à ce stade de la maladie du fait d'un bénéfice établi notamment en survie sans progression radiologique (médiane de 16,6 mois dans le groupe niraparib/acétate d'abiratéronne versus 10,9 mois dans le sous-groupe acétate d'abiratéronne seul (HR=0,533 ; IC95% [0,361 ; 0,789], p=0,0014). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

..

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE Janssen-Cilag dans l'indication « en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.