

Une nouvelle indication approuvée pour Lynparza® (Olaparib) dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm)

Paris, le 9 février 2023 - Lynparza® (olaparib), commercialisé conjointement par AstraZeneca et MSD, a été approuvé dans l'Union Européenne (UE) le 16 décembre 2022 en association avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) chez qui la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée. Cette nouvelle étape dans le développement de Lynparza® illustre la dynamique de l'alliance AstraZeneca/MSD depuis 8 ans.

LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE RESISTANT A LA CASTRATION (CPRCM) : ENJEUX THERAPEUTIQUES ET BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate, le cancer le plus fréquent chez les hommes

Chez l'homme, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent et représente la 3^{ème} cause de décès par cancer.¹

En France, en 2018, chez les hommes, un cancer sur quatre est un cancer de la prostate, ce qui représente 50 400 nouveaux cas recensés au cours de l'année.¹ Parmi ces cancers, 7,5 % sont métastatiques et 4,9 % sont résistants à la castration.²

Généralement considéré comme un cancer de bon pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 93 %, le cancer de la prostate est tout de même sujet à des formes plus agressives.¹ C'est notamment le cas des formes métastatiques résistantes à la castration (CPRCm).³ Les formes métastatiques sont associées à un taux de mortalité important avec un taux de survie à 5 ans de seulement 30 %.³

Le CPRCm, un enjeu thérapeutique important

Le développement du cancer de la prostate est souvent favorisé par les hormones sexuelles masculines appelées androgènes, dont la testostérone.⁴ Le traitement de première intention repose sur l'utilisation d'une thérapie par déprivation androgénique ou d'une castration chirurgicale, ayant pour but de bloquer l'action des hormones sexuelles et de ralentir la progression tumorale.^{4,5}

Cependant, 10 à 20 % des patients vont développer une résistance à ces traitements dans les 5 ans, dont la quasi-totalité auront des métastases, aboutissant au stade résistant à la castration, dont le pronostic reste sombre.^{3,6}

Un besoin médical pour le traitement des CPRCm

Malgré les progrès réalisés dans le traitement du CPRCm au cours de la dernière décennie grâce à la chimiothérapie à base de taxanes et aux hormonothérapies de nouvelle génération (HTNG), les besoins médicaux dans cette population restent importants.⁶⁻⁹ La survie à 5 ans dans le CPRCm est de 30 %, avec une médiane de survie globale d'environ 3 ans démontrée à travers des essais cliniques.^{3,10}

En effet, le CPRCm est une maladie grave d'évolution rapide, associée à un risque de progression rapide et invalidante avec un retentissement sur la vie des patients, lié notamment aux douleurs associées aux événements osseux ou à l'état de fatigue.^{5,6} Des données de vie réelle ont montré qu'à partir du stade CPRCm, seule la moitié des patients est en mesure de recevoir une ligne subséquente, cela se répétant à chaque ligne ultérieure, impactant directement la survie globale des patients. Il subsiste donc un besoin de nouveaux traitements afin d'en retarder la progression, car le plus tôt un traitement systémique est octroyé, meilleur semble le bénéfice observé.^{6-9,11} Le caractère fatal de la pathologie et la difficulté croissante à traiter les progressions justifient ainsi de continuer à améliorer la prise en charge du CPRCm dès la première ligne.

Dr Guillaume Ploussard, chirurgien urologue et cancérologue à la Clinique La Croix du Sud à Toulouse, praticien dans le département d'Uro-Oncologie à l'Institut Universitaire du Cancer-Oncopole et responsable du Comité de Cancérologie de l'AFU a indiqué : « *Le cancer de la prostate est le cancer le plus répandu chez les hommes en Europe et les formes métastatiques résistantes à la castration sont particulièrement de mauvais pronostic. Il existe un besoin médical non satisfait pour ces patients pour qui les options thérapeutiques restent encore limitées à ce jour. L'association de Lynparza® à l'abiratéronne représente donc une avancée attendue dans ce contexte.* »

L'inhibition de PARP en association à une HTNG, une avancée dans le traitement des cancers de la prostate métastatique résistant à la castration

Face aux besoins existants de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques pour les patients atteints d'un CPRCm et l'existence de données précliniques et cliniques démontrant une efficacité de l'association des inhibiteurs de PARP avec une HTNG chez les patients CRPCm indépendamment du statut mutationnel, l'étude PROpel de phase III a été mise en place pour évaluer l'efficacité et la tolérance de *Lynparza®* en association avec l'abiratéronne pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPRCm.¹²

ESSAI PROpel : DES RÉSULTATS POSITIFS ET UNE AMM EUROPÉENNE*

PROpel, étude de phase III, ayant permis l'obtention de l'AMM de *Lynparza®* dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, indépendamment du statut mutationnel

L'autorisation de mise sur le marché de *Lynparza®* dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration obtenue le 16 décembre 2022 est fondée sur les résultats de l'essai de phase III PROpel publiés dans *The New England Journal of Medicine* en juin 2022 et fait suite à la recommandation d'autorisation de *Lynparza®* dans l'UE par le Comité des Médicaments à Usage Humain en novembre 2022 dans ce contexte.^{12,13}

PROpel est une étude de phase III, randomisée, multicentrique et réalisée en double-aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de *Lynparza®* associé à l'abiratéronne et la prednisone ou la prednisolone versus placebo associé à l'abiratéronne et à la prednisone ou la prednisolone comme traitement de 1^{ère} ligne chez des hommes adultes atteints de CPRCm.¹²

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression radiologique (SSPr) évaluée par l'investigateur. Les critères d'évaluation secondaires comprennent, entre autres, la survie globale (SG), le temps jusqu'à la progression secondaire ou le décès, et le temps jusqu'au premier traitement ultérieur.¹²⁻¹⁴

Dans cet essai, *Lynparza®* en association avec l'abiratéronne, a **réduit le risque de progression de la maladie ou de décès de 34 % avec un gain de 8,2 mois** par rapport au placebo associé à l'abiratéronne et la prednisone ou la prednisolone.¹²⁻¹⁴

La SSPr médiane évaluée par l'investigateur était de 24,8 mois avec *Lynparza®* + abiratéronne versus 16,6 mois avec placebo + abiratéronne ([HR] à 0,66 ; [IC] à 95 % 0,54-0,81 ; p < 0,0001).

Par ailleurs, une analyse de la SSPr par une revue indépendante et centralisée en aveugle a montré que *Lynparza®* + abiratéronne avait une SSPr médiane de 27,6 mois contre 16,4 mois pour placebo + abiratéronne, prolongeant la SSPr médiane de près de 11,2 mois ([HR] à 0,61 ; [IC] à 95 % 0,49-0,74).¹²⁻¹⁴

Les données de survie globale (non matures) montrent une tendance en faveur de olaparib + abiratéronne avec une médiane de survie globale non atteinte dans les deux bras ([HR] à 0,86 ; [IC] à 95 % 0,66-1,03) avec 40,1 % de maturité.^{13, 15}

Le profil de sécurité et de tolérance de *Lynparza®* en association avec l'abiratéronne dans cet essai était conforme à celui observé dans les essais cliniques précédents et aux profils connus des médicaments individuels. Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu *Lynparza®* + abiratéronne sont une anémie, une fatigue, une asthénie et des nausées.¹²⁻¹⁴

Dr Friederike Schlürmann, oncologue médicale au CHRU de Brest et au Centre Hospitalier de Cornouaille à Quimper, a indiqué : « *Les derniers résultats de l'étude PROpel sur Lynparza® en association avec l'abiratérone constituent une avancée importante pour les hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. En effet, cette étude a démontré une réduction significative du risque de progression de la maladie ou de décès de 34 %, avec une amélioration de la survie sans progression radiologique de plus de 8 mois chez ces hommes. Lynparza® pourrait donc changer la façon dont les personnes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration sont traitées.* »

L'OLAPARIB (LYNPARZA®) : PREMIER INHIBITEUR DE PARP A DISPOSER D'UNE AMM EUROPEENNE* DEMONTRANT DES BENEFICES CLINIQUEMENT SIGNIFICATIFS EN ASSOCIATION AVEC UN AGENT HORMONAL DANS LE CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE RESISTANT A LA CASTRATION

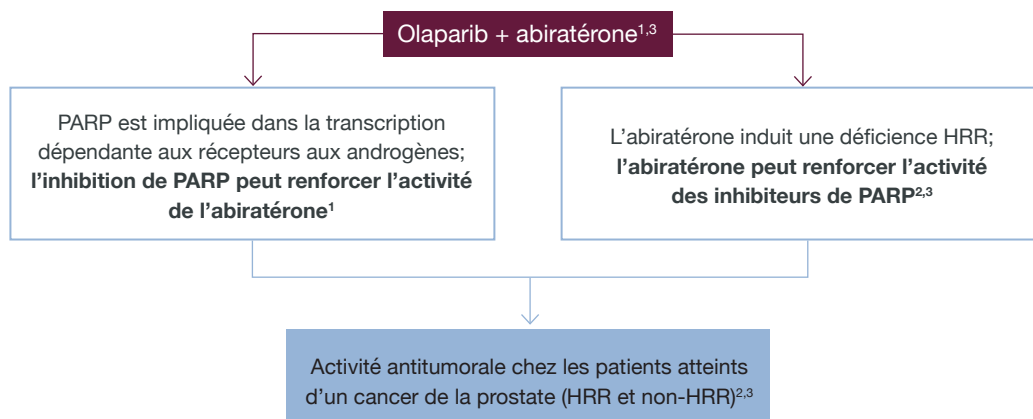
Un mécanisme d'action innovant

Les deux mécanismes d'action permettant une réponse à l'association inhibiteur de PARP et HTNG, repose à la fois sur l'implication de l'enzyme PARP dans la signalisation des récepteurs aux androgènes, et d'autre part dans la régulation des gènes HRR (Homologous Recombination Repair) par les HTNG. Combinés, ces deux mécanismes d'action, aboutissent à une efficacité antitumorale chez tous les patients CPRCm, indépendamment de leur statut mutationnel.¹⁶⁻¹⁸

En effet, dans l'étude PROpel, *Lynparza®* est associé à l'abiratérone, une HTNG qui cible la voie du récepteur des androgènes (RA). La signalisation induite par le récepteur aux androgènes engage un programme transcriptionnel essentiel pour la croissance et la survie des cellules tumorales dans le cancer de la prostate. Les modèles précliniques ont identifié des interactions entre les signalisations PARP et RA qui soutiennent l'observation d'un effet antitumoral combiné de *Lynparza®* et des HTNG comme l'abiratérone dans le cancer de la prostate.^{12,13}

Par ailleurs, il a été rapporté que la protéine PARP1 est nécessaire à l'activité transcriptionnelle des récepteurs androgéniques ; par conséquent, l'inhibition de PARP par *Lynparza®* peut altérer l'expression des gènes cibles des récepteurs androgéniques et renforcer l'activité des HTNG. De plus, l'abiratérone pourrait altérer/inhiber la transcription de certains gènes HRR, qui pourrait induire un phénotype déficient en HRR et augmenter la sensibilité aux inhibiteurs de PARP.¹³

***Lynparza®* est autorisé dans un certain nombre de pays dont la France pour différents types de cancers tels que le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer de l'ovaire et le cancer du pancréas.** Certaines indications de *Lynparza®* ne sont pas encore remboursées à ce jour en France.¹¹ Pour les patients adultes atteints d'un CPRCm chez qui la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée, faisant suite aux résultats de l'étude PROpel, la demande de remboursement est en cours.



¹ Schiewer MJ et al. Cancer Discov 2012; 2:1134-49 – ² Polkinghorn WR et al. Cancer Discov 2013; 3:1245-53 – ³ Asim et al. Nat Commun 2017; 8:374

ASTRAZENECA ET MSD, UNE ALLIANCE PRECIEUSE ET STRATEGIQUE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE METASTATIQUE RESISTANT A LA CASTRATION

Cette avancée majeure dans la lutte contre ce cancer repose sur un partenariat international conclu entre AstraZeneca et MSD en juillet 2017. Une collaboration inédite visant à mutualiser les expertises des deux laboratoires pour co-développer et co-commercialiser l'olaparib, afin de mettre à disposition des patients atteints de cancer de nouvelles options thérapeutiques. En France, les deux partenaires mènent également des actions communes en matière d'information et de sensibilisation en oncologie.

Auriane Cano-Chancel, Vice-Présidente Oncologie, AstraZeneca France :

« AstraZeneca s'est donné comme ambition d'éliminer le cancer comme cause de décès, en passant par le doublement du taux de survie à 5 ans dans 6 types de cancer, dont le cancer de la prostate. Pour y parvenir, nous avons développé 6 modes d'action complémentaires pour attaquer les tumeurs. D'ici 2030, nous nous fixons comme objectif d'aider près de 50 000 patients en France à mieux vivre avec leur cancer, voire à en guérir, avec la mise à disposition de 10 nouveaux traitements. Le cancer de la prostate est une maladie complexe sujette à des formes plus agressives dont le pronostic reste sombre et pour lesquelles il persiste un besoin d'apporter de nouvelles alternatives thérapeutiques réduisant le risque de progression. L'association des mécanismes d'action de Lynparza® et de l'abiratérone permet, grâce à un effet antitumoral combiné, d'intensifier l'activité du standard de traitement actuel en monothérapie et de délivrer une efficacité chez les patients atteints de CPRCm. Grâce à nos partenariats stratégiques comme avec MSD, nous accélérons l'accès des innovations aux patients. Nous mettons notre expérience combinée à leur service en mettant à disposition le meilleur traitement le plus tôt possible retardant ainsi la progression et/ou le décès. »

Boris Danilovic, Directeur de l'Unité thérapeutique Oncologie, MSD France :

« Pour ouvrir de nouvelles voies dans la lutte contre le cancer, MSD capitalise sur son expertise et un plan de développement clinique ambitieux avec plus de 1 700 essais cliniques menés dans le monde. MSD continue à développer de nouvelles options thérapeutiques pour les patients atteints de CPRCm, une maladie complexe dont le besoin médical reste important et non couvert. Cette autorisation de mise sur le marché par la Commission Européenne marque une nouvelle étape et nous sommes impatients de pouvoir faire bénéficier de cette avancée à près de 4 000 patients concernés en France. À travers notre alliance avec AstraZeneca, nous mutualisons nos efforts pour proposer de nouvelles alternatives thérapeutiques qui puissent améliorer la prise en charge des patients atteints de cancers. »

À propos de la collaboration stratégique entre AstraZeneca et MSD dans le domaine de l'oncologie

En juillet 2017, AstraZeneca et Merck & Co., Inc., Kenilworth, New Jersey, États-Unis, connu sous le nom de MSD en dehors des États-Unis et du Canada, ont annoncé une collaboration stratégique mondiale en oncologie pour co-développer et co-commercialiser *Lynparza*[®], le premier inhibiteur de PARP au monde.

À propos d'AstraZeneca en oncologie

AstraZeneca mène une révolution en oncologie avec l'ambition de mettre à disposition des traitements contre tous les types de cancer, fondée sur la science pour comprendre le cancer dans toutes ses complexités afin de découvrir, développer et proposer aux patients des médicaments qui peuvent améliorer leur vie.

Nous mettons l'accent sur certains des cancers les plus difficiles à traiter. C'est grâce à une innovation constante qu'AstraZeneca a bâti l'un des portefeuilles et pipelines les plus diversifiés de l'industrie pharmaceutique, pouvant potentiellement catalyser les changements dans la pratique de la médecine et transformer l'expérience des patients.

AstraZeneca a l'ambition de contribuer à redéfinir le traitement du cancer et à éliminer, un jour, le cancer comme cause de décès.

À propos d'AstraZeneca

AstraZeneca (LSE/STO/NYSE: AZN) est une entreprise biopharmaceutique internationale guidée par la science qui se concentre sur la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments de prescription, principalement dans trois domaines : oncologie ; maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques ; maladies respiratoires et immunologiques. Basé à Cambridge au Royaume-Uni, AstraZeneca est présent dans plus de 100 pays et ses médicaments innovants sont utilisés par des millions de patients à travers le monde. Veuillez consulter astrazeneca.fr et suivre l'entreprise sur Twitter @AstraZenecaFR.

A propos de MSD en oncologie

Notre objectif est de transformer les découvertes scientifiques en traitements innovants afin d'aider les patients atteints de cancer partout dans le monde. Ainsi, les chercheurs de MSD s'engagent à explorer le potentiel de l'immuno-oncologie dans plus de 30 cancers grâce à l'un des plus vastes programmes de développement du secteur. Leurs travaux, combinés à l'excellence de la recherche clinique française, ont permis à plus de 4 000 patients en France de participer à nos essais cliniques et d'accéder ainsi plus rapidement aux innovations thérapeutiques telles que l'immunothérapie. Nous continuons également à renforcer notre portefeuille par des acquisitions stratégiques et nous donnons la priorité au développement de plusieurs molécules susceptibles d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer.

A propos de MSD

Chez MSD France, filiale française du laboratoire pharmaceutique Merck & Co., Inc., Rahway, New Jersey, un objectif nous rassemble : utiliser le pouvoir de la science pour sauver et améliorer des vies. Depuis plus de 130 ans, MSD développe d'importants traitements et vaccins porteurs d'espoir pour toute la société. Nous aspirons ainsi à être le premier laboratoire biopharmaceutique au monde fondé sur la recherche, en particulier dans les domaines de l'oncologie, des vaccins et de l'infectiologie. Aujourd'hui, nous sommes à la pointe de la recherche pour mettre à disposition des professionnels de santé et des patients des solutions de santé innovantes et pour faire progresser la prévention et le traitement des maladies. Nous favorisons une culture de la diversité et de l'inclusion et agissons chaque jour de manière responsable pour offrir un avenir sûr, durable et sain pour tous. Pour plus d'informations, visitez le site www.msd-france.com et suivez-vous sur [Twitter](#), [LinkedIn](#) et [YouTube](#).

CONTACTS PRESSE

Red Havas Health Paris

Eva Paquiry : eva.paquiry@redhavas.com - 06 79 19 25 82

Valérie Huet : valerie.huet@redhavas.com - 06 79 19 26 06

AstraZeneca

Hélène Bléher : *Responsable communication oncologie*, helene.bleher@astrazeneca.com - 07 61 87 57 15

MSD

Audrey Raverdy : *Responsable communication externe, BU oncologie*, audrey.raverdy@msd.com

RÉFÉRENCES

1. Institut National du Cancer (INCa). *Panorama des cancers en France*. Edition 2022.
2. Thurin N. *et al.* Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101833.
3. Chowdhury S, *et al.* Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry. *Target Oncol.* 2020;15(3):301-315.
4. Cancer.Net. Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Disponible sur : www.cancer.net/research-and-advocacy/asco-care-and-treatment-recommendations-patients/treatment-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer (consulté en 01/2023).
5. Avis de la Commission de la Transparence du 5 mai 2021 : Olaparib nouvelle indication dans le cancer de la prostate.
6. Kirby M, *et al.* Characterising the Castration-Resistant Prostate Cancer Population: Systematic Review. *Int J of Clin Pract.* 2021;65(11):1180-1192.
7. UroToday. What is Changing in Advanced Prostate Cancer? Disponible sur : <https://www.urotoday.com/journal/everyday-urology-oncology-insights/articles/122176-what-is-changing-in-advanced-prostate-cancer.html> (consulté en 01/2023).
8. Liu J, *et al.* Second-Line Hormonal Therapy for the Management of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: a Real-World Data Study Using a Claims Database. *Sci Rep.* 2020;10(1):4240
9. UroToday. Beyond First-line Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. Disponible sur : <https://www.urotoday.com/library-resources/mcrpc-treatment/114592-beyond-first-line-treatment-of-metastatic-castrate-resistant-prostate-cancer.html> (consulté en 01/2023).
10. Ploussard G. *et al.* Cancer de la prostate résistant à la castration. *Progrès en urologie.* 2019;29,S10-S14.
11. Résumé des Caractéristiques du Produit, Lynparza®.
12. Clarke N, *et al.* Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM.* 2022;1(7)
13. Lynparza in combination with abiraterone approved in the EU as 1st-line treatment for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. 2022. Disponible sur : <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/lynpazra-approved-in-eu-for-prostate-cancer.html> (consulté en 01/2023).
14. ClinicalTrials.gov. Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-Line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820> (consulté en 01/2023).
15. Saad F, *et al.* Presented at ESMO Annual Congress 2022. September 9–13. Paris, France. Abstract #13570
16. Polkinghorn W. *et al.* Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov.* 2013;3(11):1245-1253.
17. Schiewer M. *et al.* Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer Discov.* 2012;2(12):1134-1149.
18. Asim M. *et al.* Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;8(1):374.