

Direction Europe et Innovation

Pôle accès précoces et compassionnels

CIS : 67215818 - 100 mg, comprimés pelliculés

CIS : 65913450 - 150 mg, comprimés pelliculés

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DES MEDICAMENTS**

OGSIVEO 100 mg, comprimés pelliculés

OGSIVEO 150 mg, comprimés pelliculés

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 30 août 2024, complétée les 5 septembre 2024, 20 septembre 2024, 24 septembre 2024 et 6 décembre 2024

Nom du demandeur : LABORATOIRE CEVIDRA

Dénomination des médicaments) : **OGSIVEO 100 mg, comprimés pelliculés et OGSIVEO 150 mg, comprimés pelliculés**

DCI/nom de code : nirogacestat

Indication thérapeutique revendiquée :

« 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, des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ».

Avis de l'ANSM :

- **L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments «OGSIVEO 100 mg, comprimés pelliculés et OGSIVEO 150 mg, comprimés pelliculés» dans l'indication thérapeutique :**

«OGSIVEO est indiqué en monothérapie 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.»

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Annexe : motivation scientifique de l'avis de l'ANSM
Pièces jointes : RCP, étiquetage, notice

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne est en cours d'évaluation à l'agence européenne des médicaments (EMA) pour ces médicaments dans la même indication que celle revendiquée dans le cadre de la présente demande d'accès précoce.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique /toxicologique/préclinique :

Le médicament qui sera mis à disposition dans le cadre de cet accès précoce est le produit utilisé en essai clinique, préalablement évalué et autorisé en Europe.

La qualité pharmaceutique et les données non cliniques sont par conséquent suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation de ce médicament dans le cadre de l'accès précoce.

- Au plan clinique :

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle (DB), contrôlée par placebo, comparant nirogacestat en monothérapie à un placebo chez des patients adultes atteints de tumeurs desmoïdes en progression, menée en Europe, aux USA, au Canada et au Royaume Uni. Le critère d'évaluation principal de cette étude était la survie sans progression (SSP) d'une tumeur cible basée sur les critères RECIST v1.1, évaluée par une revue centrale indépendante en aveugle ou sur la progression clinique par l'investigateur (et évaluée par une revue indépendante). Les critères secondaires d'évaluation incluaient le taux de réponse objective (réponse complète ou réponse partielle définie comme étant une réduction \geq 20% du volume de la tumeur) ainsi que des résultats rapportés par les patients.

Au total, 142 participants ont été randomisés et ont reçu soit du nirogacestat 150 mg 2 fois par jour (n=70) soit un placebo (n= 72). Les caractéristiques des participants étaient similaires entre les groupes de traitement : la majorité des participants étaient des femmes (65 %), dont 80 % en âge de procréer. L'âge moyen était de 37 ans (min, max : 18, 76). La majorité des participants avait déjà reçu un traitement et était considérée réfractaire ou récurrente (69 % et 8 %, respectivement).

Une amélioration statistiquement significative de la SSP a été observée chez les patients traités par nirogacestat par rapport au placebo, avec une réduction de 71 % du risque de progression de la maladie ou de décès (HR 0,29 [IC 95 % : 0,15, 0,55] ; $p < 0,001$).

Le taux de réponse objective s'est également amélioré de manière statistiquement significative, avec 41 % dans le groupe nirogacestat contre 7 % dans le groupe placebo. Au total, 7 % des participants ont obtenu une réponse complète et 34 % une réponse partielle dans le groupe nirogacestat, contre respectivement 0 et 8 % dans le groupe placebo. Le délai médian de réponse objective pour les participants recevant nirogacestat était de 5,6 mois, contre 11,1 mois dans le groupe placebo.

À l'appui du critère d'évaluation principal, les résultats rapportés par les patients ont montré une réduction statistiquement significative de la douleur, ainsi que des améliorations de la qualité de vie chez les participants traités par le nirogacestat, par rapport aux participants du groupe placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été la diarrhée, la toxicité ovarienne se manifestant par des modifications de la régularité du cycle menstruel ou par l'apparition de symptômes de carence en œstrogènes, les éruptions cutanées, les nausées, la fatigue, la stomatite, les céphalées, les douleurs abdominales, la toux, l'alopécie, les infections des voies respiratoires supérieures et la dyspnée. Le nirogacestat étant susceptible de provoquer des malformations fœtales, les patientes en âge de procréer doivent utiliser deux méthodes de contraception recommandées, dont une méthode hautement efficace et une méthode de barrière, pendant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose.

Au total, les données cliniques actuellement disponibles sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce

APAC_AAP_FOR02 v01

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments OGSIVEO 100 mg, comprimés pelliculés et OGSIVEO 150 mg, comprimés pelliculés dans l'indication suivante :

« OGSIVEO est indiqué en monothérapie 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. »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre se trouvent en pièces jointes.