

Décision n°2023.0128/DC/SEM du 30 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LYNPARZA

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 30 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité LYNPARZA ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire ASTRAZENECA pour la spécialité LYNPARZA, reçue le 20 décembre 2022 ;
Vu l'engagement du demandeur à déposer une demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables dans le mois suivant l'obtention de son autorisation de mise sur le marché ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 22 décembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 4 janvier 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 5 janvier 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 mars 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LYNPARZA, dans l'indication « en association à l'abiratéronne et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire ASTRAZENECA s'est engagé à déposer une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale dans le mois suivant l'octroi de son autorisation de mise sur le marché.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Le 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 et un taux de survie à 5 ans de 30 %. Il 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. Ainsi, comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate peut être impactée durablement. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.
- Il n'existe pas de traitement approprié compte tenu notamment 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.

- 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.
- 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 24,8 mois dans le groupe olaparib/acétate d'abiratéronne versus 16,6 mois dans le groupe acétate d'abiratéronne seule (HR=0,66 ; IC95% [0,54 ; 0,81], p<0,0001). 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 :

LYNPARZA
100 mg et 150 mg – comprimés pelliculés

du laboratoire ASTRAZENECA

dans l'indication « en association à l'abiratéronne et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect 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 30 mars 2023.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

olaparib

LYNPARZA 100 mg, 150 mg,

comprimés pelliculés

Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 22 mars 2023

1

→ Cancer de la prostate

→ Adultes

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « LYNPARZA est indiqué en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1 du RCP). »

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 ;
- une simplification du parcours de soins par LYNPARZA (olaparib) est attendue.

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 être différée.

LYNPARZA (olaparib) 100 mg, 150 mg, comprimés pelliculés, dans l'indication considérée, 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 24,8 mois dans le groupe olaparib/ abiratérone versus 16,6 mois dans le groupe abiratérone seule (HR=0,66 ; IC95% [0,54 ; 0,81], p<0,0001). Son profil de tolérance est jugé acceptable et le plan de développement adapté.

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 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données cliniques	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.2.1 Etude PROpel	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	15
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	16
3.6 Programme d'études	16
3.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	18
5.2 Absence de traitement approprié	18
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	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

1. Contexte

Nature de la demande	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Demandeur	AstraZeneca
DCI Présentations concernées*	LYNPARZA (olaparib) 100 mg, comprimé pelliculé plaquette (Alu/Alu) – B/112 comprimés (2x56) (emballage multiple) (CIP : 34009 301 441 9 0) LYNPARZA (olaparib) 150 mg, comprimé pelliculé plaquette (Alu/Alu) – B/112 comprimés (2x56) (emballage multiple) (CIP : 34009 301 442 1 3)
Indication concernée par l'évaluation	« LYNPARZA est indiqué en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1 du RCP). »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 08/05/2018 Extension d'indication (CPRCm) : 16/12/2022
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)
Posologie dans l'indication évaluée	«La dose recommandée de Lynparza [...] en association à de l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone pour le cancer de la prostate [...] 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. Lynparza en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone. Lorsque Lynparza est utilisé en association à l'abiratérone pour le traitement des patients atteints de CPRCm, la dose d'abiratérone est de 1 000 mg par voie orale 1 fois par jour. L'abiratérone doit être donnée avec de la prednisone ou de la prednisolone à 5 mg par voie orale 2 fois par jour.» (cf. RCP)
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un inhibiteur sélectif des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases (PARP).
Mécanisme d'action	Le principe actif de Lynparza, l'olaparib, bloque l'action des enzymes poly (ADP-ribose) polymérases humaine (PARP).
Information au niveau international*	LYNPARZA (olaparib) est en cours d'évaluation aux USA dans cette indication. Il est pris en charge en Allemagne dans le champ de l'indication AMM. En Europe, des demandes de prise en charge sont en cours aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.

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 et précoce, l'adénocarcinome du pancréas et le cancer de la prostate. (cf. RCP)
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation Date d'examen et d'adoption: 22 mars 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (contribution écrite) Association CERHOM (Fin du canCER et début de l'HOMme) – Expertise externe : Oui

* 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 traitée

Description de la maladie ciblée

Le cancer de la prostate regroupe un ensemble de manifestations hétérogènes pour lesquelles le traitement optimal dépend notamment de la caractérisation pathologique et moléculaire de la tumeur. Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) est défini comme une maladie résistante avancée au-delà de la prostate avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale ou en présence de maladie métastatique.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)¹, 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 Nadir² avec un PSA > 2 ng/ml) ou à une progression radiologique (≥ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une suppression androgénique médicamenteuse ou chirurgicale.

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

Le 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^{3, 4} et un taux de survie à 5 ans de 30 %.^{4, 5, 6}

Il 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. Ainsi, comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate peut être impactée durablement.⁷ Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

¹ Ploussard G. et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2022 – 2024 : cancer de la prostate.

² Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement

³ 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.

⁴ 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.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur l'accès précoce de PLUVICTO. 11 juillet 2022.

⁶ Siegel RL (2020), Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.

⁷ INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

Épidémiologie

Le cancer de la prostate constitue un important problème de santé publique avec une incidence estimée à 50 430 nouveaux cas en 2015.⁸ Il 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).⁸ Dans plus de 90 % des cas, les patients atteints de CPRCm présentent des métastases osseuses⁹ 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.¹⁰

Environ 10 à 20 % des patients atteints d'un cancer de la prostate deviennent résistants à la castration (CPRC) dans les 5 ans.¹¹

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique après résistance à une castration consiste à améliorer la qualité de vie et la survie globale des patients. Les patients ne sont pas éligibles à la chirurgie et leur prise en charge repose sur un traitement systémique. 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. **Erreur ! Signet non défini.**

Le traitement de première ligne est fondé sur une suppression androgénique par les analogues de GnRH ou par les antagonistes de la GnRH.

Le traitement de l'adénocarcinome de la prostate, au stade métastatique, résistant à la castration repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT), en association avec les hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) par acétate d'abiratéron (ZYTIGA)¹² ou par enzalutamide (XTANDI)¹³ en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou bien en association au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport à l'ADT seule.

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.^{14, 15} Jusqu'à 30 % des patients atteints de CPRCm présentent des altérations des gènes

⁸ Santé Publique France. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018.

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de l'abiratéron (ZYTIGA) en date du 15/06/2015.

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de enzalutamide (XTANDI) en date du 04/03/2015

¹⁴ 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

¹⁵ Rubin MA and Demicheli F. The Genomics of Prostate Cancer: emerging understanding with technologic advances. Mod Pathol. 2018 Jan;31(S1):S1-11.

HRR.^{16, 17, 18, 19} Ces altérations génétiques sont parfois des facteurs prédictifs de réponse à certaines thérapies ciblées. Il apparaît nécessaire de stratifier ces patients en fonction de leur profil génomique.**Erreur ! Signet non défini.**

Récemment l'arsenal thérapeutique a été enrichi par l'introduction de l'association fixe NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE (accès précoce pré-AMM)^{20, 21} indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de 2ème ligne c'est-à-dire, après résistance à une castration, chez les hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques). Cette nouvelle option thérapeutique a démontré un gain en survie sans progression radiologique par rapport à l'acétate d'abiratéronne seule dans le traitement du CPRCm. Compte tenu de cette introduction récente, une recherche d'une mutation des gènes BRCA1/2 peut être réalisée dès la survenue d'une résistance à la castration.

➔ Traitements médicamenteux

Le traitement de 2ème ligne après résistance à une castration du cancer de la prostate métastatique repose sur deux options thérapeutiques : les hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG) : l'acétate d'abiratéronne (ZYTIGA) et l'enzalutamide (XTANDI) ou la chimiothérapie par un taxane, le docétaxel (TAXOTERE). La suppression androgénique qui est le traitement de première ligne est maintenue tout le long de ces traitements.

¹⁶ Dhawan M, Ryan CJ, Ashworth A. DNA repair deficiency is common in advanced prostate cancer: new therapeutic opportunities. The Oncologist. 2016;21:940-945

¹⁷ de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020;382:2091-2102

¹⁸ Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, et al. DNA repair in prostate cancer: biology and clinical implications. European Urology. 2017;71:417-425

¹⁹ Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell. 2015;161(5):1215-1228

²⁰ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE en date du 09/03/2023.

²¹ EMA/CHMP/55463/2023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Summary of opinion (initial authorisation) NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE en date du 23/02/2023.

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'abiraté- rone) JANSSEN	« ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans : - le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1 du RCP)	15/06/2015	Important	ASMR IV
XTANDI (enzalutamide) Astellas Pharma SAS	« Xtandi est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC métastatique) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée. »	04/03/2015	Important	ASMR IV

Par ailleurs, une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée à NIRAPARIB/ACETATE D'ABIRATERONE dans une sous-partie de l'indication de LYNPARZA (olaparib) à savoir en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de 2ème ligne c'est-à-dire, après résistance à une castration, chez les hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques).^{20,21}

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

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 efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données cliniques

3.1 Données disponibles

La demande d'accès précoce post-AMM de Lynparza (olaparib) repose sur les données d'une étude pivot de phase III, (étude PROpel ; n° NCT03732820) réalisée chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude PROpel

Objectif et schéma de l'étude PROpel

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'olaparib+ abiratérone par rapport à l'abiratérone seule en termes de survie sans progression radiologique (SSPr).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement ou cytologiquement, quel que soit le statut de mutation des gènes de la réparation par recombinaison homologue (HRR)
- Statut métastatique défini par la présence d'au moins une lésion métastatique documentée à l'aide de la scintigraphie osseuse ou de la tomodensitométrie (TDM) / imagerie par résonnance magnétique (IRM)
- Eligible à un traitement par abiratérone avec maladie progressive documentée après échec d'un traitement par suppression androgénique
- Traitement antérieur :
 - Pas de traitement par un inhibiteur de la PARP
 - Pas de ligne de chimiothérapie ou hormonothérapie pour le stade métastatique (exception d'une suppression androgénique)
 - Traitement anti-androgène de première génération autorisé, avec une période carence de 4 semaines ;
 - Traitement anti-androgène de deuxième génération (à l'exception de l'abiratérone) avant le stade CPRCm et sans progression pendant le traitement autorisé avec une période de carence ≥ 12 mois ;
 - Traitement par docétaxel autorisé au stade néoadjuvant/adjuvant pour un cancer de prostate localisé et au stade CPHSm s'il n'y avait pas eu de signes d'échec ou de progression de la maladie pendant ou immédiatement après ce traitement.
- Absence de métastase cérébrale connue

Les patients étaient randomisés (1:1) pour recevoir :

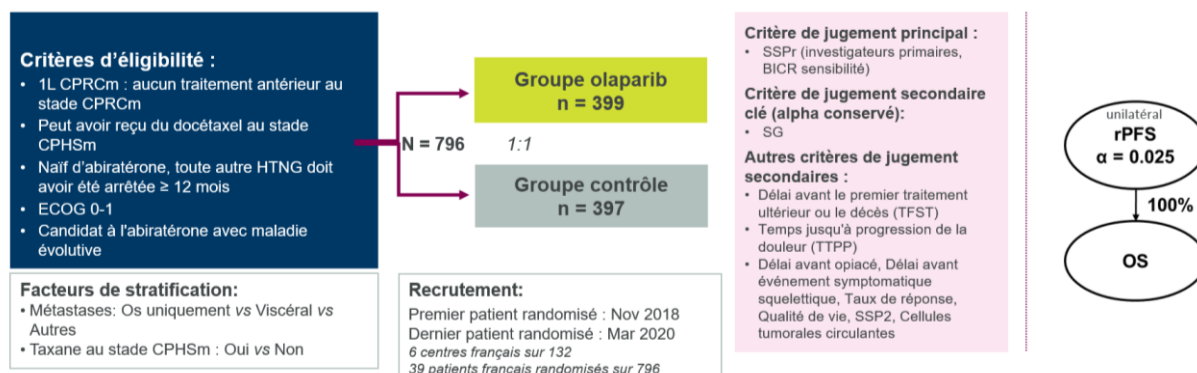
- olaparib 300 mg deux fois par jour + abiratérone 1000 mg par jour + prednisone ou de la prednisolone 5 mg deux fois par jour, voie orale (posologies de l'AMM)
- Ou placebo deux fois par jour + abiratérone 1000 mg par jour + prednisone ou de la prednisolone 5 mg deux fois par jour, voie orale (posologies de l'AMM)

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Localisation des métastases : osseuse versus viscéral versus autres ;
- Utilisation antérieure de docétaxel au stade CPHSm : oui versus non.

Le crossover d'un groupe de traitement à l'autre n'a pas été autorisé pendant la participation à l'étude.

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



Critère de jugements

Afin de maintenir un risque α global de 2,5% (unilatéral), malgré la multiplicité des tests statistiques, la procédure de Maurer and Bretz a été utilisée et définie a priori, selon les résultats du test statistique (p-value) sur le critère d'évaluation principal :

- Si la p-value est $< 0,0025$, la significativité statistique est déclarée et le critère de jugement secondaire sera testé selon une méthode hiérarchisée,
- Si la p-value est $\geq 0,0025$ aucune significativité statistique ne sera déclarée et le critère de jugement secondaire ne sera pas testé.

Le critère d'évaluation principal a été :

la survie sans progression radiologique (SSPr) évaluée en aveugle par l'investigateur selon les critères PCWG-3 (scintigraphie osseuse) ou RECIST 1.1 (tissus mous). Elle est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression radiologique ou le décès quelle qu'en soit la cause (population ITT).

Le critère de jugement secondaire hiérarchisé a priori avec contrôle du risque alpha a été :

la survie globale (SG) évaluée en aveugle par l'investigateur et définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de décès du patient, quelle qu'en soit la cause (population ITT).

Seule l'analyse des 2 critères mentionnés a été adaptée à la multiplicité des analyses et au contrôle du risque alpha afin de maintenir un risque α à 0,025 en unilatéral. Toutes les autres analyses, notamment celles planifiées a priori sur : la survie sans progression radiologique (SSPr) évaluée en aveugle par un CRI, le délai jusqu'à l'instauration du premier traitement anticancéreux ultérieur ou le décès (TFST), le délai jusqu'à progression de la douleur (TTP), le délai jusqu'au recours à un traitement par opiacés, le délai avant les premières complications squelettiques (SSRE), la survie sans seconde progression (SSP2) et la qualité de vie sont exploratoires.

Analyses prévues aux protocoles

Les analyses décrites ci-après ont été planifiées a priori en population ITT :

- **Une analyse intermédiaire et finale de la SSPr** lorsque respectivement environ 379 événements de SSPr (progression objective de la maladie évaluée par l'investigateur ou décès) et 453 événements de SSPr sont survenus (critère de jugement principal).

Afin de maintenir un risque α global de 2,5% (unilatéral), la procédure O'Brien and Fleming a été utilisée et définie a priori pour adapter le seuil de significativité (risque α) aux analyses multiples sur ce critère.

- **Deux analyses intermédiaires et une analyse finale de la SG** respectivement lors de la survenue d'environ 230, 295 et 360 événements de SG (critère de jugement secondaire hiérarchisé)

Afin de maintenir un risque α global de 2,5% (unilatéral), la procédure O'Brien and Fleming a été utilisée et définie a priori pour adapter le seuil de significativité (risque α) aux analyses multiples sur ce critère.

Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)

Les résultats disponibles sont ceux de l'analyse intermédiaire (DC01) correspondant à la première analyse intermédiaire de la survie globale et à l'analyse principale de la survie sans progression radiologique ainsi que des deuxième et troisième analyses (DC02 et DC03) correspondant à la deuxième analyse intermédiaire et à l'analyse finale de la survie globale.

Population de l'étude

Un total de 796 patients a été randomisé (population ITT) avec 399 patients dans le groupe olaparib+ abiratéron et 397 le groupe placebo+ abiratéron.

Parmi eux, 794 patients ont reçu le traitement. Les patients étaient des hommes avec un âge médian de 69 ans (min- max [43-91]), et un indice de performance ECOG 0 (70,1 %) ou 1 (29,6%). La majorité (65,7 %) des patients inclus dans PROpel avaient un score de Gleason compris entre 8 et 10.

Au total, 62,7% des patients étaient atteints d'un cancer de la prostate métastatique de novo. 22,5% avaient précédemment reçu du docétaxel au stade métastatique.

La majorité (respectivement 78,9% et 50,3%) des patients inclus dans PROpel ont précédemment été traités par hormonothérapie et radiothérapie. Environ un quart des patients ont reçu un traitement par chimiothérapie auparavant.

Le statut de mutation de 14 gènes de la réparation par recombinaison homologue (HRR) (présence ou suspicion de mutation délétère) ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, and RAD54L a été évalué selon deux modalités, un test d'ADN tumoral circulant (ADNct) et une biopsie du tissu tumoral.

Selon le test ADNct, 24,9% des patients avaient une mutation des gènes HRR (HRRm) et 67,3% ne l'avaient pas (non-HRRm) et 32,8% de patients pour lesquels le statut était inconnu.

Selon la biopsie sur tissu tumoral, 14,8% des patients étaient HRRm et 52,4% non-HRRm (avec 32,8% de patients pour lesquels le statut est inconnu).

A l'inclusion, selon l'évaluation des patients de leur douleur à l'aide du score BPI-SF :

- 33,9% des patients n'avaient pas de douleur (score de douleur = 0)
- 40,7% des patients avaient une douleur modérée (0 < score de douleur < 4)
- 11,2% des patients avaient une douleur modérée (4 < score de douleur < 6)
- 7,5% des patients avaient une douleur sévère (score de douleur $\geq$ 6)

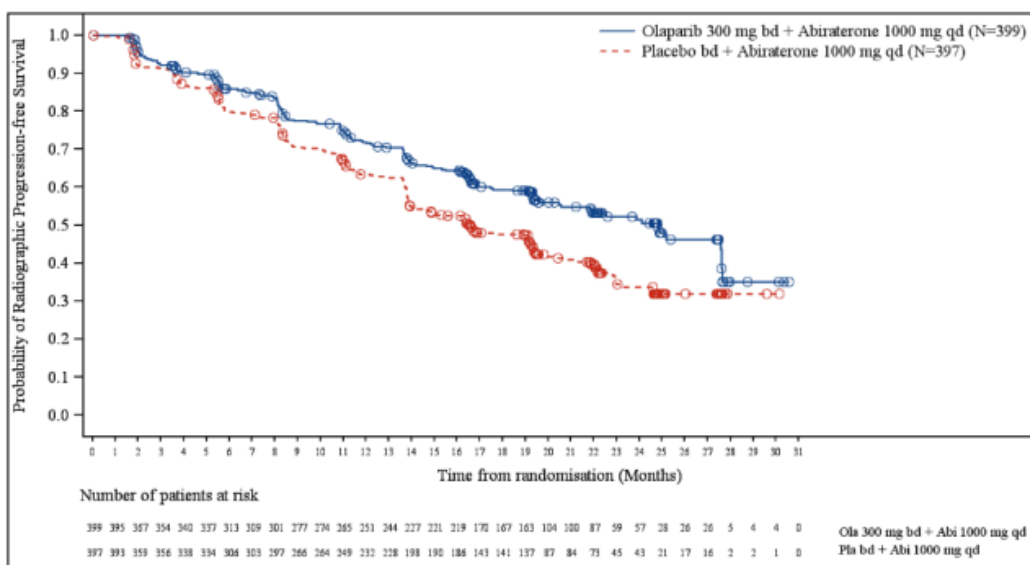
Résultats sur le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Dans la population ITT, selon l'analyse intermédiaire du 30 juillet 2021 et après un suivi médian d'environ 16,5 mois, le traitement par l'association olaparib+ abiratéronne (14,0 mois dans le groupe placebo+ abiratéronne) :

- a démontré sa supériorité par rapport à l'abiratéronne seule en termes de survie sans progression radiologique (critère de jugement principal ; SSPr) : 168/399 (42,1 %) patients ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe olaparib + abiratéronne versus 226/397 (56,9 %) patients dans le groupe placebo + abiratéronne, (HR=0,66 ; IC 95 % [0,54 - 0,81] ; $p < 0,0001$). La médiane de SSPr a été de 24,8 mois (IC95% [20,47 ; 27,63]) dans le groupe olaparib + abiratéronne et de 16,6 mois (IC95% [13,93 ; 19,22]) dans le groupe placebo + abiratéronne, soit une estimation ponctuelle d'une différence absolue de médiane de SSPr de 8,2 mois.

Il est à noter que les résultats de l'analyse de sensibilité sur la survie sans progression radiologique (SSPr) évaluée en aveugle par un Comité de revue indépendant selon les critères PCWG-3 (scintigraphie osseuse) ou RECIST 1.1 (tissus mous) semblent cohérents avec ces résultats (HR 0,61; IC 95% : 0,49 ; 0,74; nominal $p < 0.0001$). Par ailleurs, les résultats des analyses de sensibilité en sous-groupe selon le statut de mutation sur la SSPr (HR_{HRRm} 0,44; IC 95% : [0,26 ; 0,74] et HR_{non-HRRm} = 0,81; IC 95% : [0,62 ; 1,07]).

Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SSPr évalué par l'investigateur - Etude PROpel (Population ITT), analyse du 30 juillet 2021.



ITT = Intention de traité; SSPr = survie sans progression radiologique.

- n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo+ abiratéronne en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) : 107/399 (26,8 %) patients sont décédés dans le groupe olaparib+ abiratéronne versus 121/397 (30,5 %) patients dans le groupe olaparib+ abiratéronne, HR=0,86 ; IC 95% [0,66 - 1,12].

La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

Dans la population ITT, selon la seconde analyse intermédiaire du 14 mars 2022 et après un suivi médian d'environ 18,46 mois (0,03 – 38,80) dans le traitement par l'association olaparib+ abiratéronne (14,16 mois (0,03 – 36,76) dans le groupe placebo+ abiratéronne) :

- n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo+ abiratéronne en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) : 148/399 (37,1 %) patients sont décédés dans le groupe olaparib+ abiratéronne versus 171/397 (43,1 %) patients dans le groupe placebo+ abiratéronne, HR=0,83 ; IC 95% [0,66 - 1,03].

La médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

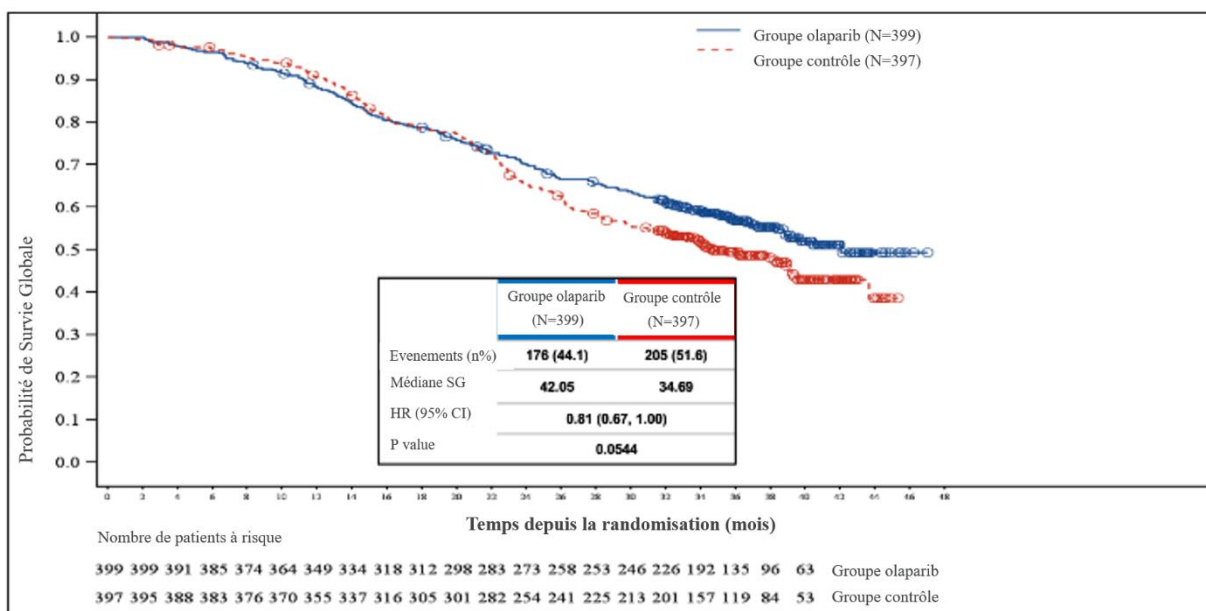
Il est à noter que les résultats de cette seconde analyse intermédiaire (14 mars 2022) sur la survie sans progression radiologique (SSPr) évaluée par l'investigateur était cohérents avec les résultats de la première analyse intermédiaire (30 juillet 2022). Par ailleurs, les résultats des analyses de sensibilité en sous-groupe, selon le statut de mutation, sur la SSPr (biopsie du tissu tumoral) ont suggéré un HR_{HRRm} 0,42; IC 95% : [0,25 ; 0,68] et $HR_{non-HRRm}$ 0,86; IC 95% : [0,67 ; 1,11].

Dans la population ITT, selon l'analyse finale du 12 octobre 2022 et après un suivi médian d'environ 33,58 mois, le traitement par l'association olaparib+ abiratéronne (32,07 mois dans le groupe placebo+ abiratéronne) :

- n'a pas démontré sa supériorité par rapport au abiratéronne seule en termes de survie globale (critère de jugement secondaire ; SG) : 176/399 (44,1 %) patients sont décédés dans le groupe olaparib + abiratéronne versus 205/397 (51,6 %) patients dans le groupe placebo + abiratéronne, (HR=0,81 ; IC 95 % [0,67 – 1,00] ; p = 0,0544 supérieur au seuil prédéfini = 0,0377).

La médiane de SG a été de 42,1 mois dans le groupe olaparib + abiratéronne et de 34,7 mois dans le groupe placebo + abiratéronne, NS.

Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de SG évalué par l'investigateur - Etude PROpel (Population ITT), analyse du 12 octobre 2022.



Autres résultats- Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude PROpel, à l'aide de trois questionnaires : BPI-SF, du FACT-P total et EQ-5D-5L. Compte tenu de l'absence de maîtrise de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples sur ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ces analyses. Par conséquent, les résultats sont considérés comme exploratoires et ne seront pas décrits dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude PROpel

Les données présentées sont celles de l'analyse intermédiaire du 14 mars 2022 réalisée sur l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement (n=398 dans le groupe olaparib+ abiratéronne et n=396 dans le groupe placebo+ abiratéronne de la (population ITT). Les médianes d'exposition étaient respectivement : 564 jours (min- max : 13–1218) et 612 jours (min- max : 29–1218) dans le groupe olaparib + abiratéronne ; 476,5 jours (min- max : 12–1154) et 477 jours (min- max : 12–1154) dans le groupe placebo + abiratéronne.

- Au total, 97,7% des patients du groupe olaparib + abiratéronne et 95,5% des patients du groupe placebo + abiratéronne ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 15\%$ des patients d'au moins un groupe) au cours de l'étude ont été majoritairement de nature gastro-intestinale et musculosquelettique, dans le groupe olaparib + abiratéronne par rapport au groupe placebo + abiratéronne avec : l'anémie (respectivement 47,5% et 17,4%), la fatigue (28,1% et 19,7%), les nausées (29,6% et 13,9%), douleurs dorsales (20,1% et 19,2%), la constipation (17,8% et 14,6%), l'arthralgie (14,1% et 18,9%), l'hypertension (14,6% et 16,9%) et la diarrhée (18,8% et 9,8%).
- Des EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 52,8% des patients du groupe olaparib+ abiratéronne et 40,4% des patients du groupe placebo+ abiratéronne (cf. Tableau 3).

Tableau 2 : EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (avec une incidence $\geq 2\%$ des patients dans l'un des deux groupes) - analyse du 14 mars 2022 - étude PROpel - population de tolérance

EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (avec une incidence $\geq 2\%$)	Groupe olaparib+ abiratéronne (N=398)	Groupe placebo+ abiratéronne (N=396)
EI de grade ≥ 3	210 (52,8)	160 (40,4)
Nombre de patients, n (%)		
COVID-19	14 (3,5)	8 (2,0)
Pneumonie	10 (2,5)	3 (0,8)
Infection des voies urinaires	9 (2,3)	4 (1,0)
Anémie	63 (15,8)	13 (3,3)
Hypertension artérielle	15 (3,8)	14 (3,5)
Embolie pulmonaire	28 (7,0)	7 (1,8)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	4 (1,0)	9 (2,3)
Diminution de la numération lymphocytaire	13 (3,3)	5 (1,3)
Diminution du nombre de neutrophiles	10 (2,5)	3 (0,8)
Diminution du nombre de globules blancs	8 (2,0)	2 (0,5)

EI : événement indésirable

- Les EI graves ont concerné 38,7% des patients du groupe olaparib+ abiratéronne et 29,5% des patients du groupe placebo+ abiratéronne.
- Les EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par ont concerné 16,3% des patients du groupe olaparib+ abiratéronne et 10,4% des patients du groupe placebo+ abiratéronne. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement par l'olaparib étaient l'anémie (4,3 %), le COVID-19, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, la fatigue et la lymphopénie (0,8 % chacun). L'EI le plus fréquent ayant conduit à l'arrêt du traitement par placebo était l'anémie (0,8%).

- Les EI ayant conduit à un décès ont concerné 5,8% des patients du groupe olaparib+ abiratérone et 4,5% des patients du groupe placebo+ abiratérone.

Concernant le syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë myéloïde (LAM), au total, 1 cas de SMD/LAM a été rapportés au cours de l'essai PROpel (date du gel de base : 14 mars 2022) : 1 patients dans le groupe olaparib+ abiratérone (SMD de grade 4) et aucun dans le groupe placebo+ abiratérone.

Concernant la survenue de nouvelles tumeurs malignes primitives (risque important potentiel du Plan de Gestion des Risques), 19 patients (4,8 %) ont été concernés dans le groupe olaparib + abiratérone et 17 patients (4,3 %) dans le groupe placebo + abiratérone. Enfin, 7 patients (1,8 %) ont présenté une pneumopathie (risque important potentiel du Plan de Gestion des Risques) dans le groupe olaparib+ abiratérone et 3 patients (0,8 %) dans le groupe placebo+ abiratérone.

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.

Depuis le début de la commercialisation jusqu'à novembre 2021, l'exposition post-commercialisation à LYNPARZA est estimée à environ 84 823 patients-années (18 139 patients-années pour les gélules et 66 684 patients-années pour les comprimés).

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.

Le résumé des risques du PGR de LYNPARZA (olaparib) (version 25, 24/08/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë (SMD/LAM)
Risques importants potentiels	– Nouvelles tumeurs malignes primitives – Effets sur la survie embryon-fœtale et anomalie du développement.
Informations manquantes	– 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.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

LYNPARZA (olaparib) est susceptible de simplifier le parcours de soins des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration puisqu'il ne nécessite pas de recherche de la mutation BRCA1/2.

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, dans une étude randomisée de phase III, en double aveugle (PROpel) menée chez 796 patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, LYNPARZA (olaparib) en association avec l'abiratéronne:

- a démontré sa supériorité par rapport à l'abiratéronne seule en termes de survie sans progression radiologique (critère de jugement principal ; SSPr) : 168/399 (42,1 %) patients ont eu des événements de progression ou de décès dans le groupe olaparib + abiratéronne versus 226/397 (56,9 %) patients dans le groupe placebo + abiratéronne, (HR=0,66 ; IC 95 % [0,54 - 0,81] ; $p < 0,0001$) après un suivi médian d'environ 16,5 mois, le traitement par l'association olaparib+ abiratéronne. La médiane de SSPr a été de 24,8 mois (IC95% [20,47 ; 27,63]) dans le groupe olaparib + abiratéronne et de 16,6 mois (IC95% [13,93 ; 19,22]) dans le groupe placebo + abiratéronne, soit une estimation ponctuelle d'une différence absolue de médiane de SSP de 8,2 mois.

Cette quantité d'effet est considérée comme cliniquement pertinente dans le CPRCm.

- n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association placebo+ abiratéronne en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) : 176/399 (44,1 %) patients sont décédés dans le groupe olaparib+ abiratéronne versus 205/397 (51,6 %) patients dans le groupe placebo+ abiratéronne, HR=0,86 ; IC 95% [0,67 - 1,0] avec $p = 0,0544$ supérieur au seuil prédéfini = 0,0377. La médiane de SG a été de 42,1 mois dans le groupe olaparib + abiratéronne et de 34,7 mois dans le groupe placebo + abiratéronne, NS.

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

Une population incluse hétérogène notamment en termes de caractéristiques :

- le score de la douleur des patients selon la douleur évaluée par les patients à l'aide du score BPI-SF. L'absence d'une démonstration d'impact de LYNPARZA (olaparib) sur la douleur qui constitue un symptôme important du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (Par ailleurs, l'analyse exploratoire effectuée sur ce critère n'a pas suggéré de différence entre les deux groupes).
- la proportion des patients avec une mutation BRCA1/2 inclus. Ainsi, l'étude ne permet pas de distinguer l'effet du traitement en fonction de la présence ou non des mutations des gènes BRCA 1 et 2. De ce fait, l'apport de LYNPARZA (olaparib) dans le sous-groupe de patients ayant un CPRCm avec cette mutation ne peut être quantifié.

Selon, le rapport de l'EMA (European public assessment reports- EPAR)²², l'utilisation du placebo+ abiratéronne comme comparateur est acceptable au regard des recommandations européennes de l'ESMO²³ dans le traitement des hommes asymptomatiques/légèrement symptomatiques atteints de CPRCm naïf de chimiothérapie. Cependant ce comparateur est sous optimal chez les patients atteints d'un CPRCm qui sont symptomatiques.²³

Pour ce sous-groupe de patients, l'abiratéronne (dans l'indication initialement revendiquée) peut être sous-optimale par rapport aux traitements recommandés (chimiothérapie) justifiant la restriction d'indication par rapport aux patients recrutés dans l'étude PROpel.

Les données disponibles ne permettent pas de comparer l'efficacité relative de l'association olaparib + abiratéronne par rapport au docétaxel ou par rapport à l'association niraparib + abiratéronne dans ce contexte. Cette absence de comparaison ne peut, néanmoins, pas être reprochée du fait d'un développement concomitant de LYNPARZA (olaparib) en association à l'acétate d'abiratéronne et niraparib/acétate d'abiratéronne.

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+ abiratéronne (notamment des EI de grades ≥ 3 rapportés chez 52,8 % des patients du groupe olaparib et 40,4 % des patients du groupe placebo+ abiratéronne, et 16,3 % des patients du groupe olaparib et 10,4 % des patients du groupe placebo+ abiratéronne ont eu un événement indésirable (EI) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement). Concernant le syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë myéloïde (LAM), ils ont concerné 1 patient dans le groupe olaparib+ abiratéronne versus aucun dans le groupe placebo+ abiratéronne.

Les données de qualité de vie sont à caractère exploratoire compte tenu de l'absence de contrôle de l'inflation 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 morbidité. L'impact sur la mortalité, la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. Par ailleurs, une simplification présumée du parcours de soins par LYNPARZA (olaparib) est attendue du fait de l'absence d'un test préalable à l'instauration du traitement (BRCA 1/2).

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

²²EMA. Lynparza_Epar-assessment-report-variation_en date du 10/11/2022

²³ Cancer de la prostate: ESMO Clinical Practice, Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, volume 31, 25 juin 2020

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 LYNPARZA (olaparib) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans l'extension d'indication **«en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.**»

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 notamment :

- 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
- de la simplification présumée du parcours de soins par LYNPARZA (olaparib)

Et en l'absence de données permettant de différencier les traitements d'olaparib + abiratérone et niraparib + acétate d'abiratérone.

La Commission considère qu'il n'existe, par conséquent, 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 24,8 mois dans le groupe olaparib/acétate d'abiratérone versus 16,6 mois dans le groupe acétate d'abiratérone seule (HR=0,66 ; IC95% [0,54 ; 0,81], p<0,0001). 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 LYNPARZA (olaparib) dans l'indication « en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. »

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.