



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 MAI 2021

olaparib
LYNPARZA (100 mg, 150 mg), comprimé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération ».

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à une hormonothérapie de nouvelle génération : acétate d'abiratérone ou enzalutamide.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Selon les recommandations du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie françaises (CCAFU), la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) repose sur les hormonothérapies de nouvelle génération « HTNG » (acétate d'abiratérone et enzalutamide) ou sur une chimiothérapie par taxane (docétaxel ou cabazitaxel). Le cabazitaxel, en association à la prednisone ou la prednisolone, est indiqué chez les patients précédemment traités par docétaxel.

Ainsi, la prise en charge du CPRCm en France consiste en une alternance entre les deux options thérapeutiques, à savoir HTNG et chimiothérapies. Il n'existe pas de consensus sur la séquence

thérapeutique optimale. 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. Pour les patients ayant progressé sous une HTNG, les options thérapeutiques restent identiques à celles du CPRCm en général.

L'utilisation du cabazitaxel peut avoir un intérêt thérapeutique par rapport à une HTNG dans une sous-population des patients ayant eu une progression rapide (<12 mois) sous une HTNG et ayant précédemment reçu du docétaxel.

Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique :

LYNPARZA (olaparib) est un traitement de 3ème ligne du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et ayant progressé après un traitement hormonal par enzalutamide ou acétate d'abiratéron. Faute de donnée disponible, sa place vis-à-vis du docétaxel ou du cabazitaxel n'est pas connue.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Prenant en compte d'une part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'une supériorité de l'olaparib (LYNPARZA) par rapport à l'enzalutamide ou à l'acétate d'abiratérone dans la cohorte A incluant trois mutations (BRCA 1, BRCA 2 et ATM) de l'étude de phase III ouverte PROFOUND avec un gain de +3,84 mois en médiane de survie sans progression radiologique (7,39 mois versus 3,55 mois) et de +4,40 mois en survie globale (19,09 mois versus 14,69 mois), <p>et d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de données comparatives versus la chimiothérapie par docétaxel pour les patients éligibles à ce traitement, - le surcroît de toxicité sous olaparib par rapport au groupe comparateur notamment en termes de fréquence des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés chez 52% des patients du groupe olaparib et chez 40% dans le groupe comparateur), - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, <p>la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une hormonothérapie par acétate d'abiratérone ou enzalutamide dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.</p>
ISP	LYNPARZA n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	LYNPARZA (olaparib) est un traitement de 3ème ligne du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et ayant progressé après un traitement hormonal par enzalutamide ou acétate d'abiratérone. Faute de donnée disponible, sa place vis-à-vis le docétaxel ou le cabazitaxel n'est pas connue.
Population cible	Au maximum 891 nouveaux patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité LYNPARZA (olaparib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication suivante : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération ».

L'olaparib (LYNPARZA) est un inhibiteur de l'enzyme PARP (poly-ADP ribose polymérase) qui a fait l'objet d'évaluations par la CT dans le traitement d'entretien du cancer de l'ovaire en 2015 (après une deuxième ligne de traitement) et en 2019 (dès la première ligne) ainsi que dans le cancer du sein en 2019 et dans le cancer du pancréas en 2020.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. »

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

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

LYNPARZA est indiqué en monothérapie dans le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. »

LYNPARZA en association au bévacizumab est indiqué pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique. (voir rubrique 5. 1 du RCP) ».

03 POSOLOGIE

« Le traitement par LYNPARZA doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Posologie

LYNPARZA se présente en comprimés de 100 mg et 150 mg.

La dose recommandée de LYNPARZA en monothérapie ou en association au bévacicumab 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.

[...]

Durée de traitement

[...]

Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2 :

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou jusqu'à toxicité inacceptable. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité sur un retraitement d'entretien par LYNPARZA après une première ou une nouvelle rechute chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou sur un retraitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate se situe en France au premier rang des cancers chez l'homme avec une incidence estimée à 48 427 cas/an en France métropolitaine en 2013¹ et représente près de 26% de l'ensemble des cancers incidents masculins. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans².

La prise en charge du cancer localisé dépend du risque de progression défini selon la classification de D'Amico :

- tumeur localisée à faible risque (stade \leq T2a, score de Gleason \leq 6 et taux de PSA sérique $<$ 10 ng/ml, classification de D'Amico) : surveillance active ou traitement immédiat par prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie ;
- tumeur localisée à risque intermédiaire (stade T2b, score de Gleason de 7 ou taux de PSA sérique de 10 à 20 ng/mL, classification de D'Amico) : traitement local par prostatectomie ou radiothérapie (+/- hormonothérapie courte) ;
- haut risque (stades T2c ou T2c-T3a, score de Gleason élevé $>$ 7 ou taux de PSA sérique élevé ($>$ 20 ng/ml), classification de D'Amico) : prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans) ;
- stade avancé (T3b-T4) : radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans).

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)², 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 Nadir³ 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.

¹ <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>

² Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

³ Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement.

Selon les recommandations françaises du ccAFU⁴, la stratégie thérapeutique repose sur les hormonothérapies de nouvelle génération « HTNG » (acétate d'*abiratérone* et *enzalutamide*) ou sur une chimiothérapie par taxane (*docétaxel* ou *cabazitaxel*). Le *cabazitaxel*, en association à la prednisone ou la prednisolone, est indiqué chez les patients précédemment traités par *docétaxel*. Ainsi, la prise en charge du CPRC métastatique en France consiste en une alternance entre les deux options thérapeutiques, à savoir HTNG et chimiothérapies. Il n'existe pas de consensus sur la séquence thérapeutique optimale. 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. Pour les patients ayant progressé sous une HTNG, les options thérapeutiques restent identiques à celles du CPRCm en général.

L'utilisation du cabazitaxel peut avoir un intérêt thérapeutique par rapport à une HTNG dans une sous-population des patients ayant eu une progression rapide (<12 mois) sous une HTNG et ayant précédemment reçu du docétaxel⁵.

Les tumeurs BRCA1/2 mutés semblent associées à une plus grande agressivité⁶, en particulier avec l'altération BRCA2^{7, 8}. Les patients HRRm (avec des mutations BRCA1/2 ou ATM), mutations somatiques et germinales, apparaissent plus susceptibles d'avoir des formes sévères.

La survie médiane (temps du diagnostic jusqu'à décès) pour les patients porteurs d'une mutation *BRCA1/2* a été estimée à 8,1 ans *versus* 12,9 ans chez patients sans mutation *BRCA1/2* à partir des données de deux études observationnelles⁹.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique par les alternatives thérapeutiques disponibles citées plus haut. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer d'alternatives thérapeutiques afin d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁴ Rozet F, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU - Actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate. Progrès en urologie 2018;28(12S):S79-S130

⁵ Swami U, Sinnott JA, Maughan BL, et al. Overall survival (OS) with docetaxel (D) vs novel hormonal therapy (NHT) with abiraterone (A) or enzalutamide (E) after a prior NHT in patients (Pts) with metastatic prostate cancer (mPC): Results from a real-world dataset. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(15 suppl): 5537-5537

⁶ Rozet F, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU - Actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate. Progrès en urologie 2018;28(12S):S79-S130

⁷ Oh M, Alkhushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y, Jeter J, Martin JR, Babiker HM, McBride A, Abraham I. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. Prostate. 2019 Jun;79(8):880-895. doi: 10.1002/pros.23795. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30900310.

⁸ Patel VL, Busch EL, Friebel TM, et al. Association of Genomic Domains in BRCA1 and BRCA2 with Prostate Cancer Risk and Aggressiveness. Cancer Res. 2020 Feb 1;80(3):624-638. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1840. Epub 2019 Nov 13. PMID: 31723001; PMCID: PMC7553241

⁹ 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;31(14):1748-1757. doi:10.1200/JCO.2012.43.1882

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

A ce stade de la prise en charge, les deux principales options thérapeutiques indiquées et recommandées sont un nouveau traitement par hormonothérapie de nouvelle génération « HTNG », généralement l'HTNG non reçue précédemment (il peut donc s'agir de l'*abiraténone* ou de l'*enzalutamide*), ou un traitement par chimiothérapie si le patient y est éligible (taxanes : docétaxel et cabazitaxel).

Tableau 1 : Comparateurs de LYNPARZA

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis (motif)	SMR	ASMR (libellé)	Prise en charge Oui/Non
Hormonothérapie de nouvelle génération						
ZYTIGA (acétate d'abiraténone) <i>Janssen-cilag</i>	Non	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 - le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.	15 juin 2015 (réévaluation)	Important	Au même titre qu'XTANDI (<i>enzalutamide</i>), ZYTIGA (acétate d' <i>abiraténone</i>) administré en association à la prednisone ou à la prednisolone, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.	Oui
ZYTIGA (acétate d'abiraténone) <i>Janssen-cilag</i>	Non	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 dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.	29 février 2012 (inscription)	Important	ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.	Oui

XTANDI (enzalutamide) Astellas Pharma SAS	Non	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 (extension d'indication)	Important	Comme ZYTIGA (acétate d' <i>abiratéron</i>) en association à la prednisone ou prednisolone, XTANDI (<i>enzalutamide</i>) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.	Oui
XTANDI (enzalutamide) Astellas Pharma SAS		Le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.	20/11/2013 (inscription)		XTANDI comme ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.	Oui
Chimiothérapie						
JEVTANA (cabazitaxel) Sanofi-Aventis France	Non	En association à la prednisone ou la prednisolone dans le traitement des patients adultes avec un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.	21/11/2018 (nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription)	Important	La Commission de la transparence considère que JEVTANA apporte une ASMR modérée (niveau III) et constitue une alternative à ZYTIGA dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel.	Oui
TAXOTERE (docétaxel) Aventis		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.	10 juin 2020 (extension d'indication)	Important	Compte tenu de : - la démonstration d'une supériorité de l'association TAXOTERE + ADT versus ADT seul, notamment en termes de survie globale (critère de jugement principal) dans une étude (57,6 mois dans le groupe docétaxel versus 44,0 mois dans le groupe ADT seul, soit un gain absolu de 13,6 mois en faveur du groupe docétaxel (HR = 0,61, IC95[0,47 ; 0,80]).), mais sans confirmation de ce bénéfice dans une deuxième étude, ce qui introduit une incertitude quant au bénéfice réel, - de l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, - du profil de tolérance cumulatif marqué par une toxicité hématologique (neutropénie et neutropénie fébrile), digestive (une diarrhée), la Commission accorde à TAXOTERE en association à l'ADT une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus ADT seul, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	
TAXOTERE (docétaxel) Aventis	Non	TAXOTERE (docétaxel) en association à la prednisone ou à la prednisolone est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant.	06/07/2005 (inscription)	Important	TAXOTERE administré toutes les trois semaines, en association à la prednisone ou à la prednisolone, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III)	Oui, collectivité

					en termes d'efficacité par rapport à l'association mitoxantrone + prednisone.	
--	--	--	--	--	---	--

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter que XOFIGO (dichlorure de radium 223) peut être proposé chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration métastatique avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPRCm (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPRCm disponibles. Il est aujourd'hui pris en charge en intra-GHS et financé en sus du GHS dans 5 établissements en France au titre de l'arrêté du 28 août 2019 relatif à l'expérimentation faisant évoluer les modalités de la connaissance de l'utilisation et de la prise en charge des médicaments onéreux administrés par les établissements de santé¹⁰.

Ne se situant pas au même stade de la stratégie, il n'est pas retenu comme CCP.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs de LYNPARZA (olaparib) sont les médicaments cités dans le tableau ci-dessus.

¹⁰ Arrêté du 23 septembre 2020. Disponible en ligne : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042401731a>

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM

Aux Etats Unis, La FDA a octroyé le 19 mai 2020 une AMM à LYNPARZA dans l'indication "for the treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic homologous recombination repair (HRR) gene-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who have progressed following prior treatment with enzalutamide or abiraterone".

Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours (dossier soumis en juin 2020)	Celle de l'AMM
Allemagne	En cours (dossier soumis en décembre 2020)	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Celle de l'AMM
Belgique	En cours (soumission en décembre 2020)	Celle de l'AMM
Espagne	En cours (soumission en décembre 2020)	Celle de l'AMM
Italie	En cours (soumission en décembre 2020)	Celle de l'AMM
Etats-Unis	Oui	Celle de l'AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib) dans cette extension d'indication repose sur les données de l'étude pivot de phase III nommée PROFOUND, ouverte randomisée versus enzalutamide ou abiratérone, analysée ci-après.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude PROFOUND

Etude PROfound	A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (PROfound)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02987543
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité d' <i>olaparib</i> par rapport à l' <i>enzalutamide</i> ou à l'acétate d' <i>abiratérone</i> selon le choix de l'investigateur, en termes de survie sans progression radiographique (SSPr) chez des patients atteints d'un CPRCm avec mutation des gènes <i>BRCA1/2</i> ou <i>ATM</i> (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une HTNG. L'étude avait pour objectif de démontrer cette supériorité également chez des patients atteints d'un CPRCm avec mutation d'un gène sur un panel de 15 gènes

	<p>impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue. L'étude a été réalisée dans 2 cohortes de patients distincts : la cohorte pivot de l'étude (cohorte A) incluant les mutations de <i>BRCA1</i> et/ou 2 ou <i>ATM</i> et la cohorte B incluant les mutations de <i>BARD1</i>, <i>BRIP1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCL</i>, <i>PALB2</i>, <i>PPP2R2A</i>, <i>RAD51B</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i> ou <i>RAD54L</i>. L'AMM n'a été retenue que pour le sous-groupe des patients de la cohorte pivot A incluant des mutations de <i>BRCA1</i> et/ou 2.</p>
Type de l'étude	<p>Étude de phase III, de supériorité, randomisée, conduite en ouvert, en groupes parallèles, comparative <i>versus enzalutamide</i> ou acétate d'<i>abiratéron</i> selon le choix de l'investigateur.</p> <p>Les critères de stratification à la randomisation étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • utilisation antérieure de chimiothérapie à base de taxane (oui versus non) ; • maladie évaluable à l'inclusion (oui versus non). <p>L'étude comportait 2 cohortes distinctes selon la mutation génétique présentée par les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cohorte A incluant mutation d'un gène de la voie HRR de type <i>BRCA1</i>, <i>BRCA2</i> ou <i>ATM</i> ; • Cohorte B incluant mutation d'un gène de la voie HRR de type <i>BARD1</i>, <i>BRIP1</i>, <i>CDK12</i>, <i>CHEK1</i>, <i>CHEK2</i>, <i>FANCL</i>, <i>PALB2</i>, <i>PPP2R2A</i>, <i>RAD51B</i>, <i>RAD51C</i>, <i>RAD51D</i> ou <i>RAD54L</i>.
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1^{er} patient inclus) : 06/02/2017 Date de gel de bases pour l'analyse finale de SSP et intermédiaire de SG : 04/06/2019 Date de gel de base des données pour l'analyse finale de SG : 20/03/2020 Étude conduite dans 206 centres dans 20 pays.</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Les principaux critères d'inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • homme d'âge ≥ 18 ans ; • atteint d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration documenté et candidat à un traitement par <i>enzalutamide</i> ou acétate d'<i>abiratéron</i>. Le statut métastatique était 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 résonance magnétique (IRM). A noter que les patients ayant une maladie dont la progression était limitée à la zone des ganglions lymphatiques pelviens régionaux ou en récurrence locale (vessie, rectum) n'étaient pas éligibles ; • ayant progressé suite à un traitement par HTNG (acétate d'<i>abiratéron</i> et/ou <i>enzalutamide</i>) pour le traitement d'un cancer de la prostate métastatique et/ou d'un cancer de la prostate résistant à la castration. La progression était évaluée par l'investigateur ; • taux sanguin de testostérone ≤ 50 ng/dL ($\leq 1,75$ nmol/L) dans les 28 jours avant la randomisation ; • les patients n'ayant pas réalisé de castration chirurgicale antérieure devaient recevoir et être disposés à poursuivre un traitement par un analogue de la LHRH (agoniste ou antagoniste) en parallèle du traitement de l'étude ; • progression radiographique à l'inclusion sous thérapie de déprivation androgénique (ou après orchidectomie bilatérale). La progression était évaluée par l'investigateur local ; • mutation d'un gène de la voie HRR au sein du tissu tumoral selon le FMI CLIA HRR CTA (<i>foundation medicine inc clinical laboratory improvement amendments homologous recombination repair clinical trial assay</i>) : <ul style="list-style-type: none"> - Les biopsies archivées ou fraîches devaient être jugées acceptables ; - Si une mutation d'un des 15 gènes de la voie HRR avait déjà été identifiée lors d'une analyse antérieure d'échantillons de tissus du cancer de prostate par un test commercial FoundationOne®, le FMI devait confirmer l'existence d'une mutation permettant l'entrée dans l'étude. L'ADN résiduel (stocké à la fondation FMI) provenant du test original FoundationOne était utilisé pour cette confirmation. Lorsque l'ADN résiduel provenant du test original FoundationOne n'était pas disponible en quantité suffisante, une analyse <i>in silico</i> devait être réalisée afin de qualifier les mutations

	<p>des gènes HRR en se basant sur les données issues du test original.</p> <ul style="list-style-type: none"> fonction normale des organes et de la moelle osseuse mesurée dans les 28 jours avant l'administration du traitement de l'étude et défini par : <ul style="list-style-type: none"> Hémoglobine $\geq 10,0$ g/dL, absence de transfusion sanguine dans les 28 derniers jours ; Numération des neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$; Numération des plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; Bilirubine totale $\leq 1,5$ fois la limite normale supérieure (LNS) ; ASAT et ALAT $\leq 2,5 \times$ LNS sauf en cas de présence de métastases hépatiques et dans ce cas $\leq 5 \times$ LNS ; Clairance de la créatinine ≥ 51 mL/min en utilisant la formule de Cockcroft-Gault pour les hommes ou le test urinaire des 24h ; Estimation de la clairance de la créatinine = $[(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)}] / [\text{créatinine plasmatique (mg/dL)} \times 72]$; statut de performance ECOG (<i>eastern cooperative oncology group</i>) de 0 à 2 ; espérance de vie ≥ 16 semaines.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<p>Les principaux critères de non-inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> toute prise antérieure de traitement par un inhibiteur de la PARP (polyadénosine 5' diphosphoribose polymérase), incluant l'<i>olaparib</i> ; traitement antérieur par une chimiothérapie cytotoxique endommageant l'ADN, excepté en cas de cancer non prostatique et avec la dernière dose prise plus de 5 ans avant la randomisation. Par exemple, les patients qui avaient reçu de la mitoxantrone ou une chimiothérapie à base de platine pour un cancer de la prostate n'étaient pas inclus dans l'étude. La prise préalable d'<i>estramustine</i> était autorisée ; présence d'autres tumeurs malignes (y compris syndrome myélodysplasique (SMD) et gammopathie monoclonale de signification indéterminée) au cours des 5 dernières années, à l'exception des cancers de la peau non-mélanome traités de manière adéquate ou d'autres tumeurs solides, y compris les lymphomes (sans atteinte de la moelle osseuse), traités de manière curative avec absence de symptômes pendant ≥ 5 ans avant l'inclusion dans l'étude ; patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM)/SMD ou présentant des caractéristiques évoquant une LAM/un SMD ; electrocardiogramme (ECG) au repos montrant des conditions cardiaques non contrôlées, potentiellement réversibles selon l'évaluation de l'investigateur (par exemple, ischémie instable, arythmie symptomatique non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, intervalle QT corrigé >500 ms, troubles électrolytiques, etc.), ou syndrome du QT long congénital ; traitement par un anticancéreux systémique (à l'exception de la radiothérapie) dans les 3 semaines avant le traitement de l'étude : <ul style="list-style-type: none"> Les agents de maintien de la castration ont été autorisés. Les inhibiteurs de la 5-α réductase (<i>finastéride</i>, <i>dutastéride</i>), les composés œstrogènes (y compris l'<i>estramustine</i>) et le <i>mégéstérol</i> ont été considérés comme des traitements anticancéreux et n'étaient pas autorisés dans les 3 semaines précédant l'initiation du traitement de l'étude ; Les thérapies ciblant l'os telles que le <i>denosumab</i> ou l'<i>acide zolédronique</i> étaient autorisées. Si les patients recevaient ces agents, ils devaient être sous dose stable à l'inclusion dans l'étude ; utilisation concomitante d'un inhibiteur puissant connu du cytochrome P450 (CYP)3A (<i>itraconazole</i>, <i>télithromycine</i>, <i>clarithromycine</i>, inhibiteurs de la protéase boostés par <i>ritonavir</i> ou <i>cobicistat</i>, <i>indinavir</i>, <i>saquinavir</i>, <i>nelfinavir</i>, <i>bocéprévir</i>, <i>télaprévir</i>) ou d'un inhibiteur modéré du CYP3A (<i>ciprofloxacine</i>, <i>érythromycine</i>, <i>diltiazem</i>, <i>fluconazole</i>, <i>vérapamil</i>). La période de carence requise avant le début du traitement par <i>olaparib</i> était de 2 semaines ; utilisation concomitante d'un inducteur puissant connu du CYP3A (<i>phénobarbital</i>, <i>enzalutamide</i>, <i>phénytoïne</i>, <i>rifampicine</i>, <i>rifabutine</i>, <i>rifapentine</i>, <i>carbamazépine</i>, <i>névirapine</i>, millepertuis) ou d'un inducteur modéré du CYP3A (<i>bosentan</i>, <i>éfavirenz</i>, <i>modafinil</i>). La période de carence requise avant

- le début du traitement par *olaparib* était de 5 semaines pour le phénobarbital et de 3 semaines pour les autres agents ;
- toxicités persistantes (grades >2, selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE)) causées par un traitement anticancéreux antérieur, à l'exclusion de l'alopecie ou de la toxicité induite par l'utilisation d'un agoniste ou d'un antagoniste de la LHRH ;
 - métastases cérébrales connues. Un scanner confirmant l'absence de métastases cérébrales n'était pas requis ;
 - compression de la moelle épinière, sauf si un traitement avait été administré et que les signes cliniques avaient été stables pendant 28 jours ;
 - évaluation de la progression osseuse et des tissus mous non réalisable selon les deux critères suivants :
 - Scintigraphie osseuse appelée super-scan montrant une activité intense symétrique dans les os ;
 - Absence de lésion des tissus mous (mesurable ou non mesurable) pouvant être évaluée par les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) ;
 - trouble médical grave et non contrôlé, maladie systémique non maligne ou infection active et non contrôlée. Les exemples non exhaustifs incluaient : arythmie ventriculaire non contrôlée, infarctus du myocarde survenu dans les 3 mois, trouble épileptique majeur non contrôlé, compression instable de la moelle épinière, syndrome de la veine cave supérieure, importante maladie pulmonaire bilatérale interstitielle diagnostiquée par tomographie à haute résolution ou tout trouble psychiatrique empêchant l'obtention d'un consentement éclairé ;
 - transfusion sanguine totale au cours des 120 jours précédant l'inclusion (les transfusions de concentrés de globules rouges et de plaquettes étaient acceptées).

Les patients ont été randomisés selon un ratio 2:1 dans l'un des groupe de traitement suivants :

- **Groupe *olaparib*** ;
- **Groupe contrôle**, traitement choisi par l'investigateur : *enzalutamide* ou acétate d'*abiratéron*.

Figure 1 : Étude PROfound - Schéma de l'étude

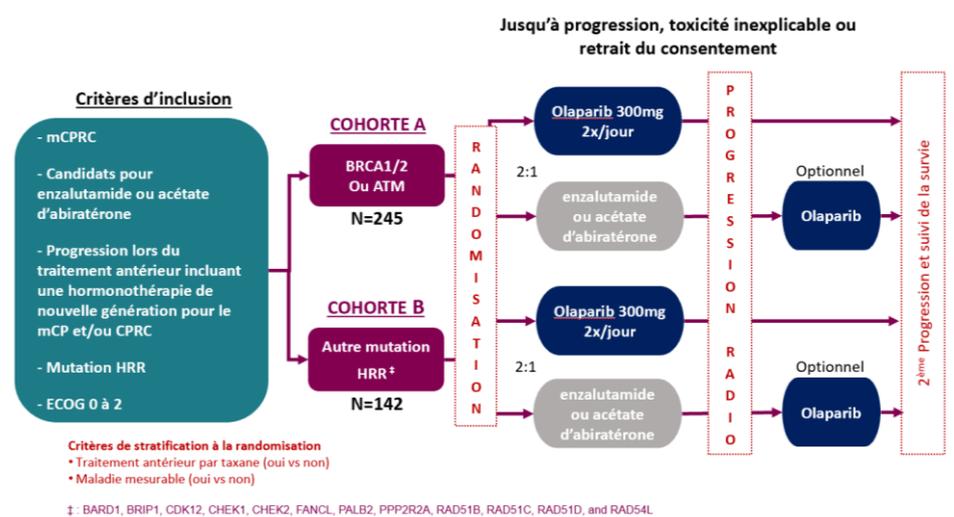


Schéma de l'étude

L'ensemble des patients devait continuer à recevoir le traitement de l'étude jusqu'à la progression radiographique évaluée en aveugle par un comité de revue indépendant (BICR, *Blinded Independent Central Review*) ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ne rendant pas possible la poursuite du traitement. Une confirmation de la progression radiographique osseuse par une seconde scintigraphie osseuse au moins 6 semaines plus tard était nécessaire. Après la documentation de la progression radiographique par le BICR avant ou après l'analyse principale de la SSPr, les patients étaient autorisés à recevoir des traitements anticancéreux à la discrétion de l'investigateur. De plus, en cas de

	<p>progression évaluée par le BICR, les patients randomisés dans le groupe contrôle avaient la possibilité de recevoir de l'<i>olaparib</i> (switch optionnel). A partir de la randomisation, les patients réalisaient une visite de suivi toutes les 4 semaines (± 7 jours) durant les 24 premières semaines de traitement puis toutes les 8 semaines jusqu'à progression radiographique de la maladie. A l'arrêt du traitement, les visites avaient lieu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toutes les 8 semaines (± 7 jours) jusqu'à la progression radiographique de la maladie puis toutes les 12 semaines (± 7 jours) jusqu'à la fin de l'étude ; • Toutes les 12 semaines (± 14 jours) jusqu'à la fin de l'étude suite à une progression radiographique sous <i>olaparib</i> ; • Toutes les 12 semaines (± 14 jours) jusqu'à la fin de l'étude suite à une progression radiographique sous <i>enzalutamide</i> ou acétate d'<i>abiratérone</i>. Les patients pouvaient également opter pour un traitement par <i>olaparib</i> suite à la progression radiographique sous <i>enzalutamide</i> ou acétate d'<i>abiratérone</i>. <p>L'ensemble des thérapies anticancéreuses systémiques prises par les patients a été relevé jusqu'à la date du décès, la perte de vue ou le retrait du consentement du patient. En plus des visites de suivi toutes les 8 ou 12 semaines, les patients ont été contactés dans les 7 jours suivant la date d'extraction des données pour réaliser une analyse de SG. Il était prévu que la durée de recrutement dans l'étude serait d'environ 28 mois et que les 143 événements de progression radiographique ou de décès se produiraient environ 35 mois après la randomisation du premier patient dans l'étude.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p><u>Groupe expérimental : <i>olaparib</i></u> 300 mg deux fois par jour <i>per os</i> (2 comprimés pelliculés de 150 mg deux fois par jour à 12h00 d'intervalle entre chaque prise). Les comprimés pelliculés de 100 mg ont été utilisés pour permettre des réductions de dose lorsque nécessaire.</p> <p><u>Groupe comparateur, selon le choix de l'investigateur :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Acétate d'<i>abiratérone</i></u> : 1000 mg une fois par jour <i>per os</i> (4 comprimés de 250 mg ou 2 comprimés de 500 mg en une prise). Le traitement par acétate d'<i>abiratérone</i> devait être pris en association avec 5 mg deux fois par jour de prednisone ou de prednisolone par voie orale (1 comprimé 2 fois par jour à 12h00 d'intervalle) ou • <u>Enzalutamide</u> : 160 mg une fois par jour <i>per os</i> (4 comprimés ou capsules de 40 mg en une prise). <p><u>Traitements concomitants non autorisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • autre thérapie anticancéreuse : chimiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie (sauf agoniste / antagoniste de la LHRH nécessaire au cours du traitement), thérapie biologique ou autre nouvel agent, y compris les corticostéroïdes s'ils sont administrés comme anticancéreux ; • virus vivant et vaccins bactériens vivants pendant le traitement de l'étude et pendant la période de suivi de 30 jours. Un risque accru d'infection a été observé suite à l'administration de virus vivant et de vaccins bactériens avec les chimiothérapies conventionnelles mais les effets sont inconnus pour l'<i>olaparib</i> ; • inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 (<i>itraconazole, télichromycine, clarithromycine</i>, inhibiteurs de protéase boostés, <i>indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir, télaprévir</i>). La période de carence requise était de 2 semaines avant le traitement par <i>olaparib</i>. Si un traitement par un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A était nécessaire et qu'il n'y avait pas d'alternative médicamenteuse, la dose d'<i>olaparib</i> devait être réduite pendant la période de l'administration concomitante ; • inducteurs puissants du CYP3A4 (<i>phénobarbital, enzalutamide, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazépine, névirapine, millepertuis</i>) ou d'un inducteur modéré du CYP3A (<i>bosentan, éfavirenz, modafinil</i>). La période de carence requise avant le début du traitement par <i>olaparib</i> était de 5 semaines pour le phénobarbital et de 3 semaines pour les autres agents ; <p><u>Traitements concomitants autorisés :</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> • anticoagulant par warfarine avec un suivi particulier de l'INR (International Normalized Ratio), héparine sous-cutanée, héparine de bas poids moléculaire ; • anti-émétiques et anti-diarrhéiques ; • radiothérapie palliative pour le traitement de la douleur des métastases osseuses qui étaient présentes à l'inclusion à condition que l'investigateur n'ait pas estimé qu'elles étaient indicatives d'une progression clinique de la maladie au cours de la prise de traitement de l'étude. L'<i>olaparib</i> devait alors être interrompu pendant au moins 3 jours avant la radiothérapie palliative et redémarré dans les 4 semaines après la résolution de toute toxicité de la moelle osseuse ; • bisphosphates ou <i>denosumab</i> indiqués pour les ostéopathies à condition que la dose soit stable avant et pendant l'étude et qu'ils aient été commencés au moins 4 semaines avant la première prise du traitement de l'étude.
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>Le critère de jugement principal de l'étude était :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Survie sans progression radiographique au sein de la cohorte A évaluée en aveugle par le BICR et définie par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une progression radiographique de la maladie selon les critères RECIST 1.1 pour les tissus mous et du PCWG-3 (<i>Prostate Cancer Working Group 3</i>) pour les os ou alors la date du décès toutes causes confondues, même si le patient avait retiré son consentement ou qu'il avait reçu un autre traitement anti-cancéreux avant la progression de la maladie. Il s'agit d'une analyse ITT (<i>Intent-To-Treat population</i>).
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Si le critère de jugement principal était statistiquement significatif, les critères de jugement secondaires étaient testés selon la séquence hiérarchique suivante :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Taux de réponse objective (TRO) au sein de la cohorte A défini comme le rapport entre, d'une part, le nombre de patients sans progression osseuse ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) au sein de leurs tissus mous et, d'autre part, le nombre de patients avec une maladie évaluable à l'inclusion. La réponse tumorale était évaluée en aveugle par le BICR selon les critères RECIST 1.1 et du PCWG-3 ; 2. Survie sans progression radiographique au sein des cohortes A+B évaluée par le BICR ; 3. Délai entre la randomisation et la progression de la douleur (TTPP, <i>time to pain progression</i>) au sein de la cohorte A, évalué à l'aide de l'item 3 « pire douleur dans les 24h » du BPI-SF (<i>Brief Pain Inventory – Short Form</i>) et / ou de l'instauration / utilisation d'un analgésique opiacé (score AQA, <i>analgesic quantification algorithm</i>) chez les patients qui étaient respectivement asymptomatiques ou symptomatiques à l'inclusion ; 4. Survie globale au sein de la cohorte A, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès toutes causes confondues même si le patient avait retiré son consentement ou qu'il avait reçu un autre traitement anti-cancéreux avant le décès. Les patients vivants ont été censurés à la date de dernier contact <p><u>Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés étaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacité de l'<i>olaparib</i> au sein de la cohorte A évaluée par : <ul style="list-style-type: none"> - Délai avant les premières complications squelettiques défini comme le temps entre la randomisation et la première radiothérapie indiquée pour prévenir ou soulager les symptômes squelettiques, l'apparition de nouvelles fractures osseuses pathologiques symptomatiques, la survenue d'une compression de la moelle épinière ou l'intervention chirurgicale orthopédique pour les métastases osseuses ; - Délai entre la randomisation et la prise d'opiacés pour la douleur liée au cancer chez les patients qui n'avaient reçu aucun traitement par opiacé à l'inclusion ; - Survie sans seconde progression (SSP2) définie comme le délai entre la date de randomisation et la date du second

	<p>événement de progression radiographique ou clinique de la maladie évaluée par l'investigateur ou la date de décès ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse 50 à l'antigène spécifique de la prostate (PSA₅₀) définie comme une diminution de $\geq 50\%$ entre la valeur du PSA à l'inclusion et la valeur la plus basse du PSA suite à l'inclusion avec une confirmation de cette valeur par une seconde évaluation 3 semaines plus tard ; - Taux de conversion des cellules tumorales circulantes défini comme la proportion de patients présentant une diminution du nombre de cellules tumorales circulantes de ≥ 5 cellules / 7,5 mL à l'inclusion à < 5 cellules / 7,5 mL après l'inclusion. <ul style="list-style-type: none"> • <u>Qualité de vie au sein de la cohorte A :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de vie (FACT-P total, <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate Cancer</i>) ; - Amélioration de la qualité de vie (FACT-P total). La réponse améliorée était définie par un score total FACT-P amélioré lors de 2 visites consécutives. Une amélioration cliniquement significative était définie par une augmentation par rapport à la valeur initiale ≥ 10 (FACT-P total) ; - Dégradation de la qualité de vie (FACT-P total). Une dégradation cliniquement significative était définie par une diminution par rapport à la valeur initiale ≥ 6 (FACT-P total) ; • Tolérance <u>au sein de la cohorte A+B :</u> événements indésirables (EI), événements indésirables graves (EIG), paramètres sanguins biochimiques et hématologiques, signes vitaux et ECG. <p>Les analyses principales d'efficacité et de qualité de vie ont été évaluées sur la population ITT à l'exception du TRO et de la durée de la réponse qui ont été évalués sur la population EFR (<i>Evaluable For Response</i>) et de la tolérance évaluée sur la population de tolérance.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon a été déterminée sur le critère principal de SSPr au sein de la cohorte A. Environ 240 patients devaient être randomisés au sein de la cohorte A (ratio 2:1, groupe <i>olaparib</i>: groupe contrôle) pour démontrer une différence statistiquement significative sur la SSPr avec les hypothèses suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une médiane de SSPr estimée à 5 mois dans le groupe contrôle ; • Un hazard ratio (HR) de 0,53 se traduisant par une amélioration de 4,5 mois de la médiane de SSPr en faveur de l'<i>olaparib</i> versus groupe contrôle avec une puissance de 95% et un risque alpha de 5% par un test bilatéral, ceci après qu'environ 143 décès soient survenus (maturité des données de 60%). <p>Environ 100 patients devaient être randomisés au sein de la cohorte B.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales</u></p> <p>Critère de jugement principal, la SSPr :</p> <p>La progression de la maladie était évaluée par le BICR, selon les critères RECIST 1.1 et PCWG3 avant la date d'extraction des données, puis l'évaluation se faisait par l'investigateur après cette date. Une visite de suivi de la tolérance avait lieu 30 jours (± 7 jours) après la dernière dose de traitement.</p> <p>L'analyse statistique a été conduite à l'aide d'un test du log-Rank stratifié selon les critères de stratification de la randomisation : utilisation antérieure de taxane (oui <i>versus</i> non) et possibilité d'évaluer la maladie (oui <i>versus</i> non). Le HR ainsi que son intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été estimés à l'aide d'un modèle de risques proportionnels de Cox.</p> <p>Les courbes de survie de Kaplan-Meier (KM) de la SSPr ont été présentées.</p> <p>L'évaluation principale (analyse finale) de la SSPr était prévue après la survenue de 143 événements de progression radiographique ou de décès parmi les 240 patients devant être inclus dans la cohorte A (maturité des données de 60%). Aucune analyse intermédiaire de la SSPr n'était prévue au protocole.</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires :</p> <p>L'analyse des critères de jugement secondaires était conduite au moment de la première analyse du critère de jugement principal.</p> <p>Afin de strictement contrôler le risque global α (test bilatéral), le critère de jugement principal (SSPr) et les principaux critères secondaires d'efficacité (TRO</p>

(cohorte A), SSPr (cohorte A + B), TTPP (cohorte A) et SG (cohorte A) ont été testés dans cet ordre, selon la séquence hiérarchique prévue au protocole. Si le test appliqué lors d'une étape donnée aboutissait à un résultat non statistiquement significatif, les résultats obtenus aux étapes ultérieures n'avaient pas valeur de démonstration et restaient purement descriptifs.

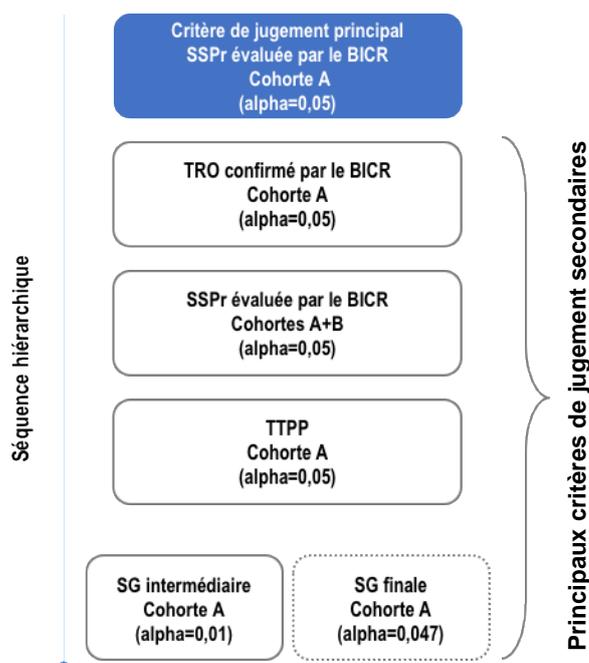
A noter que deux analyses de SG étaient prévues :

- 1) Une analyse intermédiaire réalisée au moment de l'analyse du critère de jugement principal SSPr ;
- 2) Une analyse finale réalisée lorsque les données de SG atteindraient une maturité d'environ 61% correspondant à 146 événements de décès survenus dans la cohorte A.

La méthode O'Brien-Fleming a été utilisée pour l'analyse de la SG.

Pour l'analyse intermédiaire de la SG, un risque alpha unilatéral de 0,012 devait être dépensé si la fraction d'information attendue de 80% (117/146 événements de décès) était observée. Pour l'analyse finale, un risque alpha unilatéral de 0,021 devait être dépensé si une maturité de 61% des données était observée (146 événements de décès estimés survenir au bout d'environ 48 mois après la randomisation du premier patient dans l'étude). La fraction d'information réelle était calculée en fonction du nombre d'événements de SG observés au moment de l'analyse intermédiaire, ce qui déterminait le niveau alpha unilatéral pour l'analyse finale.

Figure 2 : Étude PROfound - Séquence hiérarchique de l'étude et seuil de significativité pour l'évaluation des critères



Analyse de qualité de vie :

Elle a été réalisée à partir des questionnaires BPI-SF et FACT-P.

Analyse de tolérance :

Les analyses de tolérance ont été effectuées au moyen de statistiques descriptives dans la cohorte A + B. Les profils de tolérance ont été évalués en prenant en compte les EI, les signes vitaux, l'ECG, les données de laboratoire (biochimique et hématologique) et l'examen clinique.

Population d'analyse

- **Population ITT (Intent-To-Treat population) :** tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement quel que soit le traitement réellement reçu. Cette population a été utilisée pour les analyses principales d'efficacité et de qualité de vie (sauf le TRO, la meilleure réponse globale et

la durée de la réponse). Il existe une population ITT pour la cohorte A, la cohorte B et la cohorte A+B.

- **Population EFR (*Evaluable For Response*)** : sous-ensemble de la population ITT représentant les patients avec une maladie évaluable à l'inclusion. L'évaluation de la maladie est réalisée par le BICR et l'investigateur selon les critères RECIST 1.1. et PCWG3. Cette population a été utilisée pour les analyses du TRO, de la meilleure réponse globale et de la durée de la réponse. Il existe une population EFR pour la cohorte A, la cohorte B et la cohorte A+B.
- **Population de tolérance** : tous les patients randomisés dans la cohorte A ou B ayant reçu au moins une dose du traitement. Lorsqu'un patient a reçu au moins une dose d'*olaparib*, il est considéré comme appartenant au groupe *olaparib* pour les données de tolérance. Lorsqu'un patient randomisé dans le groupe *olaparib* n'a reçu que l'*enzalutamide* ou l'acétate d'*abiratérone* alors il est considéré comme faisant partie du groupe contrôle. Cette population a été utilisée pour les analyses de tolérance.
- **Population de tolérance switch** : tous les patients randomisés au sein de la cohorte A ou B dans le groupe contrôle ayant reçu au moins une dose d'*olaparib* suite à la progression de la maladie.

Principaux amendements au protocole

Amendement 3 (04/06/2018) :

- Ajout de critères de jugement exploratoires pour comparer l'effet de l'*olaparib* par rapport au traitement choisi par l'investigateur chez des patients porteurs de mutations *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* ou HRR détectées par l'analyse de l'ADNtc ;
- Mise à jour du critère d'inclusion 5 : pour être inclus les patients devaient avoir progressé sous un traitement par HTNG reçu pour un cancer de la prostate métastatique (PCm) et/ou pour un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC). Avant, seuls les patients ayant progressé sous un traitement par HTNG reçu pour un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration étaient inclus ;
- Mise à jour du critère d'inclusion 10 : la clairance de la créatinine peut être estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault ou sur la base d'un test urinaire de 24 heures ;
- Mise à jour du critère d'exclusion 5 pour préciser que les patients atteints d'un cancer non prostatique pouvaient avoir reçu un traitement antérieur par chimiothérapie cytotoxique endommageant l'ADN si la dernière dose avait été reçue au moins 5 ans avant la randomisation ;
- Mise à jour du critère d'exclusion 8 pour définir les limites de l'ECG au repos ;
- Ajout du recueil facultatif d'un échantillon de sang pour effectuer le test de la lignée germinale.

Résultats :

La population ITT de l'étude était constituée de 256 patients dans le groupe *olaparib* et de 131 patients dans le groupe comparateur (*enzalutamide* ou *abiratérone*). Le protocole de l'étude prévoyait un recrutement selon deux cohortes A et B, celles-ci étaient réparties comme suit :

- 245 patients dans la cohorte A (mutations de *BRCA1* et/ou 2 ou *ATM*)
- 142 patients dans la cohorte B (autres mutations)

La cohorte A était réparti comme suit (randomisation 2 :1) :

- 162 patients dans le groupe *olaparib*
- 83 patients dans le groupe comparateur dont :
 - 37 (44,6%) patients devant recevoir l'*enzalutamide* selon le choix de l'investigateur ;
 - 46 (55,4%) patients devant recevoir l'acétate d'*abiratérone* selon le choix de l'investigateur.

Nombre de patients	Cohorte A		Cohorte B		Cohorte A+B	
	<i>Olaparib</i> (N=162)	Contrôle (N=83)	<i>Olaparib</i> (N=94)	Contrôle (N=48)	<i>Olaparib</i> (N=256)	Contrôle (N=131)
Patients randomisés	162	83	94	48	256	131

Dans la cohorte A, l'âge médian était respectivement de 68 ans et de 67 ans dans le groupe olaparib et le groupe comparateur. La quasi-totalité des patients dans les deux groupes de traitement avaient un indice de performance ECOG de 0 ou de 1 (93% et 96% respectivement). Le traitement antérieur par docétaxel seul a concerné 37% des patients du groupe olaparib et de 28,9% dans le groupe comparateur. La proportion de patients ayant des métastases osseuses, ganglionnaires, respiratoires étaient de respectivement 86,4%, 58%, 18,5% dans le groupe olaparib et de respectivement 88%, 62%, 13,3% dans le groupe comparateur. Le taux médian de PSA à l'inclusion était de 62,4 µg/L dans le groupe olaparib et de 112,9 µg/L dans le groupe comparateur.

Tableau 1 : Étude PROfound - Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT, cohorte A)

Caractéristiques	Population ITT, <u>cohorte A</u>			Population ITT, <u>BRCA1/2 mutés</u>		
	<i>Olaparib</i> (N=162)	Contrôle (N=83)	Total (N=245)	<i>Olaparib</i> (N=102)	Contrôle (N=58)	Total (N=160)
Age médian (min-max), années	68,0 (47-86)	67,0 (49-86)	68,0 (47-86)	68,0 (47-86)	67,0 (49-86)	67,0 (47-86)
Mutation du gène de la HRR, n (%)						
<i>BRCA1</i>	8 (4,9)	5 (6,0)	13 (5,3)	-	-	-
<i>BRCA2</i>	80 (49,4)	47 (56,6)	127 (51,8)	-	-	-
<i>ATM</i>	60 (37,0)	24 (28,9)	84 (34,2)	-	-	-
Co-mutations	14 (8,6)	7 (8,4)	21 (8,6)	-	-	-
Localisation de la métastase, n (%)						
Prostate	27 (16,7)	12 (14,5)	39 (15,9)	-	-	-
Ganglions lymphatiques locorégionaux	35 (21,6)	17 (20,5)	52 (21,2)	-	-	-
Ganglions lymphatiques éloignés	59 (36,4)	35 (42,2)	94 (38,4)	-	-	-
Os	140 (86,4)	73 (88,0)	213 (86,9)	-	-	-
Appareil respiratoire	30 (18,5)	11 (13,3)	41 (16,7)	-	-	-
Maladie mesurable à l'inclusion, n (%)	95 (58,6)	46 (55,4)	141 (57,6)			-
PSA médian à l'inclusion (min-max), µg/L	62,2 (0,2-7240,7)	112,9 (1,9-7115,0)	74,6 (0,2-7240,7)	57,5 (0,2-7240,7)	103,9 (1,8-7115,0)	78,2 (0,2-7240,7)
Statut de performance ECOG, n (%)						
0	84 (51,9)	34 (41,0)	118 (48,2)	51 (50,0)	22 (37,9)	73 (45,6)
1	67 (41,4)	46 (55,4)	113 (46,1)	43 (42,2)	33 (56,9)	76 (47,5)
2	11 (6,8)	3 (3,6)	14 (5,7)	8 (7,8)	3(5,2)	11 (6,9)
Traitement antérieur par taxane pour le CPRCm, n (%)	91 (56,2)	43 (51,8)	134 (54,7)	61 (59,8)	29 (50,0)	90 (56,3)
Docétaxel	60 (37,0)	24 (28,9)	84 (34,3)	41 (40,2)	18 (31,0)	59 (36,9)
Cabazitaxel	5 (3,1)	1 (1,2)	6 (2,4)	2 (2,0)	1 (1,7)	3 (1,9)
Docétaxel + cabazitaxel	26 (16,0)	18 (21,7)	44 (18,0)	18 (17,6)	10 (17,2)	28 (17,5)
Traitement antérieur par HTNG, n (%)	160 (98,8)*	83 (100)	243 (99,2)*	100 (98,0)	58 (100,0)	158 (98,8)
<i>Enzalutamide</i>	67 (41,4)	40 (48,2)	107 (43,7)	42 (41,2)	29 (50,0)	71 (44,4)
Acétate d' <i>abiratéron</i> e	61 (37,7)	29 (34,9)	90 (36,7)	38 (37,3)	21 (36,2)	59 (36,9)
<i>Enzalutamide</i> + acétate d' <i>abiratéron</i> e	32 (19,8)	14 (16,9)	46 (18,8)	20 (19,6)	8 (13,8)	28 (17,5)
Score de Gleason au diagnostic, n (%)						

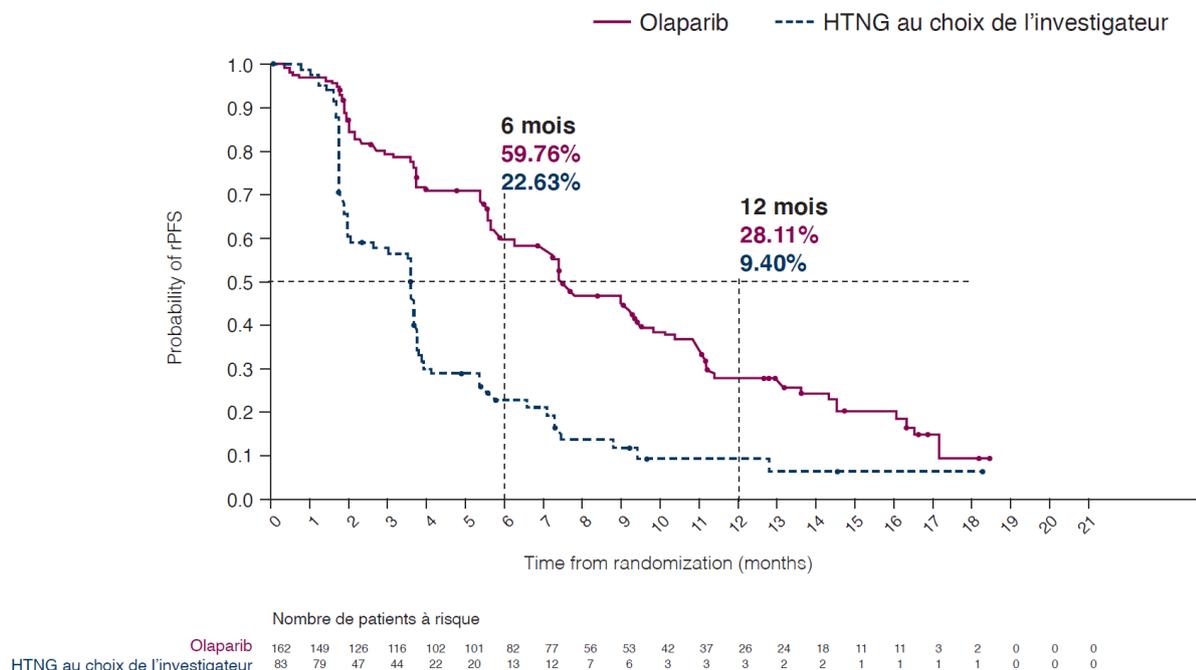
Caractéristiques	Population ITT, <u>cohorte A</u>			Population ITT, <u>BRCA1/2 mutés</u>		
	Olaparib (N=162)	Contrôle (N=83)	Total (N=245)	Olaparib (N=102)	Contrôle (N=58)	Total (N=160)
2	1 (0,6)	0	1 (0,4)	1 (1,0)	0	1 (0,6)
3	0	0	0	0	0	0
4	2 (1,2)	0	2 (0,8)	0	0	0
5	2 (1,2)	1 (1,2)	3 (1,2)	1 (1,0)	0	1 (0,6)
6	6 (3,7)	3 (3,6)	9 (3,7)	5 (4,9)	3 (5,2)	8 (5,0)
7	41 (25,3)	22 (26,5)	63 (25,7)	25 (24,5)	17 (29,3)	42 (26,3)
8	36 (22,2)	12 (14,5)	48 (19,6)	20 (19,6)	8 (13,8)	28 (17,5)
9	59 (36,4)	35 (42,2)	94 (38,4)	39 (38,2)	24 (41,4)	63 (39,4)
10	10 (6,2)	7 (8,4)	17 (6,9)	7 (6,9)	5 (8,6)	12 (7,5)
Manquant	5 (3,1)	3 (3,6)	8 (3,3)	4 (3,9)	1 (1,7)	5 (3,1)

Résultats d'efficacité des critères de la séquence hiérarchique sur la cohorte A et la cohorte A+B

► Survie sans progression radiographique évaluée par le comité indépendant (BICR) au sein de la cohorte A (critère principal) :

Après un suivi médian pour la SSPr de 7,4 mois dans le groupe olaparib et de 3,3 mois dans le groupe comparateur, un total de 174 événements (71% de maturité) pour la SSPr était survenu. La médiane de SSPr a été de 7,39 mois dans le groupe olaparib versus 3,55 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de +3,84 mois en faveur d'olaparib (HR=0,34 ; IC95% [0,25 ; 0,47] ; p<0,0001)

Figure 3 : Étude PROfound – Courbes de Kaplan-Meier pour le critère de jugement principal, la survie sans progression radiographique évaluée par le BICR (population ITT, cohorte A, date de gel de bases du 4 juin 2019)



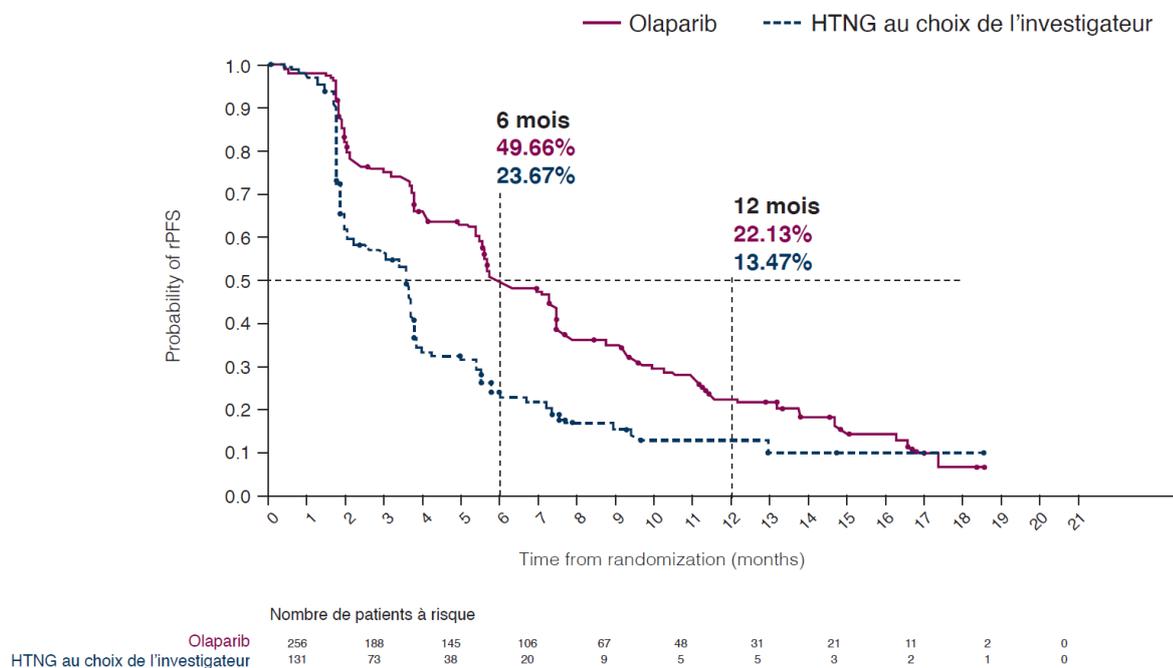
► Taux de réponse objective au sein de la cohorte A évalué par le BICR (premier critère secondaire de la séquence hiérarchique) :

Le taux de réponse objective a été 33,3% dans le groupe olaparib *versus* 2,3% dans le groupe comparateur (OR=20,86 ; IC95% [4,18 ; 379,18] ; p<0,0001).

► **Survie sans progression radiographique au sein des cohortes A+B évaluée par le BICR (deuxième critère secondaire de la séquence hiérarchique) :**

La médiane de SSP a été de 5,82 mois dans le groupe olaparib versus 3,52 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de +2,30 mois en faveur d'olaparib (HR=0,49 ; IC95% [0,38 ; 0,63] ; p<0,0001).

Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie sans progression radiographique évaluée par le BICR (population ITT, cohorte A+B, date de gel de bases du 4 juin 2019)



► **Délai entre la randomisation et la progression de la douleur au sein de la cohorte A (TTPP ; troisième critère secondaire de la séquence hiérarchique) :**

La médiane du délai entre la randomisation et la progression de la douleur était non atteinte dans le groupe olaparib et a été de 9,92 mois dans le groupe comparateur (HR=0,44 ; IC95% [0,22 ; 0,91] ; p=0,0192).

► **Survie globale au sein de la cohorte A (quatrième critère secondaire de la séquence hiérarchique) :**

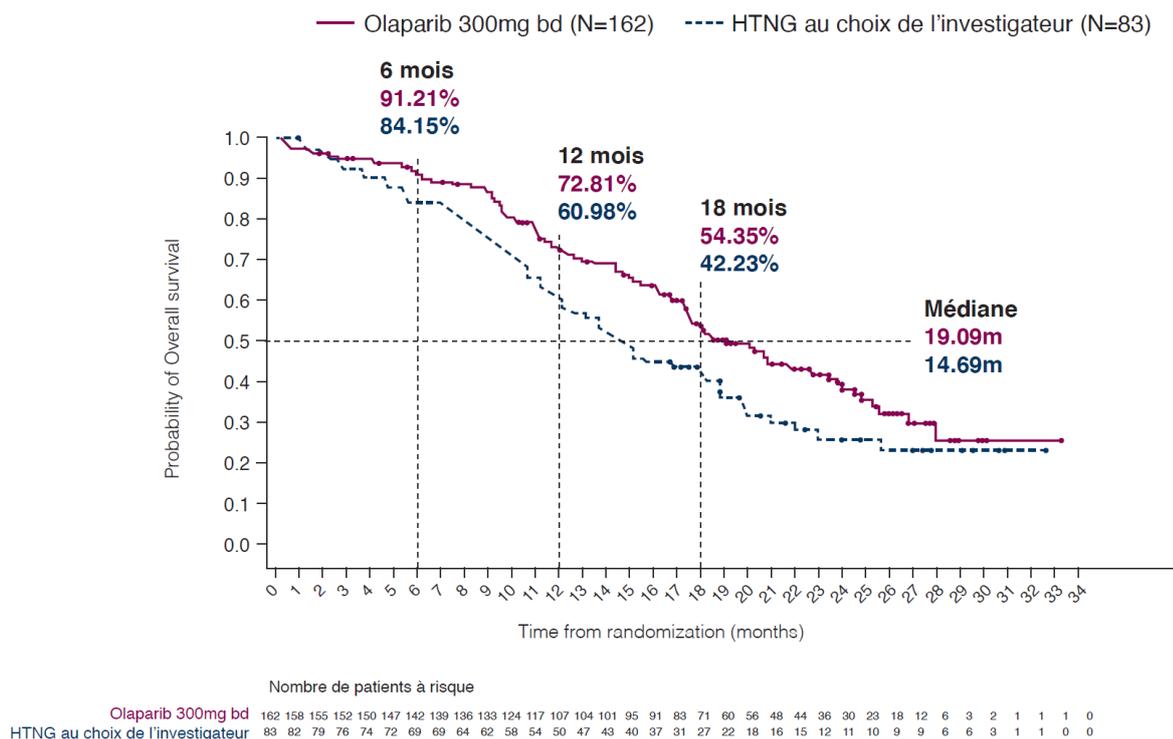
Pour rappel, il était prévu que l'analyse intermédiaire de la SG soit conduite lors de l'analyse finale de la SSPr.

L'analyse intermédiaire n'a pas montré de différence en survie globale entre les deux groupes, le p du test statistique était de 0,173 au-delà de la limite fixée de 0,010 pour conclure à une supériorité.

Conformément au protocole, l'analyse intermédiaire n'ayant pas démontré de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, l'analyse finale a été conduite après la survenue de 148 décès (maturité des données de SG de 60,4%).

L'analyse finale de la SG a été conduite à la date du gel de bases du 20 mars 2020. A cette date, après un suivi médian de 21,9 mois dans le groupe olaparib et de 21,0 mois dans le groupe comparateur (patients censurés uniquement), la médiane de SG a été de 19,09 mois dans le groupe olaparib versus 14,69 mois (dans le groupe comparateur, soit une amélioration absolue de +4,40 mois en faveur de l'olaparib (HR=0,69 ; IC95% [0,50 ; 0,97] ; p=0,0175 <0,047).

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale finale (population ITT, cohorte A, date de gel de bases du 20 mars 2020)



Les résultats sur les critères secondaires exploratoires (délai avant les premières complications squelettiques, délai entre la randomisation et la prise d'opiacés) sont cités en annexe uniquement à titre descriptif.

Au regard des résultats des analyses en sous-groupes exploratoires selon le type de mutation, la population de l'AMM retenue par l'EMA correspond au sous-groupe de patients ayant des mutations des gènes BRCA1 et/ ou 2 uniquement soit 160 des 245 patients inclus dans la cohorte A (65%). L'analyse dans ce sous-groupe a suggéré les points suivants :

- une médiane de SSPr de 9,79 mois dans le groupe olaparib versus 2,96 mois dans le groupe comparateur, Le test d'interaction réalisé dans le cadre de cette analyse sur la base de la cohorte A a mis en évidence une interaction statistiquement significative entre l'effet d'olaparib sur la SSP et la présence des mutations BRCA1/2 comparativement aux mutations ATM ($p < 0,0001$). Ce test a été réalisé sur les données de SSPr à la date du gel de bases du 20 mars 2020.
- une réponse radiographique objective de 44% dans le groupe olaparib et aucune notée dans le groupe comparateur (analyse effectuée sur les données à la date du gel de bases du 4 juin 2019),
- une médiane de survie globale de 20,11 mois dans le groupe olaparib et de 14,44 mois dans le groupe comparateur (analyse réalisée sur les données à la date du gel de bases du 20 mars 2020)

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été évaluée dans l'étude ouverte PROFOUND dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate Cancer). De ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude PROFOUND

L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) été de 19,9% dans le groupe olaparib et de 8,5% dans le groupe comparateur.

Les EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 52% des patients du groupe olaparib et chez 40% des patients du groupe comparateur. L'anémie a été le seul EI de grades ≥ 3 noté chez $\geq 5\%$ des patients : incidence de 22,7% dans le groupe olaparib et 5,4% dans le groupe comparateur.

Les EI graves ont été notés chez 36,7% des patients du groupe olaparib et chez 30% des patients du groupe comparateur.

Les EIG les plus fréquents étaient : anémie rapportée chez 23 (9,0%) patients traités par l'olaparib et infection des voies urinaires rapportée chez 4 (3,1%) des patients traités par HTNG.

Evénements indésirables d'intérêt particulier

Les événements indésirables ayant un intérêt particulier pour l'olaparib sont le syndrome myélodysplasique (SMD), la leucémie aiguë myéloïde (LAM), la pneumopathie et les nouvelles tumeurs malignes primitives. Les données sur ces événements sont résumées ci-après :

Syndrome myélodysplasique (SMD) et leucémie aiguë myéloïde (LAM)

Du début de l'étude PROfound (premier patient randomisé le 20 avril 2017) jusqu'à la date du gel de base du 20 mars 2020, il n'y a eu aucun événement de SMD/LAM dans les deux groupes de traitement au cours du traitement ou pendant la période de suivi de tolérance de 30 jours.

Un patient (0,4%) dans le groupe olaparib a signalé un EI de LAM survenu après la période de suivi de 30 jours.

Nouvelles tumeurs malignes primaires

Au gel de bases pour l'analyse de la SG (20 mars 2020), une revue de la SOC « Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés » pour les événements survenus pendant le traitement ou pendant et après la période de suivi de tolérance de 30 jours, a montré que 5 patients du groupe olaparib ont eu des événements dans cette catégorie par rapport à 4 patients dans le groupe comparateur.

Pneumopathies

Au gel de bases du 20 mars 2020, des événements de pneumopathie (termes groupés : pneumopathie inflammatoire, pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie radique) ont été signalés chez 5 patients (2,0%) du groupe olaparib et 2 patients (1,5%) du bras contrôle. Ces événements étaient tous survenus avant la date du gel de base pour l'analyse de SSPr (23 octobre 2019).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR le plus récent pour LYNPARZA correspond à la version N°20 incluant des données jusqu'au 4 juin 2019. La synthèse des points de tolérance suivis dans le cadre du PGR est présentée dans ce tableau :

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

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance de l'olaparib proviennent du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PBRE du 30 janvier 2020) soumis à l'EMA et couvrant la période du 16 décembre 2018 au 15 décembre 2019. Au cours de la période, aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été rapporté.

7.3.4 Données issues du RCP

Synthèse du profil de sécurité

« Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant Lynparza en monothérapie (≥ 10 %) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une toux, une dyspnée, une anémie, une neutropénie, une thrombocytopénie et une leucopénie. Les effets indésirables de grades ≥ 3 survenus chez > 2 % des patients étaient une anémie (17 %), une neutropénie (6 %), une fatigue/asthénie (5 %), une leucopénie (3 %), une thrombocytopénie (3 %) et des vomissements (2 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose en monothérapie étaient l'anémie (16,2 %), les vomissements (6,8 %), les nausées (6,2 %), la neutropénie (6,2 %) et la fatigue/asthénie (6,0 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,8 %), la fatigue/asthénie (0,7%), la nausée (0,7 %) et la thrombocytopénie (0,7 %). [...] »

Par ailleurs, le rapport d'évaluation de l'EMA précise que des incertitudes subsistent sur les risques potentiels de développer sous traitement par olaparib une leucémie aigüe myéloïde/un syndrome myélodysplasique, de nouvelles tumeurs malignes primitives et une pneumopathie et qui doivent d'être étroitement surveillés en post-commercialisation. Les données sur l'exposition à long terme restent limitées.

07.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de LYNPARZA (olaparib) dans le traitement cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération repose sur les données d'une étude pivot (étude PROFOUND) de phase III, ouverte, randomisée versus enzalutamide ou acétate d'abiratéron selon le choix de l'investigateur.

La population ITT de l'étude était constituée de 256 patients dans le groupe olaparib et de 131 patients dans le groupe comparateur. Le protocole de l'étude prévoyait un recrutement selon deux cohortes A et B, celles-ci étaient réparties comme suit :

- 245 patients dans la cohorte A (mutations de BRCA1 et/ou 2 ou ATM) ;
- 142 patients dans la cohorte B (autres mutations).

Le critère de jugement principal était la survie sans progression radiologique dans la cohorte A. Le protocole prévoyait qu'en cas de supériorité démontré sur ce critère principal, 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés seraient testés selon la séquence suivante :

- taux de réponse objective au sein de la cohorte A ;
- survie sans progression radiographique au sein des cohortes A+B ;
- délai entre la randomisation et la progression de la douleur (TTPP, time to pain progression) au sein de la cohorte A ;
- survie globale au sein de la cohorte A.

► Efficacité

La médiane de SSPr au sein de la cohorte A (critère de jugement principal) a été de 7,39 mois dans le groupe olaparib versus 3,55 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de +3,84 mois en faveur d'olaparib (HR=0,34 ; IC95% [0,25 ; 0,47] ; p<0,0001).

Résultats sur les quatre critères secondaires hiérarchisés :

- le taux de réponse objective a été 33,3% dans le groupe olaparib versus 2,3% dans le groupe comparateur (OR=20,86 ; IC95% [4,18 ; 379,18] ; p<0,0001).
- la médiane de SSP au sein des cohortes A+B a été de 5,82 mois dans le groupe olaparib versus 3,52 mois dans le groupe comparateur, soit un gain absolu de +2,30 mois en faveur d'olaparib b (HR=0,49 ; IC95% ; [0,38 ; 0,63] ; p<0,0001).
- la médiane du délai entre la randomisation et la progression de la douleur était non atteinte dans le groupe olaparib et a été de 9,92 mois dans le groupe comparateur (HR=0,44 ; IC95% [0,22 ; 0,91] ; p=0,0192).
- la médiane de survie globale a été de 19,09 mois dans le groupe olaparib versus 14,69 mois (dans le groupe comparateur, soit une amélioration absolue de +4,40 mois en faveur de l'olaparib (HR=0,69 ; IC95% [0,50 ; 0,97]).

L'EMA a accordé l'AMM pour l'olaparib dans un sous-groupe de la cohorte A soit 160 des 245 patients inclus (65%) ayant une mutation BRCA 1/2 avec exclusion du sous-groupe avec mutation ATM. Cette approche a été fondée sur les données d'une analyse exploratoire réalisée selon le type de mutation. L'analyse dans ce sous-groupe a suggéré les points suivants :

- une médiane de SSPr de 9,79 mois dans le groupe olaparib versus 2,96 mois dans le groupe comparateur,
Le test d'interaction réalisé dans le cadre de cette analyse sur la base de la cohorte A a mis en évidence une interaction statistiquement significative entre l'effet d'olaparib sur la SSP et la présence des mutations BRCA1/2 comparativement aux mutations ATM (p<0,0001). Ce test a été réalisé sur les données de SSPr à la date du gel de bases du 22 mars 2020.
- une réponse radiographique objective de 44% dans le groupe olaparib et aucune notée dans le groupe comparateur (analyse effectuée sur les données à la date du gel de bases du 4 juin 2019),
- une médiane de survie globale de 20,11 mois dans le groupe olaparib et de 14,44 mois dans le groupe comparateur (analyse réalisée sur les données à la date du gel de bases du 20 mars 2020)

Dans l'étude PROFOUND, l'évaluation de la qualité de vie a été réalisée sans contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ce qui est regrettable dans cette situation clinique. Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats exploratoires.

► Tolérance

Les EI de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 52% des patients du groupe olaparib et chez 40% dans le groupe comparateur. L'anémie a été le seul événement indésirable de grades ≥ 3 noté chez $\geq 5\%$ des patients : incidence de 22,7% dans le groupe olaparib et 5,4% dans le groupe comparateur.

► Discussion

Au total, l'AMM de LYNPARZA (olaparib) est fondée sur des données d'une analyse d'un sous-groupe (mutation BRCA 1/2 avec exclusion du sous-groupe avec mutation ATM) issu d'une cohorte de l'étude PROFOUND. Cette analyse a suggéré une médiane de SSPr de 9,79 mois dans le groupe olaparib versus 2,96 mois dans le groupe comparateur et une médiane de survie globale de 20,11 mois dans le groupe olaparib versus 14,44 mois dans le groupe comparateur.

L'apport de l'olaparib (LYNPARZA) par rapport à l'enzalutamide ou à l'acétate d'abiratéronne dans le périmètre des trois mutations BRCA 1, BRCA 2 et ATM a été de +3,84 mois en médiane de survie sans progression radiologique (7,39 mois versus 3,55 mois) et de +4,40 mois en survie globale (19,09 mois versus 14,69 mois).

La cohorte A de l'étude PROFOUND a inclus environ un tiers des patients prétraités par docétaxel seul (environ la moitié par taxanes). Faute de donnée, on ne connaît pas l'apport de l'olaparib vis-à-vis du docétaxel à cette ligne de traitement chez les patients éligibles à cette chimiothérapie. Par ailleurs, le bras comparateur choisi soulève un questionnement quant à ses performances puisque on note un effet proche du placebo avec un taux de réponse globale de 2,3% dans la cohorte A et de 0% dans l'analyse exploratoire ayant concernée la population de l'AMM.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites citées ci-dessus, l'impact de LYNPARZA (olaparib) sur la morbi-mortalité est difficilement quantifiable dans la population de l'AMM. L'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré.

En conséquence, LYNPARZA (olaparib) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert.

07.5 Programme d'études

Le laboratoire mentionne dans son dossier une étude à venir dans le cancer de la prostate :

PROpel (NCT03732820) : étude de phase III évaluant l'efficacité et la tolérance d'*olaparib* par rapport au placebo lorsqu'il est administré en plus de l'*abiratérone* à des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (mCRPC) qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure ou de nouveaux agents hormonaux (NHA) au stade mCRPC.

Promoteur : AstraZeneca

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03732820>

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)², 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 Nadir¹¹ 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 castration médicamenteuse ou chirurgicale.

Selon les recommandations françaises du CCAFU¹², la stratégie thérapeutique repose sur les hormonothérapies de nouvelle génération « HTNG » (acétate d'*abiratérone* et *enzalutamide*) ou sur une chimiothérapie par taxane (*docétaxel* ou *cabazitaxel*). Le *cabazitaxel*, en association à la prednisone ou la prednisolone, est indiqué chez les patients précédemment traités par *docétaxel*.

Ainsi, la prise en charge du CPRCm en France consiste en une alternance entre les deux options thérapeutiques, à savoir HTNG et chimiothérapies. Il n'existe pas de consensus sur la séquence thérapeutique optimale. 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. Pour les patients ayant progressé sous une HTNG, les options thérapeutiques restent identiques à celles du CPRCm en général.

L'utilisation du cabazitaxel peut avoir un intérêt thérapeutique par rapport à une HTNG dans une sous-population des patients ayant eu une progression rapide (<12 mois) sous une HTNG et ayant précédemment reçu du docétaxel¹³.

¹¹ Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement.

¹² Rozet F, et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU — Actualisation 2018—2020 : cancer de la prostate. Progrès en urologie 2018;28(12S):S79-S130

¹³ Swami U, Sinnott JA, Maughan BL, et al. Overall survival (OS) with docetaxel (D) vs novel hormonal therapy (NHT) with abiraterone (A) or enzalutamide (E) after a prior NHT in patients (Pts) with metastatic prostate cancer (mPC): Results from a real-world dataset. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(15 suppl): 5537-5537

Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique :

LYNPARZA (olaparib) est un traitement de 3^{ème} ligne du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et ayant progressé après un traitement hormonal par enzalutamide ou acétate d'abiratéron. Faute de donnée disponible, sa place vis-à-vis du docétaxel ou du cabazitaxel n'est pas connue.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ce stade de la maladie.
- ▶ LYNPARZA (olaparib) est un traitement de 3^{ème} ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du cancer la prostate au stade avancé,
 - de la faible incidence du cancer de la prostate avec mutation BRCA 1/2 , estimée à moins de 900 nouveaux cas par an pour cette indication,
 - du besoin médical partiellement couvert dans cette maladie,
 - de l'impossibilité de quantifier l'impact dans la population de l'AMM compte tenu des limites identifiées, de l'absence de démonstration d'un impact en termes de qualité de vie,
- LYNPARZA (olaparib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération » et à la posologie de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100%**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte d'une part :

- la démonstration d'une supériorité de l'olaparib (LYNPARZA) par rapport à l'enzalutamide ou à l'acétate d'abiratéron dans la cohorte A incluant trois mutations (BRCA 1, BRCA 2 et ATM) de l'étude de phase III ouverte PROFOUND avec un gain de +3,84 mois en médiane de survie sans progression radiologique (7,39 mois versus 3,55 mois) et de +4,40 mois en survie globale (19,09 mois versus 14,69 mois),

et d'autre part :

- l'absence de données comparatives versus la chimiothérapie par docétaxel pour les patients éligibles à ce traitement,

- le surcroît de toxicité sous olaparib par rapport au groupe comparateur notamment en termes de fréquence des événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés chez 52% des patients du groupe olaparib et chez 40% dans le groupe comparateur),
- l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,

la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à une hormonothérapie par acétate d'abiratéronne ou enzalutamide, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération.

09.3 Population cible

Selon les données de Santé Publique France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 50 430 nouveaux cas/an en France en 2015¹⁴.

- Selon les données issues de la littérature et notamment une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate¹⁵, le pourcentage des différents stades au diagnostic est estimé à :
- 85% pour les stades localisés soit 42 866 patients,
- 3% pour les stades localement avancés soit 1 513 patients,
- 10% pour les stades métastatiques d'emblée soit 5 043 patients^{Erreur ! Signet non défini.,Erreur ! Signet non défini.}

Parmi les cancers de la prostate diagnostiqués à un stade localisé, environ 20% (8 573) des patients vont évoluer vers le stade métastatique. Parmi les cancers de la prostate diagnostiqués à un stade localement avancé, environ 40% (605) des patients vont évoluer vers le stade métastatique¹⁶. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique peut être estimé à 14 221 patients.

Parmi ces patients, 96% (13 652) vont recevoir une hormonothérapie dont 48% (6 553) patients vont développer un CPRCm.

Compte tenu de l'évolution dynamique de la prise en charge du cancer de la prostate, au regard notamment de la place des HTNG dans la stratégie thérapeutique et de leur avancée à des stades plus précoces, il n'est pas possible d'estimer la proportion de patients CPRCm traités par une HTNG toutes lignes confondues. Il peut être supposé que la presque totalité des patients CPRCm recevra une HTNG à un moment dans son parcours et deviendra ainsi éligible au traitement par LYNPARZA. La proportion de patients présentant une mutation des gènes *BRCA1* et/ou 2 est estimée à 13,6%¹⁷ soit 891 patients atteints d'un CPRCm, avec mutation des gènes *BRCA1* et/ou 2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une HTNG.

En considérant que la totalité des patients reçoive à un moment donné une HTNG au cours de sa prise en charge, **la population cible de LYNPARZA dans cette indication est estimée à un maximum 891 patients par an.**

¹⁴ Santé Publique France. Le cancer en France métropolitaine : projections d'incidence et de mortalité par cancer en 2017. Information disponible en ligne (mise à jour le 20 mai 2019). Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/le-cancer-en-france-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017>

¹⁵ Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009

¹⁶ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14 : 493-499.

¹⁷ Shona H. Lang et al. A systematic review of the prevalence of DNA damage response gene mutations in prostate cancer. International Journal Of Oncology 55: 597-616, 2019.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 4 septembre 2020 Date d'examen et d'adoption : 24 mars 2021 Date d'audition du laboratoire : 5 mai 2021
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette (Alu/Alu) – boîte de 112 comprimés (2x56) (emballage multiple) (CIP : 34009 301 441 9 0) <u>LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé</u> plaquette (Alu/Alu) – boîte de 112 comprimés (2x56) (emballage multiple) (CIP : 34009 301 442 1 3)
Demandeur	ASTRAZENECA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 8 mai 2018 Extension d'indication (cancer de la prostate) : 3 novembre 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste 1 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)
Code ATC	L01XX46

► Autres critères de jugement secondaires exploratoires sur la cohorte A

Délai avant les premières complications squelettiques défini comme le temps entre la randomisation et la première radiothérapie indiquée pour prévenir ou soulager les symptômes squelettiques, l'apparition de nouvelles fractures osseuses pathologiques symptomatiques, la survenue d'une compression de la moelle épinière ou l'intervention chirurgicale orthopédique pour les métastases osseuses.

Au gel de bases du 4 juin 2019, dans la cohorte A, la proportion de patients ayant eu une première complication squelettique était plus faible dans le groupe olaparib par rapport au groupe comparateur : 25 patients (15,4%) versus 19 patients (22,9%), respectivement. Les médianes du délai avant-première complication squelettique n'étaient pas atteintes dans les 2 groupes.

Délai entre la randomisation et la prise d'opiacés pour la douleur liée au cancer chez les patients qui n'avaient reçu aucun traitement par opiacé à l'inclusion.

Au gel de bases du 4 juin 2019, dans la cohorte A, 37,2% des patients dans le groupe olaparib et 50% des patients dans le groupe comparateur avaient pris des opiacés. Le délai médian entre la randomisation et la prise d'opiacés était plus long dans le groupe olaparib que dans le groupe comparateur : 17,97 mois versus 7,52 mois, respectivement