
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce

AKEEGA® (niraparib/acétate d'abiratéronne)
50mg/500mg et 100mg/500mg, comprimés
pelliculés

Rapport n° 2 – Rapport final

Période couverte du 9 novembre 2023 au 2 mai 2024

Période cumulée du 9 mars 2023 au 2 mai 2024

I. INTRODUCTION

AKEEGA® (niraparib/acétate d'abiratéronne) est disponible dans le cadre d'un accès précoce (AP) 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) ».

Le 9 mars 2023, la Haute Autorité de Santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce après avis favorable de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). L'accès précoce a officiellement débuté le 9 mai 2023 et la première demande d'accès au traitement a été reçue le 14 juin 2023.

II. DONNEES RECUEILLIES

II.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

II.1.1. Suivi des patients et caractéristiques générales

Entre le 9 mars 2023, date d'autorisation de l'AP, et le 2 mai 2024, date de fin de l'AP, l'accès au traitement a été demandé pour sept patients au total. Six demandes ont été acceptées et une refusée car le statut mutationnel des gènes BRCA 1/2 n'était pas connu.

Trois des six patients inclus (075-001, 125-001 et 126-003 – âgés de 52, 72 et 61 ans lors de la demande d'accès au traitement) ont été exposés au traitement : trois fiches d'initiation et huit fiches de suivi (deux fiches de suivi M1, trois fiches de suivi M2, deux fiches de suivi M3, et une fiche de suivi M6) ont été complétées.

A la fin de l'AP, le traitement d'un patient (061-001) n'a pas été initié et aucune fiche d'initiation n'a été remplie. Cependant, pour deux patients (126-001 et 126-002), bien qu'aucune fiche (initiation et suivi) n'ait été complétée, il semblerait que ces deux patients ont été exposés à AKEEGA® (à cause de commandes de traitement reçues).

De plus, quatre des six patients inclus (061-001, 075-001, 125-001 et 126-003) ont complété dix auto-questionnaires sur la qualité de vie (EORTC - QLQ-C30) : trois avant l'initiation du traitement, deux à M1, trois à M2 et un à M3 et M6. Des informations complémentaires concernant les dates des visites ainsi que les fiches complétées se trouvent dans les [Tableau 1](#) et [Tableau 2](#).

Tableau 1. Date des visites et fiches complétées

ID du patient	Date de la fiche de demande d'accès au traitement	Date de la fiche d'initiation	Date de la fiche de visite de suivi M1	Date de la fiche de visite de suivi M2	Date de la fiche de visite de suivi M3	Date de la fiche de visite de suivi M6
061-001	11/09/2023	-	-	-	-	-
075-001	14/06/2023	17/07/2023	14/08/2023	05/09/2023	30/10/2023	05/02/2023 (période)
125-001	12/09/2023	27/09/2023	23/10/2023	23/11/2023 (période)	09/01/2024 (période)	-
126-001	20/11/2023 (période)	-	-	-	-	-
126-002	21/11/2023 (période)	-	-	-	-	-
126-003	13/12/2023 (période)	04/01/2024 ^a (période)	-	15/02/2024 (période)	-	-

^a Ce patient a initié le traitement le 16 décembre 2023 mais sa fiche d'initiation a été remplie le 4 janvier 2024.

Tableau 2. Questionnaires de qualité de vie complétés

ID du patient	A l'initiation du traitement	A M1	A M2	A M3	A M6
061-001	05/10/2023	-	-	-	-
075-001	17/07/2023	-	05/09/2023 ^a	-	-
125-001	22/09/2023	27/10/2023	27/11/2023 (période)	05/01/2024 (période)	27/04/2024 (période)
126-003	-	15/01/2024 (période)	Date inconnue (période)	-	-

^a Ce questionnaire de qualité de vie à M2 a été rempli pendant la première période mais a été reçu durant la période couverte.

Parmi les fiches reçues, il n'y avait qu'une seule donnée manquante (pour le patient 125-001), sur le questionnaire de qualité de vie à M6 pour la variable « avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ? » pour la période couverte et cumulée. Parmi les 5, 18 et 24 fiches d'initiation, de suivi et questionnaires de qualité de vie attendus, 2 (40,0%) fiches d'initiation, 10 (55,6%) fiches de suivi, et 14 (58,3%) questionnaires sur la qualité de vie étaient manquants malgré plusieurs relances aux centres / prescripteurs (période cumulée).

II.1.2. Caractéristiques de la maladie

Conformément au Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (PUT-RD), tous les patients inclus avaient un diagnostic de CPRCm avec des altérations des gènes BRCA1/2 (germinales et/ou somatiques). Au moment du diagnostic initial, les patients avaient entre 38 et 70 ans. Deux patients (061-001 et 075-001) ont été initialement diagnostiqués avec un cancer de la prostate localisé ou localement avancé et quatre patients (125-001, 126-001, 126-002 et 126-003) avec un cancer de la prostate métastatique hormonosensible. Trois patients (126-001, 126-002 et 126-003) avaient des métastases osseuses et quatre (061-001, 075-001, 125-001 et 126-001) avaient des métastases des ganglions lymphatiques. De plus, le patient 126-001 avait des métastases pulmonaires et sous-cutanées. Enfin, le patient 075-001 a également été diagnostiqué avec une lésion métastatique dans le cordon spermatique.

Au moment de la demande d'accès au traitement, les patients avaient entre 52 et 72 ans.

Une comorbidité significative, l'épilepsie, a été rapportée chez un seul patient (061-001).

En ce qui concerne les traitements antérieurs utilisés avant d'atteindre le stade du CPRCm, le patient 061-001 a reçu deux radiothérapies stéréotaxiques. De plus, il a reçu une radiothérapie ganglionnaire en association avec de l'hormonothérapie ainsi que des analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). Les patients 126-001, 126-002 et 126-003 ont reçu du docétaxel et du darolutamine. De plus, le patient 075-001 a reçu une radiothérapie en association avec une hormonothérapie. Cependant, ce traitement était en rapport avec un CPRC non-métastatique.

Concernant les traitements concomitants pour le cancer de la prostate, conformément au PUT-RD, tous les patients inclus ont pris des analogues de la GnRH (soit de l'acétate de leuproréline, de l'acétate de dégarélix ou de la gonadoreline). Le patient 061-001 prenait des analogues de la GnRH avant d'être inclus dans l'AP ainsi que lors de la demande d'accès au traitement. Les cinq autres patients ont commencé à prendre des analogues de la GnRH lors de la demande d'accès au traitement (125-001, 126-001, 126-002 et 126-003) ou lors de l'initiation du traitement dans l'AP (075-001), conformément au PUT-RD.

II.1.3. Caractéristiques des prescripteurs

Quatre prescripteurs (tous spécialisés en oncologie), de quatre établissements hospitaliers différents (deux centres de lutte contre le cancer, un centre hospitalier universitaire et un centre hospitalier général se trouvant en Auvergne-Rhône-Alpes, dans les Hauts-de-France et à la Réunion) ont fait une demande d'accès au traitement pour les six patients inclus.

II.2. Conditions d'utilisation du médicament

Selon le PUT-RD, la dose initiale recommandée d'AKEEGA® est de 200 mg /1 000 mg (soit deux comprimés à double action de 100 mg de niraparib / 500 mg d'acétate d'abiratéron), en une seule prise quotidienne à la même heure environ et à jeun. La castration médicale par un analogue de la GnRH doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. De plus, AKEEGA® est utilisé en association avec 10 mg par jour de prednisone ou de prednisolone. Les patients doivent poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie ou jusqu'à toxicité inacceptable.

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

II.3. Données d'efficacité

A la fin de l'AP, la durée de traitement des trois patients exposés avec au moins une fiche de suivi était de 148, 247 et 319 jours (patients 126-003, 125-001 et 075-001 respectivement).

Aucune fiche d'arrêt de traitement n'a été reçue au 2 mai 2024, date de fin de l'AP, ce qui peut suggérer que les trois patients exposés au traitement étaient toujours sous AKEEGA® à cette date. Pour les deux autres patients avec des commandes régulières d'AKEEGA® mais aucune fiche d'initiation et de suivi, nous pouvons supposer qu'ils étaient encore sous traitement le 2 mai 2024.

II.4. Données de qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à travers les paramètres suivants du questionnaire EORTC QLQ-C30 (15 dimensions) :

- Echelle de santé globale / qualité de vie ;
- Echelle fonctionnelle : aspects physiques, limitations dans les activités quotidiennes, aspects émotionnels, aspects cognitifs et aspects sociaux ;
- Echelle symptomatique : fatigue, nausée et vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation, diarrhée et difficultés financières.

Les patients devaient compléter le questionnaire EORTC QLQ-C30 avant l'initiation et à chaque visite de suivi. Le score total pour chaque dimension allait de 0 à 100. Pour l'échelle de santé globale et l'échelle fonctionnelle, un score élevé représente respectivement une qualité de vie élevée et un niveau sain de fonction/développement. Cependant, pour l'échelle symptomatique, un score élevé représente un niveau élevé de symptomatologie et/ou de problèmes. Pour les trois patients exposés, les résultats étaient les suivants :

Pour le patient 075-001, entre l'initiation et M2, chaque dimension individuelle de l'échelle fonctionnelle était élevée et stable (à 100,00), ce qui montrait un niveau élevé de fonction/développement. Cependant, pour l'échelle symptomatique, le score de ce patient semblait s'être détérioré à M2 pour les dimensions individuelles suivantes : nausées et vomissement, douleur, insomnie et constipation. Pour les autres dimensions individuelles de l'échelle symptomatique, les résultats étaient très bons et stables (0,00 – pas de problèmes ou de symptômes pour ces dimensions).

Pour le patient 125-001, sa qualité de vie semblait s'être améliorée entre l'initiation et M6. Son score pour l'échelle de santé globale a augmenté de 58,33 à l'initiation à 83,33 à M6, et pour chaque dimension individuelle, ce patient avait un meilleur score ou un score stable, à l'exception de la diarrhée pour laquelle le score s'est détérioré.

Pour le patient 126-003, entre M1 (pas de score sur la qualité de vie avant l'initiation) et M2, aucune évolution sur l'échelle de santé globale n'a été constatée. Cependant, à M2, ce patient avait un meilleur score pour le développement cognitif mais un moins bon score pour le développement émotionnel ainsi que pour la douleur. Pour les autres dimensions individuelles, ce patient avait des scores stables entre M1 et M2.

Par ailleurs, le patient 061-001 (traitement non-initié) a également rempli un questionnaire avant traitement. Les résultats ont montré que pour l'échelle fonctionnelle, ce patient avait un score élevé sur les fonctions physiques (86,67), les limitations dans les activités quotidiennes (100,00) et le développement social (100,00). Pour le développement émotionnel, il avait un score de 50,00 et pour le développement cognitif, un score de 33,33. Concernant l'échelle symptomatique, ce patient avait de bons scores pour chaque dimension (0,00 pour nausée et vomissement, insomnie, perte d'appétit, diarrhée et difficultés financières, et 33,33 pour fatigue, douleur et dyspnée) à l'exception de la constipation (66,67). Le score de l'échelle de santé globale pour ce patient était de 83,33.

II.5. Données nationales de pharmacovigilance

Etant donné qu'aucune donnée de pharmacovigilance (PV) n'a été collectée durant la période précédente, les données PV présentées ci-dessous et collectées durant la période couverte sont également considérées en tant que données PV cumulées.

Nombre de cas PV (incluant les suivis reçus) :

Nombre de cas	Nombre de cas graves	Nombre de cas avec issue fatale
2 (20231167381; 20240465260)	1	-

Le tableau suivant présente le nombre d'effets indésirables classés par discipline médicale (SOC) et terme préférentiel (PT) ainsi que par gravité et attente.

MedDRA SOC PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non-graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	1	-	-	-	1	-
Pancytopénie	1	-	-	-	1	-
Troubles généraux et touchant le point d'administration	-	-	1	-	1	-
Fatigue	-	-	1	-	1	-
TOTAL	1	-	1	-	2	-

Depuis le début de l'AP, deux patients ont présenté un effet indésirable (EI) attendu :

- Pancytopénie (grave) (patient 126-002)
- Fatigue (non-grave) (patient 075-001)

Modifications de traitement, interruptions temporaires, arrêts définitifs, issues fatales, EI médicamenteux mettant la vie en danger et situations particulières

Aucun EI médicamenteux ayant conduit à une modification du traitement, à une interruption temporaire ou à un arrêt définitif du traitement n'a été rapporté.

Aucun patient n'est décédé et aucun EI médicamenteux mettant la vie en danger n'a été rapporté.

Enfin, aucune exposition paternelle ou situation particulière n'a été rapportée.

III. CONCLUSION

Entre le 9 mars 2023, date d'autorisation de l'AP, et le 2 mai 2024, date de fin de l'AP, six patients ont été inclus, dont trois (075-001, 125-001 et 126-003) ont été exposés au traitement selon les données collectées via les fiches du PUT-RD. De plus, deux patients inclus semblent avoir été exposés au traitement car plusieurs commandes d'AKEEGA® ont été reçues bien qu'aucune fiche d'initiation ou de suivi n'ait été complétée.

Au total, trois fiches d'initiation, huit fiches de suivi (deux fiches de suivi M1, trois fiches de suivi M2, deux fiches de suivi M3 et une fiche de suivi M6) ainsi que dix auto-questionnaires de qualité de vie (trois à l'initiation, deux à M1, trois à M2, un à M3 et un à M6) ont été complétés.

A la fin de l'AP, la durée de traitement des trois patients exposés avec au moins une fiche de suivi était de 148, 247 et 319 jours (patients 126-003, 125-001 et 075-001 respectivement).

Concernant les questionnaires EORTC QLQ-C30 sur la qualité de vie, parmi les trois patients exposés, le score de l'échelle de santé global a augmenté pour deux patients et est resté stable pour un patient.

Les données PV collectées sont comparables à ce qui est inclus dans le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Au 2 mai 2024, date de fin de l'AP, aucune fiche d'arrêt de traitement n'a été reçue, ce qui peut suggérer que les cinq patients considérés comme exposés au traitement étaient toujours sous AKEEGA® à cette date.

En conclusion, et malgré les données manquantes et le faible nombre de patients, la balance bénéfice-risque pour AKEEGA® reste inchangée selon les données collectées dans le cadre de l'AP.