

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

olaparib

LYNPARZA 100 mg et 150 mg,

comprimé pelliculé

Nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 5 avril 2023

- Cancer de la prostate
- Adultes
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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 (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Place dans la stratégie diagnostique	Dans l'indication susmentionnée, olaparib (LYNPARZA) est une option de traitement indiqué 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 (CPRCm) pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III PROpel de l'association olaparib + abiratéronne par rapport au placebo+ abiratéronne, en termes de survie sans progression radiologique (avec soit une estimation ponctuelle d'une différence absolue de médiane de SSPr de 8,2 mois ; HR=0,66 ; IC95% [0,54 ; 0,81], p<0,0001) ; <p>et ce malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III PROpel de l'association olaparib + abiratéronne par rapport au placebo+ abiratéronne sur la survie globale, - un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grades > 3 avec 52,8% dans le groupe olaparib versus 40,4% dans le groupe placebo,

- le risque de syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM), identifié comme risque important potentiels dans le plan de gestion des risques (PGR) et dans un contexte de traitement à un stade avancé de la maladie,
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire),

la Commission considère que LYNPARZA (olaparib) en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus l'acétate d'abiratérone en association à la prednisone ou à la prednisolone dans 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.

Population cible	La population cible est estimée à environ 3700 patients par an.
Recommandations particulières Demande de données complémentaires	Sans objet.

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	9
3.1 Données disponibles	9
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
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	19
5.5 Population cible	19
5.6 Autres Recommandations de la Commission	20

1. Contexte

Nature de la demande	Inscription
Demandeur	AstraZeneca
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
DCI (ATC) Présentations concernées*	olaparib (L01XK01) LYNPARZA 100 mg, comprimé pelliculé – plaquette (Alu/Alu) – B/112 comprimés (2x56) (emballage multiple) (CIP : 34009 301 441 9 0) LYNPARZA 150 mg, comprimé pelliculé – plaquette (Alu/Alu) – B/112 comprimés (2x56) (emballage multiple) (CIP : 34009 301 442 1 3)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 (cancer de la prostate) :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) Statut particulier Accès précoce post-AMM 30/03/2023
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	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : Date d'examen : 22 mars 2023. Date d'adoption : 5 avril 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

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.

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.

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'abiratérone (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

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>

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, Oestreicher 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'abiratérone (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

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 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. La prise en charge des patients CPRCm ayant une altération des gènes HRR, était auparavant similaire à celle des patients sans altérations de ces gènes.

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.

¹⁴ Annala M, Vandekerkhove 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 Demichelis F. The Genomics of Prostate Cancer: emerging understanding with technologic advances. *Mod Pathol*. 2018 Jan;31(S1):S1-11.

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'abiratérone) JANSSEN-CILAG	« 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}

Il est à noter qu'aucune comparaison entre l'association LYNPARZA (olaparib) + acétate d'abiratérone et niraparib/Acétate d'abiratérone ne peut être attendue du fait d'un développement concomitant.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment 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'inscription 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 résonance 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 :

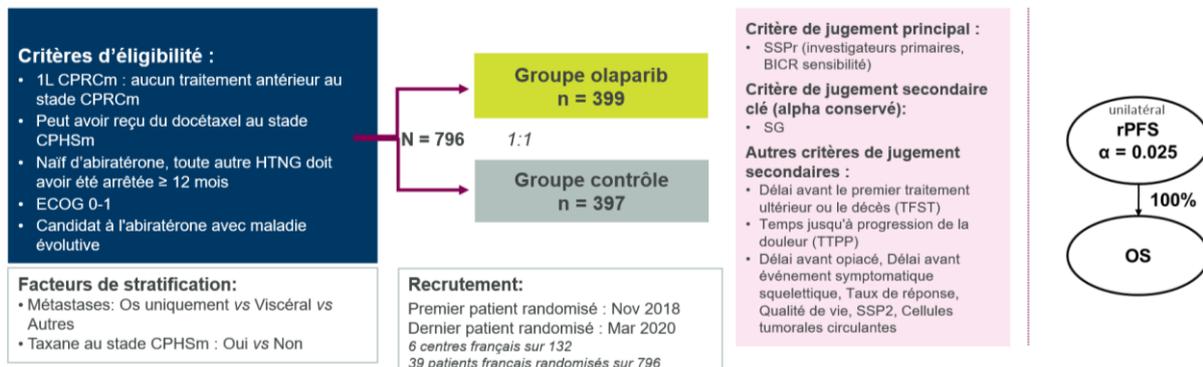
- olaparib 300 mg deux fois par jour + abiratérone 1000 mg par jour + prednisone ou de la prednisolone 5 mg deux fois par jour, voie orale (posologies de l'AMM)
- ou placebo deux fois par fois + abiratérone 1000 mg par jour + prednisone ou de la prednisolone 5 mg deux fois par jour, voie orale (posologies 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 pas 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 et 453 événements de progression objective de la maladie évaluée par l'investigateur ou décès 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 décès (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 + abiratérone et 397 le groupe placebo + abiratérone.

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 ($0 < \text{score de douleur} < 4$)
- 11,2% des patients avaient une douleur modérée ($4 < \text{score de douleur} < 6$)
- 7,5% des patients avaient une douleur sévère (score de douleur ≥ 6)

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

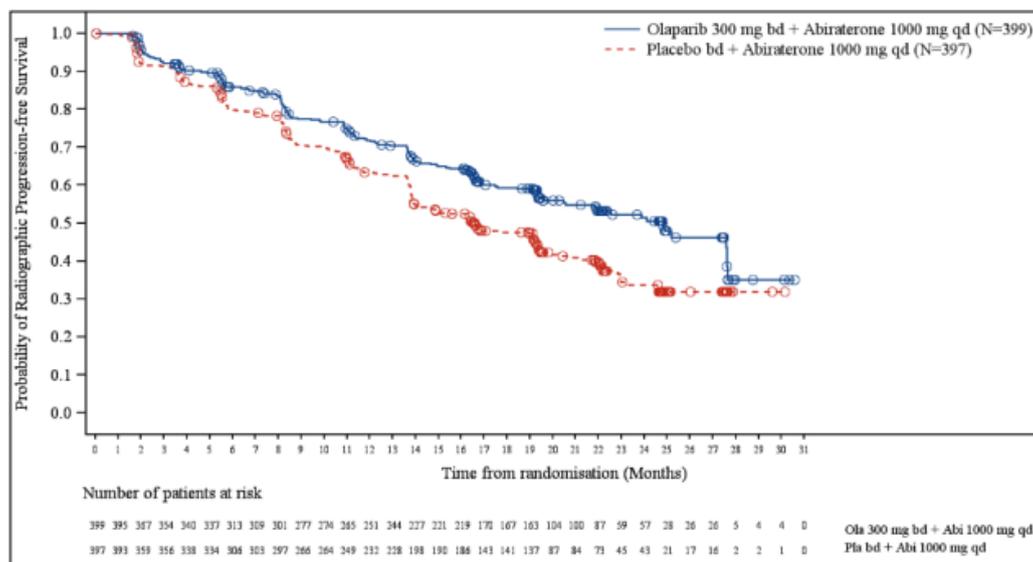
Dans la population ITT, selon l'analyse intermédiaire du 30 juillet 2021 et après un suivi médian d'environ 16,5 mois, le traitement par l'association olaparib + abiratérone (14,0 mois dans le groupe placebo+ abiratérone) :

- a démontré sa supériorité par rapport à l'abiratérone 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 + abiratérone versus 226/397 (56,9 %) patients dans le groupe placebo + abiratérone, (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 + abiratérone et de 16,6 mois (IC95% [13,93 ; 19,22]) dans le groupe placebo + abiratérone, 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 ont suggéré un $HR_{HRRm} = 0,44$; IC 95% : [0,26 ; 0,74] et un $HR_{non-HRRm} = 0,81$; 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 + abiratérone en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) : 107/399 (26,8 %) patients sont décédés dans le groupe olaparib + abiratérone versus 121/397 (30,5 %) patients dans le groupe placebo + abiratérone, 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 + abiratérone (14,16 mois (0,03 – 36,76) dans le groupe placebo + abiratérone) :

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

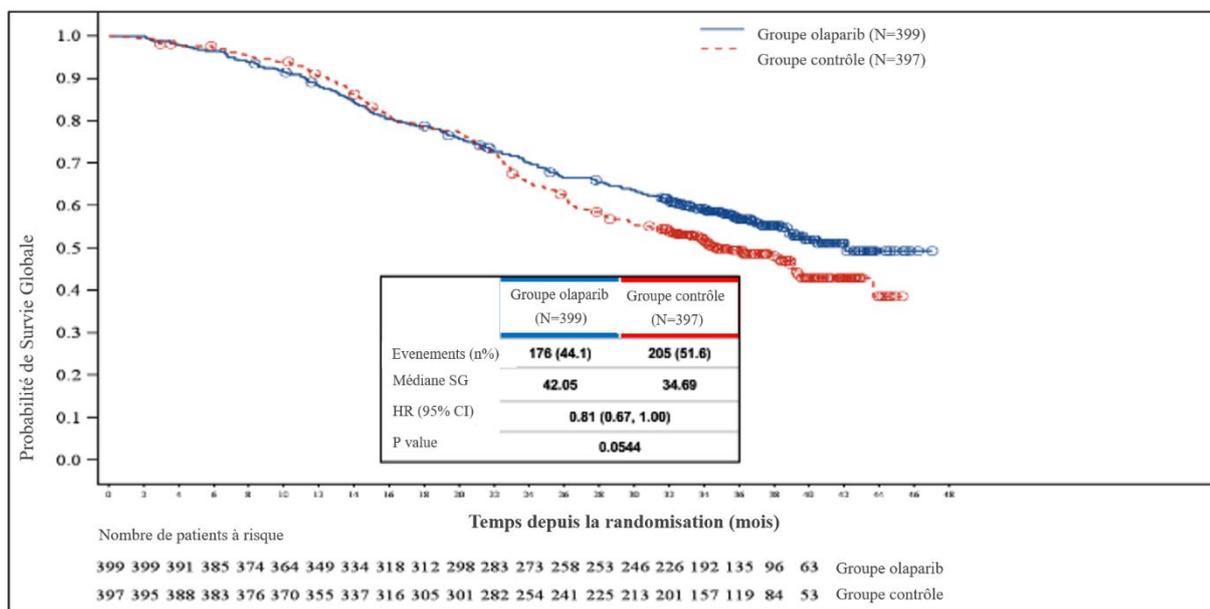
Il est à noter que les résultats de cette seconde analyse intermédiaire (en date du 14 mars 2022) sur la survie sans progression radiologique (SSPr) évaluée par l'investigateur était cohérents avec les résultats de la première analyse intermédiaire (30 juillet 2022). Par ailleurs, les résultats des analyses 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 un 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 + abiratérone (32,07 mois dans le groupe placebo + abiratérone) :

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

La médiane de SG a été de 42,1 mois dans le groupe olaparib + abiratérone et de 34,7 mois le groupe placebo + abiratérone, 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 + abiratérone et n=396 dans le groupe placebo + abiratérone 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 + abiratérone ; 476,5 jours (min- max : 12–1154) et 477 jours (min- max : 12–1154) dans le groupe placebo + abiratérone.

- Au total, 97,7% des patients du groupe olaparib + abiratérone et 95,5% des patients du groupe placebo + abiratérone 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 + abiratérone par rapport au groupe placebo + abiratérone 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 + abiratérone et 40,4% des patients du groupe placebo + abiratérone (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 + abiratérone (N=398)	Groupe Placebo + abiratérone (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 + abiratérone et 29,5% des patients du groupe placebo + abiratérone.
- Les EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement par olaparib et placebo ont concerné respectivement 16,3% des patients du groupe olaparib + abiratérone et 10,4% des patients du groupe placebo + abiratérone. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement par l'olaparib étaient l'anémie (4,3 %), la 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 embryo-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

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'abiratérone :

- a démontré sa supériorité par rapport à l'abiratérone 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 + abiratérone versus 226/397 (56,9 %) patients dans le groupe placebo + abiratérone, (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 + abiratérone. La médiane de SSPr a été de 24,8 mois (IC95% [20,47 ; 27,63]) dans le groupe olaparib + abiratérone et de 16,6 mois (IC95% [13,93 ; 19,22]) dans le groupe placebo + abiratérone, soit une estimation ponctuelle d'une différence absolue de médiane de SSPr 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 + abiratérone en termes de survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé ; SG) : 176/399 (44,1 %) patients sont décédés dans le groupe olaparib + abiratérone versus 205/397 (51,6 %) patients dans le groupe placebo + abiratérone, HR=0,86 ; IC 95% [0,67 - 1,0] avec $p = 0,0544$ supérieur au seuil prédéfini de 0,0377.

La médiane de SG a été de 42,1 mois dans le groupe olaparib + abiratérone et de 34,7 mois dans le groupe placebo + abiratérone, 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 non définie. 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+ abiratérone 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'abiratérone (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 + abiratérone par rapport au docétaxel ou par rapport à l'association niraparib + abiratérone 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'abiratérone et niraparib/acétate d'abiratérone.

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 + abiratérone (notamment des EI de grades ≥ 3 rapportés chez 52,8 % des patients du groupe olaparib et 40,4 % des patients du groupe placebo + abiratérone, et 16,3 % des patients du groupe olaparib et 10,4 % des patients du groupe placebo + abiratérone 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 + abiratérone versus aucun dans le groupe placebo + abiratérone.

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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place de LYNPARZA (olaparib) dans la stratégie thérapeutique

La commission considère que LYNPARZA (olaparib) est une option de traitement 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

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

chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. Chez les patients atteints d'un CPRCm, niraparib + abiratérone est également une option de traitement pour les patients éligibles. En l'absence de données comparatives entre ces deux médicaments la place de l'association LYNPARZA (olaparib) + abiratérone par rapport à niraparib + abiratérone ne peut être précisée dans le sous-groupe muté BRCA1/2.

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2

5.3 Service Médical Rendu

- Gravité de la maladie : le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité LYNPARZA (olaparib) est un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du LYNPARZA (olaparib) est important.
- Existence d'alternative : il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents).
- La spécialité LYNPARZA (olaparib) est un traitement de 2ème ligne c'est-à-dire après résistance à une castration (la suppression androgénique étant le traitement de 1ère ligne).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical insuffisamment couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire établi par LYNPARZA (olaparib) en association avec l'abiratérone seulement en comparaison à l'abiratérone seule sur la morbidité en termes de survie sans progression radiologique ;
 - l'absence d'impact démontré sur la mortalité ;
 - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
 - 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).

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par LYNPARZA (olaparib) en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

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'extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III PROpel de l'association olaparib + abiratérone par rapport au placebo + abiratérone, en termes de survie sans progression radiologique (avec soit une estimation ponctuelle d'une différence absolue de médiane de SSPr de 8,2 mois avec un HR=0,66 ; IC95% [0,54 ; 0,81], p<0,0001) ;

et ce malgré :

- l'absence de la démonstration de supériorité de l'association olaparib + abiratérone par rapport au placebo + abiratérone sur la survie globale,
- un surcroît de toxicité ayant porté notamment sur les événements indésirables de grades ≥ 3 avec 52,8% dans le groupe olaparib et 40,4% dans le groupe placebo,
- le risque de syndrome myélodysplasique (SMD) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM), identifié comme risque important potentiel dans le plan de gestion des risques (PGR) et dans un contexte de traitement à un stade avancé de la maladie,
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire),

La Commission considère que LYNPARZA (olaparib) en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) versus l'abiratérone en association à la prednisone ou à la prednisolone dans 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.

5.5 Population cible

La population cible de LYNPARZA (olaparib) dans cette nouvelle indication correspond aux patients adultes atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

Selon les données de Santé Publique France, l'incidence du cancer de la prostate était estimée à 50 430 nouveaux cas/an en France en 2015⁸. Les données de prévalence ne sont pas disponibles.

Selon une étude réalisée pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS)²⁴ sur un échantillon de 2181 personnes ayant un cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

²⁴ Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009. 2009; Disponible sur: <https://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf>

- 85% pour les stades localisés soit 42 866 patients (T1 ou T2),
- 3% pour les stades localement avancés soit 1 513 patients,
- 10% pour les stades métastatiques d'emblée soit 5 043 patients.

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 métastatique^{25 26}.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique peut être ainsi estimé à 14 221 patients.

Parmi ces patients, 96% (13 652) recevront un traitement par suppression androgénique et 48% (6 553) de ces patients développeront un CPRCm²⁵.

Parmi les patients présentant un CPRCm, 77% recevront un traitement systémique²⁷, soit 5 046 patients.

Des données issues d'une étude européenne estiment qu'environ 26% des patients français reçoivent un traitement par chimiothérapie au stade CPRCm²⁸.

Le nombre de patients CPRCm pour lesquels la chimiothérapie n'est pas indiquée peut ainsi être approximé à environ 74% des patients traités, soit 3 734 patients.

La population cible incidente de LYNPARZA (olaparib) dans cette extension d'indication est estimée à environ 3 700 patients.

5.6 Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

²⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de LYNPARZA (olaparib) en date du 05/05/2021

²⁶ Reconnaître le cancer de la prostate Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cancer-prostate/symptomes-diagnostic>

²⁷ George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. Clin Genitourin Cancer. 2020;18:284-94.

²⁸ Leith A, Kim J, Ribbands A, Clayton E, Yang L, Ghatge SR. Real-World Treatment Patterns in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Across Europe (France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom) and Japan. Adv Ther. 2022;39:2236-55.