

Décision n°2024.0113/DC/SEM du 25 avril 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité **AKEEGA (niraparib - acétate d'abiratéron)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 25 avril 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2023.0088 du 9 mars 2023 ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité **AKEEGA (niraparib - acétate d'abiratéron)** le 19 avril 2023 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire JANSSEN CILAG reçue le 8 décembre 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 18 décembre 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 18 décembre 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 2 janvier 2024 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 10 avril 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce concerne la spécialité **AKEEGA (niraparib - acétate d'abiratéron)** du laboratoire JANSSEN CILAG dans l'indication « en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques). »

Au regard des nouvelles données disponibles, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- Il existe désormais un traitement approprié puisque l'environnement médical a changé en intégrant dans l'arsenal thérapeutique LYNPARZA (olaparib) en association libre à l'acétate d'abiratéron, indiqué au même stade de la stratégie thérapeutique. L'alternative thérapeutique regroupant une déprivation androgénique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération et à l'olaparib (LYNPARZA), un inhibiteur de PARP, est disponible et pris en charge par la solidarité nationale dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce post-AMM à la date de l'évaluation. LYNPARZA (olaparib), a la particularité, par rapport au traitement AKEEGA (niraparib – acétate d'abiratéron), de pouvoir être utilisé sous la forme d'une association libre permettant de moduler la posologie de chacun des deux médicaments associés en cas d'effets indésirables liés à un des composants, sans modifier la posologie de l'autre composant.
- La mise en œuvre du traitement peut désormais être différée au regard de l'existence d'un traitement approprié.
- Ce médicament n'est plus présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) dans la mesure où le bénéfice de AKEEGA (niraparib- acétate d'abiratéron) avait été établi par rapport à un

comparateur qui est devenu désormais obsolète - l'acétate d'abiratéronne – au regard de l'intégration d'une nouvelle alternative au même stade de la stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, contrairement à LYNPARZA (olaparib), AKEEGA (niraparib - acétate d'abiratéronne) est une association fixe qui ne permet pas de moduler la posologie de chacun des deux médicaments associés en cas d'effets indésirables liés à un des composants, sans modifier la posologie de l'autre composant.

La CT note également le faible nombre de demande de traitement pour l'autorisation d'accès précoce d'AKEEGA depuis sa mise à disposition et jusqu'au 8 novembre 2023, à mettre en regard du nombre potentiel de patients relevant de cette indication (population cible incidente estimée à 1306 patients par an dans l'avis de la CT 25 octobre 2023).

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Par conséquent, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont plus remplis.

Par suite, en application du IV de l'article R. 5121-69-4 du même code, la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

Article 2

La présente décision entre en vigueur le 2 mai 2024. A cette date, l'autorisation d'accès précoce délivrée par décision n°2023.0088 du 9 mars 2023 prend fin.

La continuité des traitements initiés est assurée dans les conditions visées à l'article L. 162-16-5-4 du code de la sécurité sociale.

Article 3

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 25 avril 2024.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****niraparib/acétate d'abiratéron****AKEEGA 50 mg/ 500 mg, 100
mg/500****comprimé pelliculé****Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce****Adopté par la Commission de la transparence le 10 avril 2024**

- Cancer de la prostate
- Adulte
- Hôpital

Synthèse

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

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données d'utilisation (notamment PUT-RD)	5
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
5.1	Maladie grave, rare ou invalidante	6
5.2	Absence de traitement approprié	6
5.3	Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	6
5.4	Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	7
6.	Annexes	7

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI Présentations concernées*	niraparib/acétate d'abiratéron (L01XK) AKEEGA 50 mg/500 mg, comprimé pelliculé – plaquettes PVDC polyéthylène PVC aluminium de 56 comprimés (CIP : 34009 302 712 2 3) AKEEGA 100 mg/500 mg, comprimé pelliculé – plaquettes PVDC polyéthylène PVC aluminium de 56 comprimés (CIP : 34009 302 712 4 7)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce pré-AMM octroyée par le collège de la HAS le 09/03/2023 dans l'indication : « en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) » en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique ¹ En date du 25 octobre 2023, la CT a rendu un avis favorable ² au remboursement dans une indication dans un périmètre similaire à l'AP, et lui a octroyé un SMR important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'acétate d'abiratéron seule, 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) avec des mutations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques) et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.
AMM	– Date initiale (procédure d'octroi) : 19/04/2023 – Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions de prescription et de délivrance	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 Autorisation d'accès précoce pré-AMM octroyée 09/03/2023 dans l'indication de l'AMM susmentionnée. Le statut de l'accès précoce (AP) a été modifié en AP post-AMM en date du 19 juin 2023 sans modification du périmètre de l'indication.
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée d'AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratéron) est de 200 mg/1 000 mg (soit deux comprimés de 100 mg niraparib/500 mg

¹ HAS - Microsoft Word - DC_2023_0088_SEM_NIRAPARIB_AP165_CD_20230309_VD.docx (has-sante.fr)

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à l'inscription d'AKEEGA. Avis du 25 octobre 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20240_AKEEGA_PIC_EI_AvisDef_CT20240.pdf

	d'acétate d'abiratérone), en une seule prise quotidienne, environ à la même heure chaque jour [...]. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Posologie de la prednisone ou de la prednisolone : AKEEGA est utilisé en association avec 10 mg par jour de prednisone ou de prednisolone. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique/ autre agent antinéoplasique.
Mécanisme d'action	Il s'agit d'une association fixe de deux substances actives, le niraparib et l'acétate d'abiratérone, ciblant deux voies oncogéniques. Le niraparib est un inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), PARP-1 et PARP-2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN. L'acétate d'abiratérone est un inhibiteur de l'enzyme 17α-hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) nécessaire à la biosynthèse des androgènes quel que soit le site de production : les testicules, les glandes surrénales et les tissus tumoraux prostatiques.
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratérone) possède une AMM aux USA dans cette indication. AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratérone) est pris en charge en Irlande et en Allemagne dans l'indication de l'AMM.
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date de l'avis : 10 avril 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

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

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical a changé en intégrant dans l'arsenal thérapeutique l'association libre de LYNPARZA (olaparib) dans l'indication « en association à l'abiratérone et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée ». Ainsi, LYNPARZA (olaparib) est indiqué au même stade de la stratégie thérapeutique, sans restriction sur le statut BRCA (accès précoce octroyé par le collège de la HAS le 9 mars 2023).

Par ailleurs TALZENNA (talazoparib) en association avec l'enzalutamide a obtenu une AMM le 05/01/2024 dans une indication superposable à celle de LYNPARZA, soit pour tous les patients quel que soit le statut BRCA.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Il n'existe pas de nouvelles données cliniques depuis le dernier avis de la CT.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 09/03/2023 au 8/11/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible d'AKEEGA (niraparib/ acétate d'abiratéronne) est estimée à 1306 patients.
Nombre de patients	- 3 fiches de demande d'accès complétées
- la fiche de demande d'accès a été complétée	
- la fiche d'initiation a été complétée	- 2 fiches d'initiation complétée
- au moins une fiche de suivi a été complétée	- au moins une fiche de suivi complétée pour 2 patients
Durée médiane ou moyenne d'exposition au traitement	- 0 fiches d'initiation complétée
Nombre de patients toujours sous traitement au moment du rendu du rapport de synthèse	- 2 patients considérés comme toujours sous traitement

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient notamment : diagnostic initial du cancer de la prostate, diagnostic au stade CPRCm, altérations des gènes BRCA1/2.

Les données disponibles portant sur les caractéristiques des patients (n=2) sont très limitées et ne sont donc pas informatives dans ce contexte.

Au cours de la période couverte par ce premier rapport, 3 prescripteurs (tous spécialisés en oncologie), de trois établissements hospitaliers différents (deux centres de lutte contre le cancer et un centre hospitalier général se trouvant en Auvergne-Rhône-Alpes et dans les Hauts-de-France) ont fait une demande d'accès au traitement pour trois patients.

Conditions d'utilisation du médicament

La posologie prescrite est conforme aux recommandations pour les deux patients qui ont été exposés au traitement. Aucune modification de traitement (ex. arrêt temporaire) ou d'arrêt définitif de traitement n'a été reporté.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

- ➔ Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient le temps jusqu'à arrêt de traitement et la survie globale. La qualité de vie a été évaluée via l'auto-questionnaire EORTC QLQ-C30 (*EORTC Quality of Life Cancer Questionnaire 30*)³,

Les données disponibles portant sur les caractéristiques des patients (n=2) sont très limitées et ne sont donc pas informatives dans ce contexte.

Profil de tolérance

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

³ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est une échelle de qualité de vie européenne spécifique aux cancers.

4. Discussion

Depuis l'autorisation de l'AP AKEEGA, l'arsenal thérapeutique a intégré un accès précoce post-AMM attribué à LYNPARZA en association à l'acétate d'abiratéron. Contrairement à AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratéron), la mise en route du traitement par LYNPARZA associé à l'acétate d'abiratéron ne nécessite pas de test préalable.

Par ailleurs, AKEEGA est une association fixe qui ne permet pas de moduler la posologie de chacun des 2 médicaments associés en cas d'effets indésirables liés à un des composants, sans modifier la posologie de l'autre composant.

La Commission de la transparence souligne également le faible nombre de demande de traitement pour l'autorisation d'accès précoce d'AKEEGA depuis sa mise à disposition et jusqu'au 8 novembre 2023, à mettre en regard du nombre potentiel de patients relevant de cette indication (population cible incidente estimée à 1306 patients par an dans l'avis de la CT 25 octobre 2023).

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science sont de nature à modifier les conclusions précédentes (décision de la HAS du 09/03/2023) concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce.

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors qu'il y a des métastases (osseuses dans plus de 90% des cas) et que les patients présentent de multiples symptômes cliniques, y compris la douleur, la fatigue et des dysfonctionnements urinaires, altérant la qualité de vie des patients.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe désormais un traitement approprié puisque l'environnement médical a changé en intégrant dans l'arsenal thérapeutique LYNPARZA (olaparib) en association libre à l'acétate d'abiratéron, indiqué au même stade de la stratégie thérapeutique.

L'alternative thérapeutique regroupant une déprivation androgénique associée à une hormonothérapie de nouvelle génération et à l'olaparib (LYNPARZA), un inhibiteur de PARP, est disponible et pris en charge par la solidarité nationale dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce post-AMM à la date de l'évaluation. LYNPARZA (olaparib), a la particularité, par rapport au traitement AKEEGA (niraparib /acétate d'abiratéron), de pouvoir être utilisé sous la forme d'une association libre permettant de moduler la posologie de chacun des deux médicaments associés en cas d'effets indésirables liés à un des composants, sans modifier la posologie de l'autre composant.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée dès lors qu'il existe un traitement approprié.

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

Ce médicament n'est plus présumé innovant car :

- au regard des comparateurs cliniquement pertinents et à ce stade de la maladie du fait d'un bénéfice établi par rapport à un comparateur obsolète aujourd'hui - l'acétate d'abiratéronne - notamment en matière de survie sans progression radiologique (médiane de 16,6 mois dans le groupe niraparib/acétate d'abiratéronne versus 10,9 mois dans le sous-groupe acétate d'abiratéronne seul (HR=0,533 ; IC95% [0,361 ; 0,789], p=0,0014)). Ces résultats cliniques ne permettent pas d'étayer la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique incluant l'olaparib en association avec l'acétate d'abiratéronne et prednisone/prednisolone, en l'absence de comparaison directe ;
- son profil de tolérance est toutefois jugé acceptable et le plan de développement adapté ;
- c'est une modalité de prise en charge non susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge en termes d'efficacité, de tolérance, ou de parcours de soins ;
- contrairement à LYNPARZA (acétate d'abiratéronne), AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratéronne) est une association fixe qui ne permet pas de moduler la posologie de chacun des deux médicaments associés en cas d'effets indésirables liés à un des composants, sans modifier la posologie de l'autre composant ;
- De ce fait, le besoin médical est partiellement couvert et AKEEGA (niraparib/acétate d'abiratéronne) n'est pas susceptible de le combler davantage.

Par ailleurs, la Commission de la transparence note également le faible nombre de demande de traitement pour l'autorisation d'accès précoce d'AKEEGA depuis sa mise à disposition et jusqu'au 8 novembre 2023, à mettre en regard du nombre potentiel de patients relevant de cette indication (population cible incidente estimée à 1306 patients par an dans l'avis de la CT 25 octobre 2023).

Recommandations

La Commission donne un avis défavorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce d'AKEEGA 50 mg/500 mg, AKEEGA 100 mg/500 mg (niraparib/acétate d'abiratéronne) dans l'indication « en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement de première ligne des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm) qui sont asymptomatiques ou peu symptomatiques et qui présentent des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques)».

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

→ La Commission recommande l'arrêt de l'autorisation d'accès précoce.

6. Annexes

Sans objet.