



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 janvier 2026

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

AKEEGA – Examen – Pré-AMM – Première demande (CT AP-532) – JANSSEN-CILAG

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à l'évaluation d'AKEEGA. Et ce sont Guillaume Marie et Sylvie Chevret les rapporteurs au sein de la Commission.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous examinez, aujourd'hui, la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité AKEEGA, dans le cancer de la prostate hormonosensible métastatique. AKEEGA est une association fixe de deux molécules, un inhibiteur de PARP, le niraparib, et un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes, l'acétate d'abiratéron. C'est un traitement qui se prend par voie orale. Et nous avons reçu la présomption de B/R positif de l'ANSM dans le même périmètre que celui revendiqué par le laboratoire, à savoir en association à la prednisone ou à la prednisolone et à un traitement par suppression androgénique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible avec mutation des gènes BRCA 1 et 2. Pour rappel, les mutations BRCA sont les plus fréquentes des mutations des gènes de réparation de l'ADN, dites mutations HRR et qui sont associées à un pronostic défavorable de la maladie.

Très brièvement, pour ce qui est de la prise en charge thérapeutique chez ces patients, en première ligne, il est préconisé l'association d'un traitement par suppression androgénique et d'une hormonothérapie de nouvelle génération, plus ou moins avec du Docetaxel en cas de haut volume tumoral. À noter, également, qu'à ce jour, les inhibiteurs de PARP, dont AKEEGA, sont indiqués à un stade plus avancé de la maladie, donc chez les patients avec un cancer de la prostate métastatique, mais résistant à la castration.

De quelles données dispose-t-on à l'appui de ce dossier ? On dispose des résultats d'une étude de phase III, multicentrique, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle qui a inclus environ 700 patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique, avec mutation des gènes HRR, et qui avait pour objectif d'évaluer la supériorité de l'association niraparib-acétate d'abiratéron versus l'acétate d'abiratéron. Tous les patients recevaient, également, un traitement par prednisone-prednisolone et par suppression androgénique, conformément aux recommandations. On dispose d'une extraction de janvier 2025, soit un suivi médian de 31 mois, qui correspond à l'analyse principale pour le critère de jugement principal et à une première analyse intermédiaire pour l'un des critères de jugement secondaires hiérarchisés qui est la survie globale.

Les critères d'efficacité ont été analysés via une analyse hiérarchique avec recyclage du risque alpha dans trois populations. La population des patients BRCA qui est la population qui nous intéresse plus particulièrement aujourd'hui, puisque c'est le périmètre revendiqué par le laboratoire et qui correspond à 56 % des patients de l'étude. La population des patients HRR effectors. Et la population toutes mutations comprises, soit la population ITT.

Le critère de jugement principal, c'était la survie sans progression radiographique, qui était significative en faveur du traitement AKEEGA, dans les trois populations. Pour ce qui est des critères de jugement secondaires hiérarchisés, on avait également le délai jusqu'à la progression symptomatique, qui a aussi montré un bénéfice en faveur d'AKEEGA dans les trois populations. En revanche, concernant la survie globale, il n'y avait pas de différence particulièrement significative entre les deux groupes de traitement pour cette première

analyse intermédiaire. Et l'on a reçu, également, en cours d'instruction, les résultats de la deuxième analyse intermédiaire de survie globale qui, là encore, a montré des résultats non significatifs.

La qualité de vie était exploratoire. Et pour ce qui est de la tolérance, on a un profil de tolérance assez toxique, mais connu par rapport à la classe des inhibiteurs de PARP, avec plus de 75 % des patients qui ont présenté un EI de grade supérieur ou égal à trois dans le groupe Niraparib, par rapport à 59 % dans le groupe placebo. On avait, également, observé deux fois plus d'EI ayant entraîné le décès, dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo. Et il y avait également beaucoup plus de toxicité hématologique, dans le groupe traitement par rapport au groupe placebo, avec, notamment, des anémies, neutropénies et thrombopénies. On a aussi eu l'apparition d'un cas de syndrome myélodysplasique dans le groupe Niraparib acétate d'abiratéron.

Pour ce qui est du plan de développement, dans l'indication qui nous intéresse, c'est l'étude amplitude qui arrive à la fin et dont on attend l'analyse finale de la survie globale pour le dernier semestre 2027.

Au total, on dispose des données d'un essai de phase III, randomisé, en double aveugle, qui a montré un effet bénéfique en faveur d'AKEEGA, en termes de survie sans progression radiologique et de délai jusqu'à la progression symptomatique, dans trois populations et, notamment, la population des patients BRCA. En revanche, il n'y a pas de démonstration d'effets bénéfiques en termes de survie globale dans les deux analyses intermédiaires que l'on a reçues. On attend les résultats de la survie globale finale pour fin 2027. La qualité de vie était exploratoire. Et pour ce qui est de la tolérance, on avait un profil de toxicité en lien avec la classe des inhibiteurs de PARP, avec un taux important d'EI de grade 3, des toxicités hématologiques. Et, pour rappel, un plan de gestion des risques qui précise le risque important potentiel de leucémie aiguë syndrome myélodysplasique.

Enfin, pour rappel, la CT a évalué les différentes alternatives disponibles à ce stade de la stratégie thérapeutique. Avec, notamment, les hormonothérapies de nouvelle génération, qui ont toutes montré un bénéfice en termes de survie globale et que la CT n'a pas positionnées les unes par rapport aux autres, compte tenu des développements concomitants. Elle leur a octroyé un SMR important et une ASMR III pour ce qui est des récepteurs aux androgènes et une ASMR IV pour la chimiothérapie par TAXOTERE.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à l'expertise du Docteur Guillaume Marie et du Professeur Sylvie Chevret. Et il n'y avait pas de contribution de l'association de patients.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Marie ?

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- L'objectif était de rebalayer le périmètre de l'accès précoce. On a affaire à une maladie, le cancer de la prostate hormonosensible métastatique avec des altérations de BRCA. C'est un pronostic défavorable. On connaît ce groupe de maladies, qui a une survie plus compliquée que les autres localisations et les autres mutations. Avec, souvent, une maladie qui est d'emblée métastatique, avec un peu au volume tumoral, avec une survie sans progression moyenne de 26 mois. En revanche, ce sont des altérations

génétiques assez rares. Cela représente 8 à 10 % des patients qui sont métastatiques, soit une estimation de 900 patients par an en France. Les complications liées au cancer de prostate, vous en avez déjà entendu parler, avec les douleurs osseuses, les douleurs squelettiques, les complications fracturaires et l'altération de l'état général progressif. Avec 23 % des patients qui sont douloureux à l'inclusion. On est donc face à une maladie grave et invalidante.

La stratégie thérapeutique, la cheffe de projet vous en a déjà parlé au préalable, avec cette possibilité d'utilisation des inhibiteurs de PARP, uniquement, en phase métastatique résistante à la castration, donc après les traitements d'hormonothérapie habituels, à savoir les hormonothérapies de nouvelle génération ou le Docetaxel qui intervient, maintenant, parfois, en première ligne, en plus des autres thérapeutiques. Il y a des mécanismes de résistance qui sont assez fréquents dans la population BRCA et une molécule qui n'est pas utilisée très longtemps. Il y a un pronostic défavorable persistant chez les patients mutés BRCA. Et l'utilisation des inhibiteurs de PARP dès la phase hormonosensible était un peu la question de l'étude. Le besoin est partiellement couvert par les molécules qui ont été précédemment citées.

Dans l'étude AMPLITUDE, qui a déjà été exposée au préalable, on se retrouve avec une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, avec plusieurs amendements qui vont être repris par la suite. Une population qui retrouvait 56 % de patients mutés BRCA 1 et 2, avec un haut volume tumoral qui était chez quasiment 80 % des patients. Un âge au diagnostic qui était assez jeune, comme on le retrouve dans les populations BRCA. Donc, une population assez représentative. Le bras comparateur avec l'abiratéron et les corticoïdes. Les éléments d'évaluation ont déjà été repris et expliqués. On se retrouve face à un essai positif sur la survie sans progression radiologique. En revanche, sur la survie globale, cela n'a pas été atteint sur l'analyse intermédiaire qui nous a été fournie récemment. Il y a un caractère assez toxique de la thérapeutique, avec des grades 3 au-delà de 75 %. Le détail sur les complications a déjà été repris par la cheffe de projet.

Le caractère innovant, c'est l'idée que ce soit la première démonstration d'efficacité sur un inhibiteur de PARP, avec une réduction du risque de progression, qui est surtout dans la population BRCA, ce qui fait que l'indication a été restreinte à cette population-là. Avec, à la clé, une étude de phase III, avec une méthodologie qui me semble robuste. Avec, en revanche, une toxicité qui est assez importante pour les patients exposés à la thérapeutique par inhibiteur de PARP. Donc, c'est partiellement satisfaisant. Et le point négatif sur la survie globale, je pense que Sylvie Chevret va revenir dessus.

Le traitement ne peut pas être différé parce que c'est une maladie qui est plus agressive que les autres, avec une résistance qui intervient plus rapidement que chez les autres patients, avec un risque d'émergence de nouvelles mutations. Donc, c'était l'idée de les mettre dès le stade hormonosensible et avec le concept de synergies potentielles entre l'inhibiteur de PARP et l'hormonothérapie de nouvelle génération. On avait, quand même, une population atteinte d'une maladie métastatique élevée, donc qui nécessitait une prise en charge optimale. La prise en charge ne peut donc pas être différée.

Pour ce qui est du PUT-RD, la réponse aux PSA, on sait que c'est un élément clé. Plus les PSA diminuent vite, plus la réponse va être prolongée ou satisfaisante, la réévaluation

morphologique et le score de qualité de vie qui était exploratoire aussi. Mais je pense que dans le PUT-RD, il est important de le remettre. Le sur-risque de complication hématologique avec les inhibiteurs de PARP, il y a une nécessité de surveiller l'apparition de syndrome myélodysplasique. Ensuite, concernant le recours à la transfusion, on n'utilise pas le support transfusionnel dans le cadre des hormonothérapies de nouvelle génération. La toxicité est beaucoup plus importante au niveau hématologique. Et le recours à la transfusion est plus important en cas de recours à l'inhibiteur de PARP. Donc, ce sont des choses à prendre en compte en cas d'accès précoce.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Monsieur Marie. Madame Chevret ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'a un peu gênée sur ce dossier, ce sont le nombre d'hypothèses qui sont faites. En effet, on avait trois populations, un critère de jugement principal et deux critères de secondaire clé. Donc, cela a conduit à neuf hypothèses qui ont été hiérarchisées dans le plan d'analyse statistique, avec un recyclage du risque alpha. Des hypothèses qui sont essentiellement postulées sur la population totale, donc en position trois dans les hypothèses, sur les populations, puisque la première, ce sont les BRCA, la deuxième, ce sont les effecteurs HRR et la troisième, c'est l'ensemble des malades.

Cela dit, il y avait deux analyses intermédiaires qui étaient prévues sur la survie globale après un décompte, là encore, sur la population totale du nombre de décès observés, qui correspondait, à peu près, à 40 % et à 65 % des événements totaux que l'on devait observer. Et, encore une fois, avec un bon contrôle du risque alpha.

Ce que je voulais dire, c'est qu'il y a eu beaucoup d'amendements en cours d'études, que ce soit sur les hypothèses, le nombre de sujets à inclure, sur les critères secondaires, notamment, celui sur le temps de survenue de progression symptomatique qui, au départ, incluait dans les événements le décès sans progression et qui, ensuite, les a écartés.

Donc, il y a un bénéfice sur les progressions radiologiques. Je voulais revenir là-dessus, sur la service en progression radiologique qui est portée, principalement, par un bénéfice sur les progressions radiologiques. Ce qui m'a gênée, c'est que ces progressions radiologiques sont définies de façon composite. Par exemple, je n'ai pas retrouvé de détails sur l'effet spécifique sur l'os plutôt que les tissus mous. D'autant que celle qui touche l'os n'était pas définie selon le Recist. C'était ma question pour Jean-Pierre.

La deuxième chose, c'est qu'il y a une augmentation relative des décès sans progression dans le bras niraparib, avec 5 % des événements dans le bras placebo qui sont des décès sans progression, contre 20 % dans le bras niraparib.

Enfin, on ne trouve pas de bénéfices en survie globale, sur les deux analyses intermédiaires sur cette population qui était retenue par le laboratoire, sur les BRCA, avec un intervalle de confiance qui comprend l'absence d'effet.

Et quelque chose qui m'intéressait et que je voulais souligner pour les membres de la Commission, c'est que, quand on fait une analyse un peu trop précoce, on a, parfois, une estimation un peu trop optimiste de l'effet du traitement. Et l'on voit bien que, tout en restant

dans l'intervalle de confiance qui était imprécis de la première analyse intermédiaire, le HR se rapproche de 1.

Enfin, comme cela a été dit, il y a beaucoup d'événements indésirables hématologiques. Je ne sais pas si Étienne Lengliné veut les commenter. Ce qui m'a surprise, c'est que cela touche les trois lignées des anémies, des thrombopénies et des leucopénies. Ce qui fait que la balance bénéfice-risque me semblait à discuter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Madame Chevret. Peut-être une réponse de Monsieur Marie sur la question de Madame Chevret ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'autant que j'avais l'impression que, peut-être, les atteintes osseuses étaient plus douloureuses que les atteintes des tissus mous.

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- C'est ce que je disais tout à l'heure, les atteintes osseuses, finalement, c'est ce qui est source de fracture et source de douleur. Cela étant, ce sont des choses qui sont assez classiques pour moi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'a frappée, c'est qu'il y a une distinction claire dans le protocole, ce qui est un peu inhabituel, sur la définition des progressions, sur les tissus mous définis sur le Recist, sur les os définis avec une autre échelle. Voilà ma question : est-ce habituel ? Il me semblait, dans le cancer de la prostate, n'avoir jamais vu cette distinction.

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- Non, ce n'est pas habituel.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Donc, c'est cela l'investigateur. Mais il est vrai que c'est un essai en double aveugle. On peut imaginer que cela n'a pas eu de répercussions. Mais je me suis demandé pourquoi ils avaient choisi ce mode d'évaluation. Et j'ai trouvé dommage de ne pas avoir la distinction des progressions observées dans les deux bras pour mieux comprendre le bénéfice pour le patient.

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- Pour les troubles hématologiques, ce sont des choses habituelles avec les inhibiteurs de PARP.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a un syndrome myélodysplasique qui a été observé dans les stables d'essai, avec un suivi qui reste, quand même, encore, d'une trentaine de mois, je crois.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Je peux commenter, si vous voulez. De plus, je fais toujours ce commentaire, à chaque fois que l'on voit un inhibiteur de PARP. Mais la toxicité hématologique est bien connue pour tous les inhibiteurs de PARP. Et, le surcroît de risque de survenue de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë a été documenté, notamment sur des bases de pharmacovigilance, avec un risque quasiment doublé par rapport aux patients qui étaient dans les bras contrôle des essais cliniques.

Les deux points, un peu, d'inquiétude ou de vigilance sont, d'une part, sur l'intensité des cytopénies. Je ne trouve que ce n'est jamais clair, à quel point c'est exploré, parce qu'une anémie ou une bicytopénie ou une pancytopénie, tant que l'on ne fait pas un myélogramme,

ce n'est pas classé en syndrome myélodysplasique. Donc, je ne sais pas à quel point c'est exploré dans les essais et dans la pratique courante.

D'autre part, plus c'est utilisé dans de premières lignes ou dans des phases précoces des différentes maladies, plus les patients vont être exposés longtemps et plus, éventuellement, ce risque de maladie hématologique, quand même grave, est présent. Les premières indications étaient données plutôt dans des situations assez avancées, avec des espérances de vie qui étaient courtes. Maintenant, ce sont des indications où l'on s'attend, quand même, à ce que les gens soient exposés pendant assez longtemps à ces inhibiteurs et, potentiellement, au risque. On va me dire qu'ils ont aussi reçu moins de traitement préalable, donc, que, peut-être, le risque est plus faible. Mais le risque est bien documenté, ce sont des maladies vraiment graves, d'évolution rapide. Donc, vigilance.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Monsieur Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- J'aurais aimé que Monsieur Marie revienne un peu sur les traitements appropriés, parce que, pour moi, ce n'est pas très clair. Et j'ai l'impression qu'au même stade de la maladie, il y a des traitements appropriés, les nouveaux anti-androgéniques ou inhibiteurs, non pas de PARP, et qu'ils ont démontré un bénéfice en survie. Sont-ils exactement au même stade ? Pouvez-vous me préciser cela, parce que ce n'est pas clair dans mon esprit ?

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- En réalité, ils ont tous suivi leur développement un peu en parallèle. Donc, il n'y a jamais eu de comparaison entre chaque hormonothérapie de nouvelle génération, l'enzalutamide, l'apalutamide, la darotulamide et l'abiratérone. Ils ont eu des développements un peu concomitants et ils n'ont jamais voulu se comparer entre eux. Ces thérapeutiques sont utilisées depuis dix ans, maintenant, je pense. Pas au stade hormonosensible initialement. C'était hormonorésistant, puis ils ont remonté les lignes progressivement. Et, en l'occurrence, en première ligne d'un traitement standard d'un cancer de prostate hormonosensible d'emblée métastatique, ils ont toute leur place. Chacune des molécules citées est utilisable aussi. Il n'y a pas que l'abiratérone associée à la castration chimique ou à la castration chirurgicale. Cela étant, la castration chirurgicale ne se fait plus trop. Mais ce sont des traitements qui sont comparables, tout comme l'abiratérone. Ce sont des alternatives thérapeutiques, également.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Monsieur Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à nos experts. Je ne crois pas avoir vu d'estimations, même si elles sont actuellement non matures, sur le suivi global. J'ai vu, dans le document préparatoire, 0,75, avec un intérêt de confiance à 1.1. Donc, cela va dans le bon sens.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, cela va dans le bon sens. Mais je n'ai pas compris votre question, Monsieur Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Mais vous l'avez peut-être dit. Si l'on avait été sur un effet nul, centré sur 1, ou à l'inverse, on aurait pu se dire...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- RCA, c'est de l'ordre de 0,75 à 0,8. C'est passé de 0,75 à la première analyse intermédiaire, c'est ce que je disais tout à l'heure, à 0,80 à la deuxième. On attend l'analyse finale, je pense, pour juin 2027, au deuxième ou au troisième trimestre 2027, je ne sais plus.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- OK. Pardon, j'avais raté cela.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, c'est cela, ils nous ont précisé cela, c'est pour juin 2027.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci de votre confirmation.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. On a bien perçu que ce traitement avait démontré une certaine efficacité, mais sur des données qui sont encore immatures. Il y a quand même une réflexion sur l'importance de la présomption d'innovation. D'autre part, on a entendu, également, qu'il y avait des traitements appropriés dans la même classe, dans la même ligne thérapeutique. Au niveau du Bureau, quand on avait réfléchi à ce dossier, il nous semblait, quand même, que c'était plutôt défavorable, en particulier, sur la présomption d'innovation. Vous avez entendu les présentations, donc je vous laisse voter sur les quatre critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants et vous avez voté, à l'unanimité, pour le premier critère, 20 voix pour, deuxième critère 20 voix contre, troisième critère 20 voix contre et quatrième critère 20 voix contre. C'est un refus de l'accès précoce.