

Décision n° 2024.0366/DC/SEM du 19 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité OGSIVEO (nirogacestat)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 décembre 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 demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire CEVIDRA pour la spécialité OGSIVEO (nirogacestat), reçue le 30 août 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu les notifications de la HAS indiquant les éléments manquants adressées les 10 et 16 septembre 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 20 septembre 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 30 septembre 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 10 décembre 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 11 décembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament OGSIVEO (nirogacestat), dans l'indication « traitement des patients adultes présentant des tumeurs desmoïdes (TD) en progression après au moins une ligne de traitement antérieure, y compris, mais sans s'y limiter, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ».

Le laboratoire CEVIDRA a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de tumeurs desmoïdes en progression après au moins une ligne de traitement antérieure, y compris, mais sans s'y limiter, des inhibiteurs de la tyrosine kinase. » étaient fortement présumées.

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

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que les tumeurs desmoïdes conduisent à une atteinte des muscles, des nerfs et des vaisseaux pouvant entraîner des symptômes invalidants, une mobilité réduite ou une déformation. Les TD sont des tumeurs rares qui, malgré leur incapacité à métastaser, peuvent provoquer une morbidité importante en infiltrant ou en exerçant des effets de masse sur les structures vitales, entraînant des douleurs intenses, une déficience fonctionnelle et, dans de rares cas, des complications mettant en jeu le pronostic vital. Il est estimé y avoir environ 4 à 5 cas par million d'habitants et par an, soit environ 300 nouveaux cas par an en France.

- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients du fait d'une démonstration d'un gain, *versus placebo*, en survie sans progression avec un HR de 0,29 (IC à 95 % : 0,15, 0,55 ; < 0,001) et d'une amélioration significative du taux de réponse objective et de la qualité de vie. Ce médicament dispose d'un plan de développement adapté (étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle) et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert. Il est toutefois difficile de placer ce traitement versus les ITK en l'absence de comparaison directe entre ces molécules ; en revanche, une efficacité peut être retenue dans la situation d'échec aux ITK au regard des données de l'étude DEFI ayant inclus ce profil de patients et pour lesquels aucune alternative médicamenteuse n'est validée à ce jour.
- Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où, si en cas d'échec des inhibiteurs kinase (ITK), la chimiothérapie, utilisée hors AMM, pourrait être proposée à ces patients comme alternative, aucune donnée n'est disponible pour attester de son apport thérapeutique dans ce contexte.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il s'agit d'une maladie rare, grave, et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**OGSIVEO (nirogacestrat) 150 mg
Boite de 60 comprimés
OGSIVEO (nirogacestrat) 100 mg
Boite de 75 comprimés**

du laboratoire CEVIDRA

dans l'indication « Traitement des patients adultes présentant des tumeurs desmoïdes (TD) en progression après au moins une ligne de traitement antérieure incluant les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) »

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription hospitalière et réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect par son titulaire du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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 19 décembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

nirogacestat

**OGSIVEO 100mg et 150
mg,
comprimé**

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

- Tumeurs desmoïdes
- Adulte

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement des patients adultes présentant des tumeurs desmoïdes (TD) en progression après au moins une ligne de traitement antérieure incluant les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Les tumeurs desmoïdes conduisent à une atteinte des muscles, des nerfs et des vaisseaux pouvant entraîner des symptômes invalidants, une mobilité réduite ou une déformation. Les TD sont des tumeurs rares qui, malgré leur incapacité à métastaser, peuvent provoquer une morbidité importante en infiltrant ou en exerçant des effets de masse sur les structures vitales, entraînant des douleurs intenses, une déficience fonctionnelle et, dans de rares cas, des complications mettant en jeu le pronostic vital **On estime qu'il y a environ 4 à 5 cas par million d'habitants et par an soit environ 300 nouveaux cas par an en France.**

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où en cas d'échec des inhibiteurs kinase (ITK), la chimiothérapie, utilisée hors AMM, pourrait être proposée à ces patients comme alternative, cependant, aucune donnée n'est disponible pour attester de son apport thérapeutique dans ce contexte.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque qu'il s'agit d'une maladie rare, grave, et invalidante pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

OGSIVEO (nirogacestat) est susceptible d'être innovant du fait d'une démonstration d'un gain en survie sans progression avec un HR de 0,29 (IC à 95 % :


0,15, 0,55 ; $p < 0,001$), d'une amélioration significative du taux de réponse objective et de la qualité de vie, versus placebo. Ce médicament dispose d'un plan de développement adapté (étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle) et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante. Il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert. Il est toutefois difficile de placer ce traitement versus les ITK en l'absence de comparaison directe entre ces molécules, en revanche, une efficacité peut être retenue dans la situation d'échec aux ITK au regard des données de l'étude DEFI ayant inclus ce profil de patients et pour lesquels aucune alternative médicamenteuse n'est validée à ce jour.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.1.1 Etude DeFi (NIR-DT-301)	8
3.2 Profil de tolérance	15
3.3 Programme d'études	15
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	17
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	17
5.2 Absence de traitement approprié	17
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	17
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	17
5.5 Recommandations	18
6. Annexes	18

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	<p>– Indication sollicitée par le laboratoire : « Traitement des patients adultes présentant des tumeurs desmoïdes (TD) en progression après au moins une ligne de traitement antérieure, y compris, mais sans s'y limiter, les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) »</p> <p>L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (en date du 10/12/2024) : «OGSIVEO est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs desmoïdes en progression après au moins une ligne de traitement antérieure, y compris, mais sans s'y limiter, des inhibiteurs de la tyrosine kinase.»</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Code ATC : L01XX81</p> <p>nirogacestat 100 mg, comprimés (boîte de 75 comprimés)</p> <p>Code CIP : 34009 589 044 2 4</p> <p>nirogacestat 150 mg, comprimés (boîte de 60 comprimés)</p> <p>Code CIP : 34009 589 044 3 1</p>
Laboratoire	CEVIDRA
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>OGSIVEO (nirogacestat) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce</p> <p>Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes en février 2024.</p>
Conditions et statuts	<p>– Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none">• Liste I,• Médicament à prescription hospitalière (PH)• Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.• Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement <p>– Statuts particuliers</p> <ul style="list-style-type: none">• Médicament orphelin (17 octobre 2019)• Accès compassionnel (21 novembre 2022)

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée est de 150 mg par voie orale deux fois par jour. Cette dose ne doit pas être dépassée. Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Le nirogacestat est un inhibiteur oral, sélectif, réversible et non compétitif de la gamma-sécrétase.
Mécanisme d'action	Le nirogacestat est un inhibiteur de la gamma-sécrétase qui bloque l'activation protéolytique du récepteur Notch. Lorsqu'il est dérégulé, Notch peut activer des voies qui contribuent à la croissance des tumeurs.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le nirogacestat a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis dans une indication plus large : pour le traitement des patients adultes atteints de TD en progression et nécessitant un traitement systémique (<i>OGSIVEO is indicated for adult patients with progressing desmoid tumors who require systemic treatment</i>).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Les tumeurs desmoïdes (TD), également connues sous le nom de fibromatose agressive (FA), sont des tumeurs des tissus mous rares, localement invasives, imprévisibles et généralement à croissance lente. Selon l'Organisation mondiale de la Santé, les TD sont définies comme des « proliférations fibroblastiques clonales qui surviennent dans les tissus mous profonds et se caractérisent par une croissance infiltrante et une tendance à la récurrence locale, mais une incapacité à métastaser ». L'évolution clinique de la TD peut être imprévisible et hétérogène, caractérisée non seulement par la croissance, la prolifération et la progression de la maladie, mais aussi par une stabilisation, voire une régression spontanée. Une régression spontanée sans traitement a été rapportée chez 25 à 35 % des patients (Colombo et al. 2022)¹.

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

Les TD sont des tumeurs rares qui, malgré leur incapacité à métastaser, peuvent provoquer une morbidité importante en infiltrant ou en exerçant des effets de masse sur les structures vitales, entraînant des douleurs intenses, une déficience fonctionnelle et, dans de rares cas, des complications mettant en jeu le pronostic vital.

Épidémiologie

Les TD surviennent le plus souvent chez des personnes âgées de 15 à 60 ans, plus souvent chez les jeunes adultes, la plupart étant diagnostiqués entre 20 et 44 ans, la prédominance féminine étant de 2 à 3 fois supérieure (Bektas et al. 2023; Penel, Chibon, et Salas 2017; Skubitz 2017). L'incidence

¹ Colombo, C., M. Fiore, G. Grignani, F. Tolomeo, A. Merlini, E. Palassini, P. Collini, et al. 2022. « A Prospective Observational Study of Active Surveillance in Primary Desmoid Fibromatosis ». Clin Cancer Res 28 (18): 4027-32. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-4205>.

dans l'Union européenne (UE) est estimée à 3 cas par million par an (i.e. 0,3 pour 100 000) (Orphanet 2022). On estime qu'il y a environ 4 à 5 cas par millions d'habitants et par an soit environ 300 nouveaux cas par an en France 4 à 5²

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge doit être assurée par une équipe pluridisciplinaire d'oncologie spécialisée, au sein du réseau d'expertise NETSARC+ (<https://expertisesarcome.org/>).

Une fois le diagnostic réalisé, dans la mesure où l'évolution de ces tumeurs est très variable, il est important d'évaluer le caractère « évolutif » ou « progressif » de la maladie avant de prendre une décision thérapeutique. Une surveillance rapprochée est donc la stratégie de choix en première intention sauf en cas de lésion menaçante (risque de perforation digestive ou occlusion, risque hémorragique, risque de compression neurologique, etc...) ³. Un traitement sera proposé en cas de progression manifeste sur les examens itératifs, ou si des symptômes tels que des douleurs ou un retentissement fonctionnel sont présents, s'aggravent ou apparaissent.

L'exérèse chirurgicale est souvent complexe et difficile, avec risque de séquelles majeures et morbidité opératoire et post opératoire. Du fait de l'extension tumorale locale, une exérèse complète est souvent, soit impossible, soit inacceptable parce qu'elle exposerait à des complications fonctionnelles majeures ou à des préjudices esthétiques inenvisageables pour le traitement d'une tumeur bénigne (risque d'amputation notamment). Enfin, les taux de récurrences après chirurgie sont élevés (jusqu'à 60%). La chirurgie est donc réservée aux complications aiguës ou est à discuter en cas d'échec des traitements médicamenteux.

Les traitements médicamenteux disponibles sont peu nombreux et aucun ne dispose à ce jour d'une AMM. La chimiothérapie conventionnelle cytotoxique peut être proposée, avec notamment l'association methotrexate et vinorelbine à faibles doses⁴ ou la doxorubicine liposomale⁵. Plus récemment, des agents non-cytotoxiques de type « inhibiteurs des récepteur tyrosine kinase antiangiogéniques » ont été évalués dans des études cliniques prospectives. Le sorafenib a été évalué dans une étude de phase III randomisée versus placebo⁶ et qui a démontré un gain en survie sans progression. Le pazopanib a été évalué dans une étude de phase II randomisée non comparative incluant le methotrexate et la vinorelbine à faibles doses⁷. Le sorafénib est l'option thérapeutique avec un meilleur niveau de preuve dans ce contexte.

Compte tenu de ses effets toxiques particuliers chez les patients jeunes (avec notamment risque de cancer secondaire), la radiothérapie est très peu utilisée pour le traitement de cette tumeur bénigne. En cas d'échec des différents traitements médicamenteux ou de mauvaise tolérance, des techniques

² e Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, Le Guellec S, Chabaud S, Terrier P, et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PloS One*. 2021;16(2):e0246958.

³ Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, Rimareix F, Missenard G, Oberlin O, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. avr 2008;34(4):462-8.

⁴ Palassini E, Frezza AM, Mariani L, Lalli L, Colombo C, Fiore M, et al. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancer J Sudbury Mass*. 2017;23(2):86-91.

⁵ Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2009;45(17):2930-4

⁶ Gounder MM, Mahoney MR, Tine BAV, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med*. 20 déc 2018;379(25):2417-28.

⁷ Oulmonde, M., M. Pulido, I. Ray-Coquard, T. Andre, N. Isambert, C. Chevreau, N. Penel, et al. 2019. « Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study ». *Lancet Oncol* 20 (9): 1263-72.

modernes de radio-ablation (cryothérapie) peuvent être discutées⁸. Néanmoins, les indications restent limitées par la taille tumorale, la topographie (rapports vasculonerveux, localisation intra abdominale, etc...) et la disposition d'un plateau technique adéquat avec du personnel formé à la technique.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation :

Chez les patients adultes atteints de tumeurs desmoïdes (TD) en progression après une ligne de chimiothérapie, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) notamment par sorafénib (NEXAVAR) sont recommandés avec un usage hors AMM. En fonction de la séquence initiale, la chimiothérapie pourrait être une alternative chez les patients prétraités par TKI. Cependant, aucune donnée n'est disponible pour attester d'un apport thérapeutique dans ce contexte. Les résultats d'essais cliniques ayant validé l'utilisation de la chimiothérapie ont été réalisées avant l'introduction des ITK dans les tumeurs desmoïdes.

Chez les patients en échec aux inhibiteurs de tyrosine kinase, il n'y a pas de traitement recommandé avec un niveau de preuve étayant un éventuel apport thérapeutique dans ce contexte.

→ Traitements non-médicamenteux

Des techniques de radio-ablation par cryothérapie peuvent être discutées dans des cas limités (Cf. chapitre stratégie thérapeutique).

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de médicaments améliorant la rémission complète et évitant les morbidités liées aux infiltrations tumorales spécifiquement en situation d'échec aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de OGSIVEO (nirogacestat) repose sur les données de l'étude DeFi (NIR-DT-301) de phase 3 comparative versus placebo, réalisée chez des patients adultes atteints de tumeurs dermoïdes en progression. Elle est analysée ci-après.

⁸ Kurtz JE, Buy X, Deschamps F, Sauleau E, Bouhamama A, Toulmonde M, et al. CRYODESMO-O1: A prospective, open phase II study of cryoablation in desmoid tumour patients progressing after medical treatment. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. janv 2021;143:78-87.

3.1.1 Etude DeFi (NIR-DT-301)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée en double aveugle versus placebo, ayant évalué l'efficacité, la tolérance du nirogacestat chez des patients adultes atteints d'une tumeur desmoïde (TD) en progression dans les 12 mois.

La période d'inclusion dans l'étude a été entre le 15 mai 2019 et le mois d'août 2020.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Être âgé d'au moins 18 ans au moment de la signature du consentement éclairé.
- une tumeur desmoïde (TD) confirmée par examen histologique (par un pathologiste local avant le consentement éclairé) qui avait progressé de $\geq 20\%$ selon les critères RECIST v1.1 dans les 12 mois précédant l'examen d'imagerie de la visite de sélection.
- TD naïve de traitement, progressant de manière mesurable, jugée non éligible à la chirurgie sans risque de morbidité significative
- TD récurrente, progressant de manière mesurable après au moins 1 ligne de traitement
- TD réfractaire, progressant de manière mesurable après au moins 1 ligne de traitement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) définie comme le délai entre la randomisation et la date d'évaluation de la progression ou le décès toutes causes confondues. La progression était déterminée par radiographie par examen d'imagerie central indépendant en aveugle à l'aide des critères RECIST v1.1 ou évaluée cliniquement par l'investigateur et confirmée par examen central indépendant en aveugle

Les principaux critères de jugement secondaires étaient :

- Taux de réponse objective (TRO)
- Résultats rapportés par le patient (RRP/PRO – patient reported outcomes) au cycle 10 :
- Intensité moyenne de la douleur du questionnaire BPI-SF
- Score total des symptômes de TD de l'échelle GODDESS DTSS
- Domaine du fonctionnement physique de l'échelle de mesure de l'impact de la TD GODDESS DTIS
- État de santé général/qualité de vie du questionnaire EORTC QLQ-C30
- Fonctionnement physique de l'EORTC
- Fonctionnement des rôles de l'EORTC

La hiérarchie des tests des critères d'évaluation secondaires clés de l'efficacité suit l'ordre indiqué ci-dessus.

Méthodologie :

Les critères d'évaluation principaux et secondaires de l'efficacité ont été testés selon une procédure hiérarchique descendante pour tenir compte de la multiplicité dans l'ordre suivant : SSP, TRO, RRP au cycle 10 pendant la phase en double aveugle, en commençant par le score d'intensité moyenne de la douleur (API) du BPI-SF, le score total des symptômes de l'échelle GODDESS DTSS, le score du domaine de fonctionnement physique de l'échelle de mesure de l'impact de la TD GODDESS DTIS,

l'état de santé général/la qualité de vie du questionnaire EORTC QLQ-C30 et le fonctionnement des rôles du questionnaire EORTC QLQ-C30. Si l'hypothèse nulle était rejetée au seuil de signification unilatéral de 0,025, le test pouvait passer à l'étape suivante, mais si l'hypothèse nulle n'était pas rejetée, tous les résultats ultérieurs étaient considérés comme descriptifs uniquement.

La SSP a été résumée au moyen de la méthode Kaplan-Meier, le rapport de risque et l'intervalle de confiance à 95 % étant estimés à l'aide du modèle à risques proportionnels de Cox, en tenant compte du facteur de stratification que constitue la localisation de la tumeur cible.

Le pourcentage de patients présentant un TRO a été comparé entre les groupes de l'essai à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel, avec une stratification en fonction de la localisation de la tumeur.

La variation des RRP entre le début de l'étude et le cycle 10 a été analysée à l'aide d'une approche de mesures répétées basée sur le maximum de vraisemblance restreint et comprenait des données de tous les points temporels programmés jusqu'au cycle 10, pour lesquels au moins 10 patients de chaque groupe d'essai disposaient de mesures. Ce modèle incluait le groupe d'essai, le point temporel et le groupe d'essai par point temporel en tant que facteurs catégoriques à effet fixe et le score à l'inclusion pour les RRP et le facteur de stratification en tant que covariables à effet fixe. Les différences des RRP entre les deux groupes étaient mesurées par des estimations des moindres carrés des variations moyennes.

Traitements reçus

Un total de 142 patients a été randomisé, dont 70 affectés au nirogacestat et 72 affectés au placebo.

Le nirogacestat a été administré par voie orale à une dose de 150 mg (3 comprimés de 50 mg) deux fois par jour (2x/j) en continu sur des cycles de 28 jours

Population de l'étude

Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales étaient similaires entre les groupes de traitement. L'âge médian des patients était de 34 ans (18 à 76 ans) et 65 % étaient des femmes. Les caractéristiques de la maladie sont résumées dans le tableau 1. La majorité des patients avait une TD extra-abdominale (107 patients [75 %]) versus intra-abdominale (35 patients [25 %]), ont reçu un traitement antérieur pour la TD (77 %) et ont été classés comme réfractaires ou récurrents. On note qu'un tiers des patients avait reçu un inhibiteur de tyrosine kinase et un traitement par sorafénib a concerné 25% des patients de l'étude.

Tableau 1 : Caractéristiques de la maladie et traitements antérieurs (population ITT)

	Nirogacestat (N = 70)	Placebo (N = 72)	Total (N = 142)
Catégorie focale, n (%)			
Unifocale	43 (61)	41 (57)	84 (59)
Multifocale	27 (39)	31 (43)	58 (41)
Localisation de la tumeur cible, n (%)			
Intra-abdominale	17 (24)	18 (25)	35 (25)
Extra-abdominale	53 (76)	54 (75)	107 (75)
Antécédents familiaux de PAF, n (%)			

Oui	11 (16)	13 (18)	24 (17)
Non	59 (84)	59 (82)	118 (83)
Mutation somatique, n (%)			
APC	11 (16)	11 (15)	22 (15)
CTNNB1	43 (61)	42 (58)	85 (60)
Aucune mutation identifiée	0	1 (1)	1 (1)
Non analysé	18 (26)	18 (25)	36 (25)
Statut du traitement de la tumeur desmoïde, n (%)			
Naïf de traitement	18 (26)	14 (19)	32 (23)
Réfractaire ou récurrent	52 (74)	58 (81)	110 (77)
Traitements antérieurs			
Tout traitement antérieur	52 (74)	58 (81)	110 (77)
Chirurgie	31 (44)	44 (61)	75 (53)
Radiothérapie	16 (23)	16 (22)	32 (23)
Traitement systémique	43 (61)	44 (61)	87 (61)
Chimiothérapie	24 (34)	27 (38)	51 (36)
Inhibiteur de la tyrosine kinase	23 (33)	24 (33)	47 (33)
Sorafénib	17 (24)	18 (25)	35 (25)
Douleur non contrôlée selon le score BPI API, n (%)	27 (39)	31 (43)	58 (41)

Abréviations : APC, polypose adénomateuse de type coli ; BPI API, intensité moyenne de la douleur du bref inventaire de la douleur ; CTNNB1, caténine bêta 1 ; PAF, polypose adénomateuse familiale

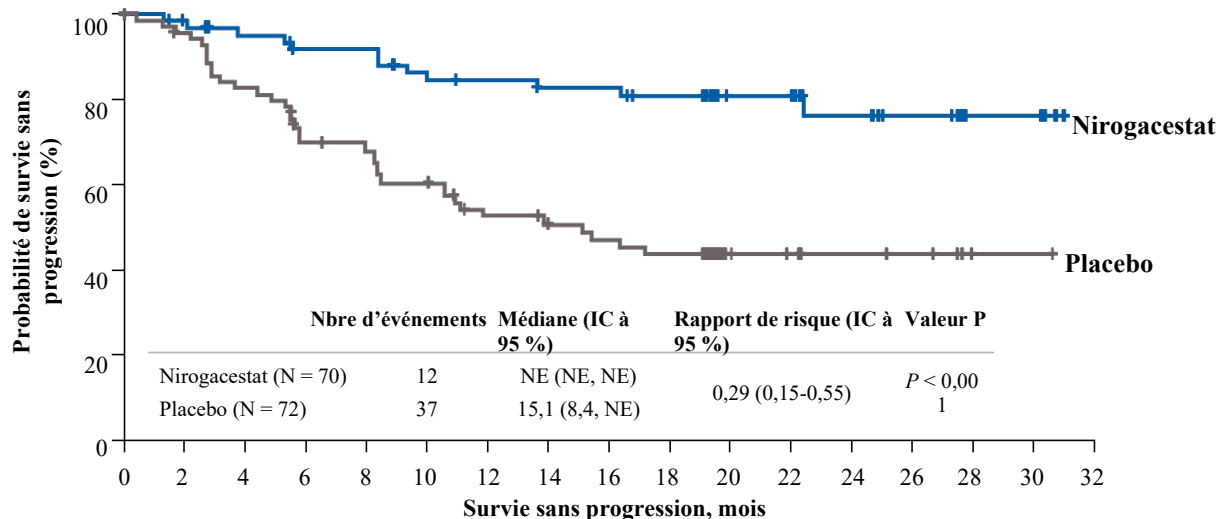
Lors de l'analyse principale, la durée médiane de suivi était de 19,2 mois dans le groupe nirogacestat et de 10,2 mois dans le groupe placebo.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le nirogacestat a démontré sa supériorité versus placebo sur la survie sans progression (SSP) avec un HR de 0,29 (IC à 95 % : 0,15, 0,55 ; $p < 0,001$). La médiane de de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe nirogacestat et a été de 15,1 (8,4, NR) mois dans le groupe placebo.

La probabilité d'être exempt d'événement à 1 an était de 85 % (IC à 95 % : 73 à 92) avec le nirogacestat et de 53 % (IC à 95 % : 40 à 64) avec le placebo. La probabilité d'être exempt d'événement à 2 ans était de 76 % (IC à 95 % : 61 à 87) avec le nirogacestat et de 44 % (IC à 95 % : 32 à 56) avec le placebo.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier de la SSP à partir de la randomisation – Phase en double aveugle (population ITT)



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
Nirogacestat, N = 70	63	56	52	52	47	46	44	44	41	26	26	17	12	4	4	0	
Placebo, N = 72	67	58	47	45	40	32	29	27	25	10	8	6	5	1	1	0	

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Le nirogacestat a atteint une significativité statistique pour tous les critères de jugement secondaires clés de l'efficacité.

Taux de réponse objective (TRO)

Le TRO confirmé était significativement plus élevé ($p < 0,001$) dans le groupe nirogacestat (41 %) que dans le groupe placebo (8 %). Des réponses complètes (RC) ont été observées chez 5 patients (7 %) dans le groupe nirogacestat contre 0 dans le groupe placebo. Le délai médian jusqu'à la réponse objective confirmée a été de 5,6 mois avec le nirogacestat et de 11,1 (2,8 à 16,4) mois avec le placebo.

Le taux de contrôle de la maladie (TCM) a été similaire entre les groupes de traitement (91 % contre 85 %), en raison du taux élevé de maladie stable dans le groupe placebo.

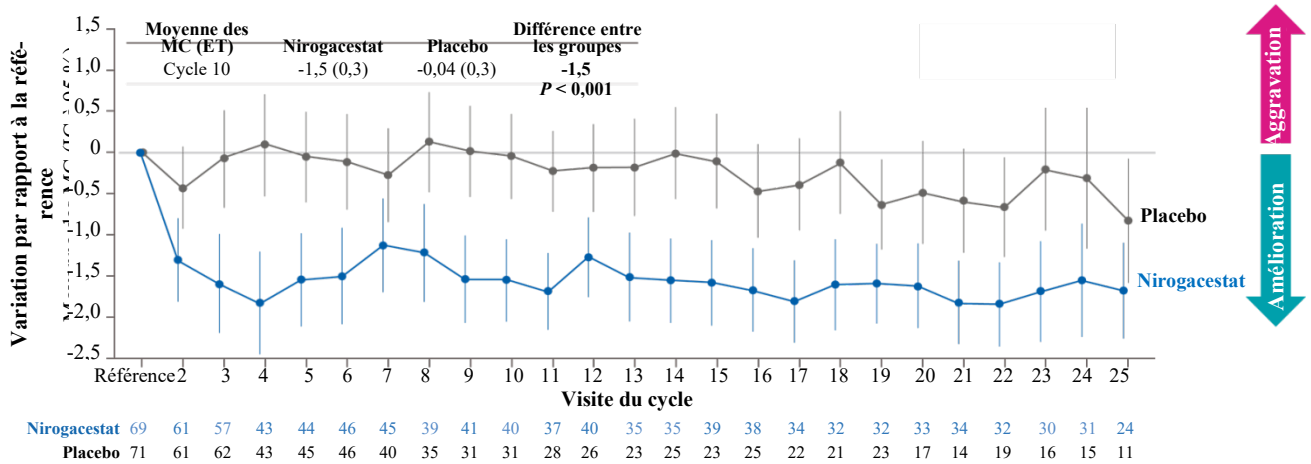
Évaluations des résultats rapportés par le patient (RRP) au cycle 10

Les critères d'évaluation de l'état de santé rapporté par le patient au cycle 10, à commencer par le BPI (Brief Pain Inventory), le GODDESS DTSS (score total des symptômes), le GODDESS DTIS (fonctionnement physique) et le EORTC QLQ-C30 (qualité de vie, fonctionnement physique et fonctionnement des rôles), ont tous atteint une signification statistique.

– Brief Pain Inventory (BPI)

La variation par rapport à la référence du score BPI a été évaluée au fil du temps, avec la variation moyenne par rapport à la référence au cycle 10 du score BPI API (intensité moyenne de la douleur) (pire douleur) évaluée comme critère d'évaluation secondaire. À la référence, les scores BPI API moyens étaient similaires entre les groupes de traitement et que 41% des patients avaient une douleur non contrôlée. On a noté une amélioration significative du score BPI API avec le nirogacestat par rapport au placebo au cycle 10 ($p < 0,001$).

Figure 4 : Variation par rapport à la référence du score BPI API au fil du temps – Population ITT



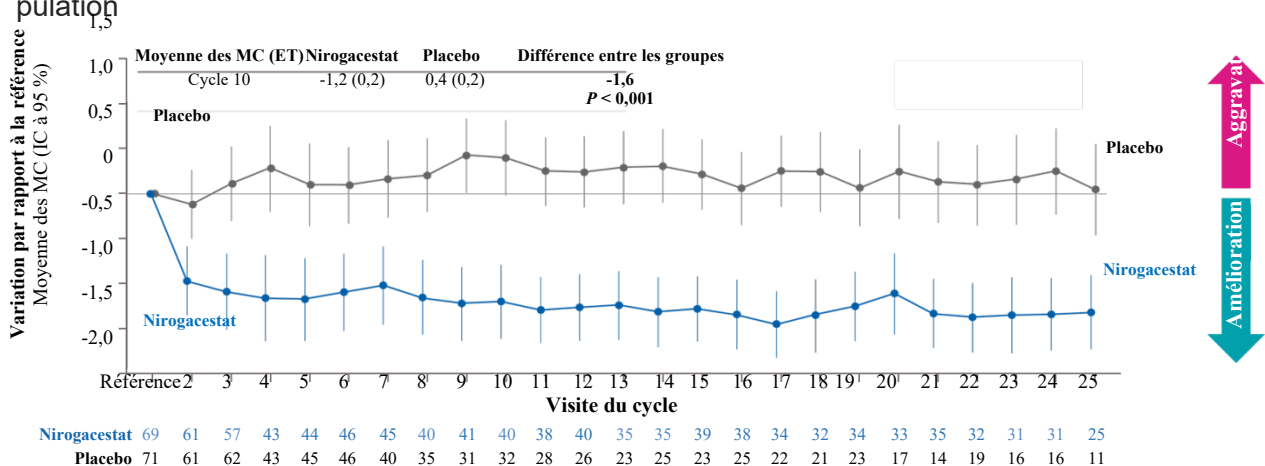
Abréviations : BPI API, intensité moyenne de la douleur du bref inventaire de la douleur ; IC, intervalle de confiance ; ITT, intention de traiter ; MC, moindres carrés ; ET, erreur type

- GODDESS – Score total des symptômes sur l'échelle des symptômes de la tumeur desmoïde (DTSS)

L'échelle DTSS se compose de 11 items évaluant la gravité des signes et symptômes clés de la TD. Le score total des symptômes de la DTSS comprend 7 des 11 items, dont la douleur, la fatigue, le gonflement, la faiblesse musculaire et la difficulté à bouger.

Les scores totaux moyens des symptômes de la DTSS étaient similaires entre les bras de traitement à la référence. Au cycle 10, le nirogacestat a significativement réduit le score total moyen des symptômes de la DTSS ($p < 0,001$). Des améliorations du score total des symptômes de la DTSS ont été observées précocement, à partir du cycle 2, et se sont maintenues jusqu'au cycle 25 (Figure 3).

Figure 5 : Variation par rapport à la référence du score total des symptômes de la DTSS dans la population ITT



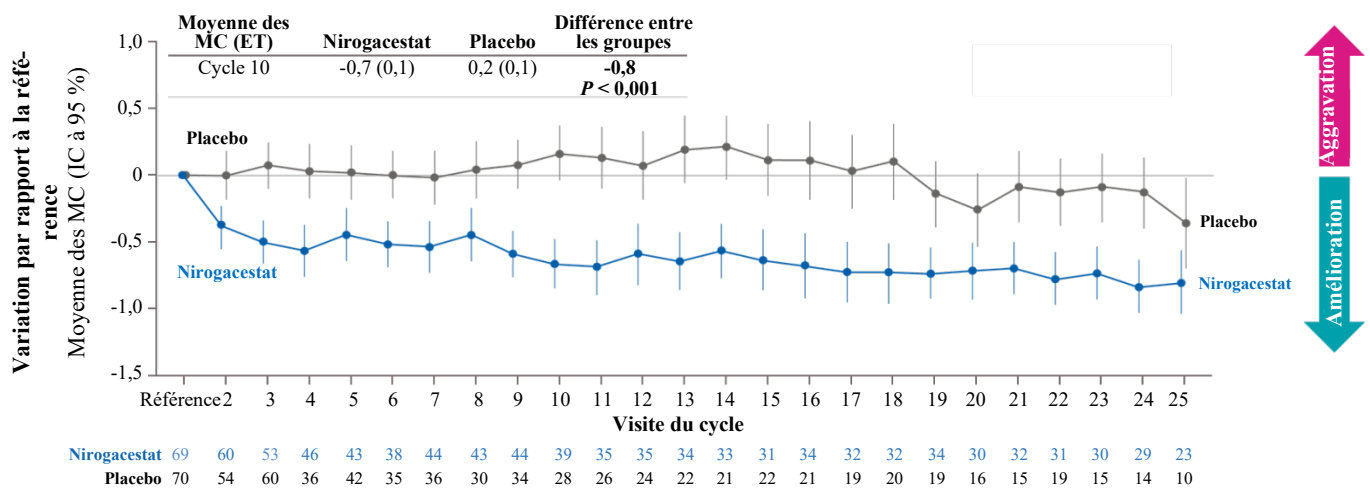
Abréviations : IC, intervalle de confiance ; DTSS, échelle des symptômes de la tumeur desmoïde ; ITT, intention de traiter ; MC, moindres carrés ; ET, erreur type

- GODDESS – Score du domaine de fonctionnement physique de l'échelle d'impact de la tumeur desmoïde (Desmoid Tumor Impact Scale, DTIS)

Le score du domaine de fonctionnement physique de la DTIS comprend 5 des 17 items totaux et mesure l'impact des symptômes de la DTSS sur la vie quotidienne (c.-à-d., bouger, atteindre des distances, activité vigoureuse, activité modérée et accomplir moins).

Les scores moyens du domaine de fonctionnement physique de la DTIS étaient similaires entre les bras de traitement à la référence. Au cycle 10, le nirogacestat a significativement réduit le score moyen du domaine de fonctionnement physique de la DTIS ($p < 0,001$). Des améliorations du score du domaine de fonctionnement physique de la DTIS ont été observées à partir du cycle 2, et se sont maintenues jusqu'au cycle 25 (Figure 4).

Figure 4 : Variation par rapport à la référence du score DTIS du domaine de fonctionnement physique – Population ITT

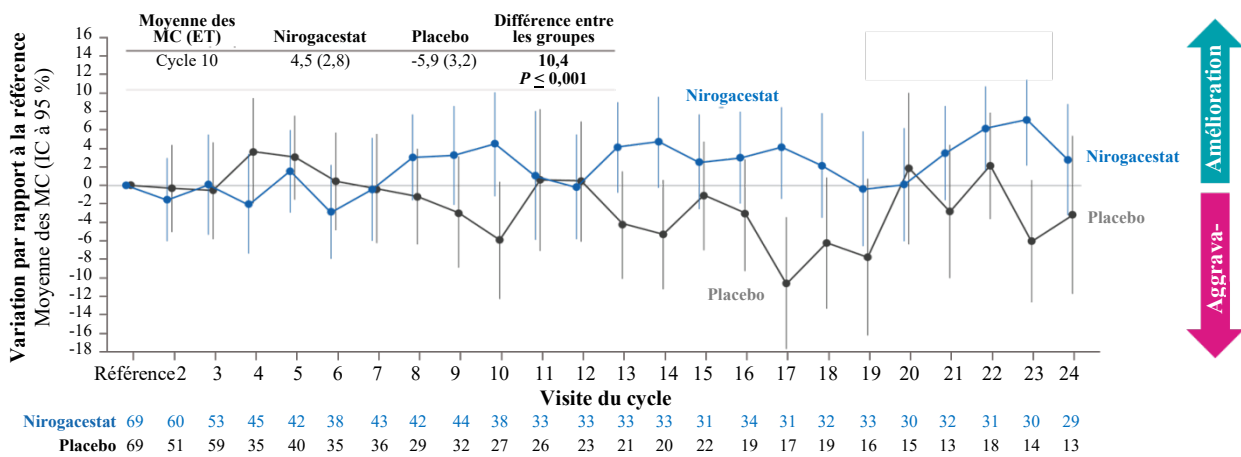


Abréviations : IC, intervalle de confiance ; DTIS, échelle de l'impact de la tumeur desmoïde ; ITT, intention de traiter ; MC, moindres carrés ; ET, erreur type

- EORTC (Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer) QLQ-C30 : état de santé global, fonctionnement physique et fonctionnement des rôles

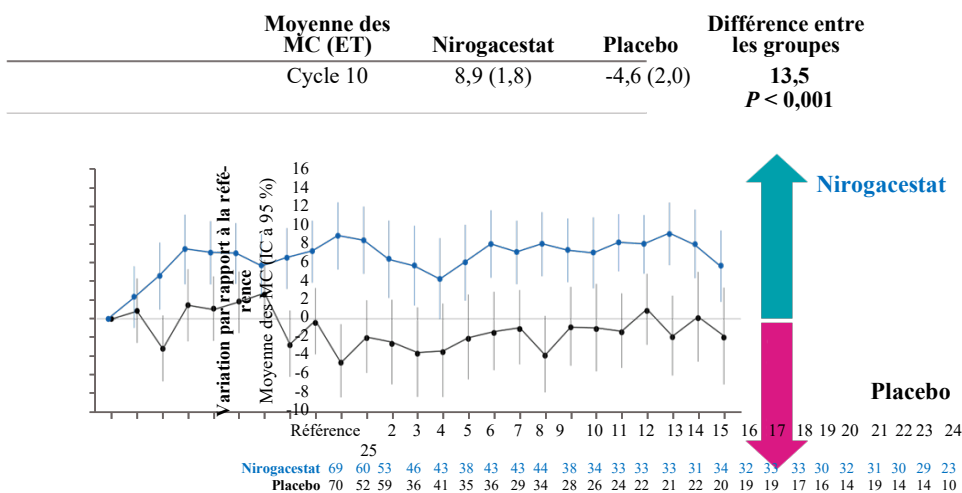
Les scores EORTC QLQ-C30 moyens étaient similaires entre les bras de traitement à la référence. Au cycle 10, ils se sont significativement améliorés dans le groupe nirogacestat par rapport au bras placebo en termes de santé globale/QdV ($p \leq 0,01$, Figure 5), de fonctionnement physique ($p < 0,001$, Figure 8) et de fonctionnement des rôles ($p < 0,001$, Figure 9). Il y a eu plus de fluctuations observées au fil du temps qu'avec le BPI API ou GODDESS.

Figure 5 : Variation par rapport à la référence au fil du temps du score EORTC QLQ-C30 de l'état de santé global/de la qualité de vie – Population ITT



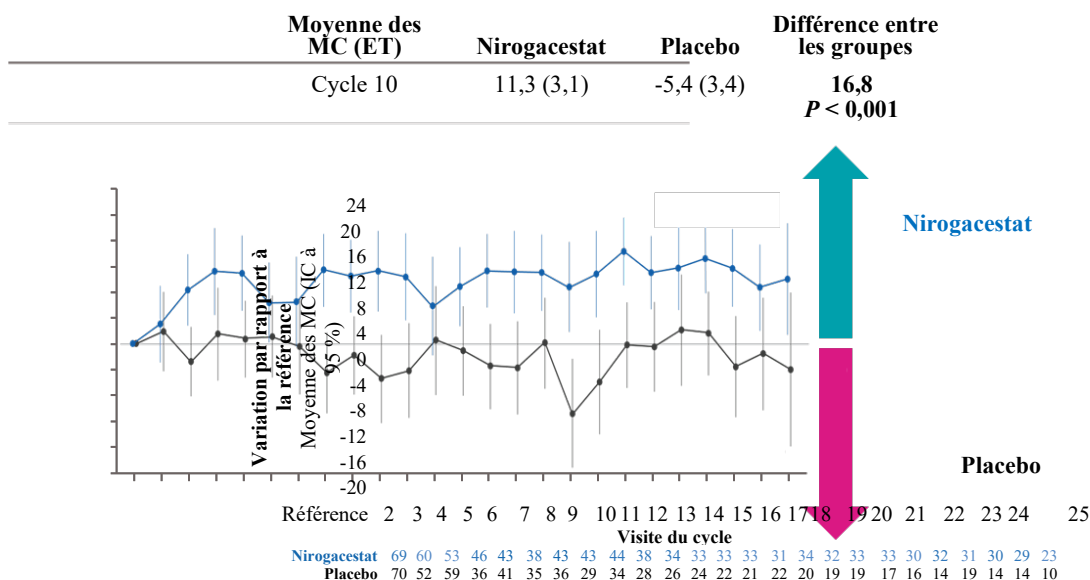
Abréviations : IC, intervalle de confiance ; EORTC, Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ; ITT, intention de traiter ; MC, moindres carrés ; ET, erreur type

Figure 6 : Variation entre la référence et le cycle 10 du score de fonctionnement physique EORTC QLQ-C30 – Population ITT



Abréviations : IC, intervalle de confiance ; EORTC, Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ; ITT, intention de traiter ; MC, moindres carrés ; ET, erreur type

Figure 7 : Variation par rapport à la référence au fil du temps du score de fonctionnement des rôles du questionnaire EORTC QLQ-C30 – Population ITT



Abréviations : IC, intervalle de confiance ; EORTC, Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ; ITT, intention de traiter ; MC, moindres carrés ; ET, erreur

Qualité de vie

Les données de qualité de vie analysées à l'aide de différentes échelles citées ci-dessus dont le questionnaire EORTC QLQ-C30 étaient en faveur d'une amélioration sous nirogacestat par rapport au placebo.

3.2 Profil de tolérance

Les arrêts de traitement pour événement indésirable (EI) ont concerné 20% des patients du groupe nirogacestat et 1% de ceux du groupe placebo. Les plus fréquents dans le groupe nirogacestat comprenaient une diarrhée (n=4), une toxicité ovarienne (n=4), une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (n=3) et l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (n=2).

L'incidence des EI de grades ≥ 3 a été de 55% dans le groupe nirogacestat et de 17% dans le groupe placebo.

La fréquence des EI graves a été de 20% dans le groupe nirogacestat et de 11% dans le groupe placebo.

3.3 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Une étude en cours académique (Etats Unis) évaluant la sécurité d'emploi, la pharmacocinétique et l'efficacité de nirogacestat (PF-03084014), chez des enfants et des adolescents atteints de tumeurs desmoïdes progressives et non résécables par voie chirurgicale.

4. Discussion

La demande d'AP préAMM s'appuie sur une étude de phase 3, comparative, randomisée en double aveugle versus placebo, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du nirogacestat chez 142 patients adultes atteints d'une tumeur dermoïde (TD) en progression.

Le nirogacestat a démontré sa supériorité versus placebo sur la survie sans progression (SSP), critère de jugement principal, avec un HR de 0,29 (IC à 95 % : 0,15 - 0,55). La médiane de de SSP n'a pas été atteinte dans le groupe nirogacestat et a été de 15,1 mois dans le groupe placebo.

La supériorité a également été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- le taux de réponse objective : 41 % versus 8 % dans le groupe placebo. Des réponses complètes (RC) ont été observées chez 5 patients (7 %) dans le groupe nirogacestat contre 0 dans le groupe placebo
- les critères d'évaluation de l'état de santé rapporté par le patient au cycle 10 dont le questionnaire BPI (Brief Pain Inventory), le GODDESS DTSS (score total des symptômes), le GODDESS DTIS (fonctionnement physique) et le questionnaire de l'EORTC QLQ-C30 (échelle de qualité de vie globale incluant le fonctionnement physique).

Cependant, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- une population hétérogène sur les traitements antérieurs : 36% avaient reçu un traitement systémique par chimiothérapie et 33% par inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). A noter que 39% des patients étaient naïfs de traitement médical.
- La difficulté de placer ce traitement versus les ITK en l'absence de comparaison directe entre ces molécules. Toutefois, une efficacité peut être retenue dans la situation d'échec aux ITK au regard aux données de l'étude DEFI ayant inclus ce profil de patients et pour lesquels aucune alternative médicamenteuse n'est validée à ce jour.
- la durée courte du suivi de l'étude (durée médiane de 19 mois) pour juger sur le maintien de l'effet du traitement dans le contexte d'une pathologie chronique.
- Le surcroît de toxicité avec 20% des patients qui arrêtent le traitement pour événements indésirables.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance des résultats ainsi que les limites sur la transposabilité des données (données d'un sous-groupe en échec aux TKI), un impact supplémentaire pourrait être attendu sur la morbidité et sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de OGSIVEO (nirogacestat) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie rare, on estime qu'il y a environ 4 à 5 cas par million et par an soit environ 300 nouveaux cas par an en France. Les tumeurs desmoïdes conduisent à une atteinte des muscles, des nerfs et des vaisseaux pouvant entraîner des symptômes invalidants, une mobilité réduite ou une déformation donc à considérer comme potentiellement graves et invalidantes.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe plus de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où en cas d'échec des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), la chimiothérapie pourrait être proposée à ces patients comme alternative, cependant, aucune donnée n'est disponible pour attester de son apport thérapeutique dans ce contexte. Les résultats d'essais cliniques ayant validé l'utilisation de la chimiothérapie ont été réalisées avant l'introduction des ITK dans les tumeurs desmoïdes

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il n'existe plus de traitement approprié.

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge du fait d'une démonstration d'un gain en survie sans progression (HR de 0,29 (IC à 95 % : 0,15, 0,55 ; $p < 0,001$), en taux de réponse objective et en qualité de vie, dans une étude de phase III, comparative, randomisée en double aveugle versus placebo.

- le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante ;
- et il est susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de OGSIVEO (nirogacestat) dans l'indication : « Traitement des patients adultes présentant des tumeurs desmoïdes (TD) en progression après au moins une ligne de traitement antérieure incluant les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ».

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

→ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

6. Annexes

- Avis de l'ANSM
- Projet de PUT-RD