

**Direction Europe et Innovation**

Pôle accès précoces et compassionnels

Akeega 50 mg/500 mg comprimés pelliculés : CIS 6 685 548 0

Akeega 100 mg/500 mg comprimés pelliculés : CIS 6 932 499 0

**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**

**AKEEGA 50 mg/500 mg comprimés pelliculés  
AKEEGA 100 mg/500 mg comprimés pelliculés**

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

**Date du dépôt de la demande** : 31 juillet 2025, complétée le 5 août 2025, le 6 novembre 2025, le 26 novembre 2025, le 8 décembre 2025 et le 9 janvier 2026 ;

**Nom du demandeur** : JANSSEN CILAG

**Dénomination des médicaments** :

- AKEEGA 50 mg /500 mg, comprimés pelliculés
- AKEEGA 100 mg /500 mg, comprimés pelliculés

**DCI/nom de code** : Niraparib / Acétate d'abiratéron

**Indication thérapeutique revendiquée** : en association à la prednisone ou à la prednisolone et à un traitement par suppression androgénique (ADT) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) avec altérations des gènes BRCA (germinales et/ou somatiques).

**Avis de l'ANSM :**

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments **AKEEGA 50 mg/500 mg comprimés pelliculés et AKEEGA 100 mg/500 mg comprimés pelliculés** dans l'indication thérapeutique :

« en association à la prednisone ou à la prednisolone et à un traitement par suppression androgénique (ADT) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) avec mutations des gènes BRCA 1/2 (germinales et/ou somatiques) ».

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.

Directeur Europe et Innovation

Vincent Gazin  
Directeur Adjoint Europe et Innovation

Signature numérique  
de Vincent GAZIN  
Date : 2026.01.13  
17:18:57 +01'00'

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

APAC\_AAP\_FOR02 v01

## **Annexe : 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.

Les spécialités pharmaceutiques AKEEGA 50 mg/500 mg comprimés pelliculés et AKEEGA 100 mg/500 mg comprimés pelliculés (niraparib /acétate d'abiratéronne) disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne depuis le 19 avril 2023 en association avec la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPRCm), avec mutations des gènes BRCA 1/2 (germinales et/ou somatiques) et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée.

Une demande d'extension de l'AMM dans l'indication de la présente demande d'accès précoce est en cours d'évaluation par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur de l'autorisation d'accès précoce que :

- **Au plan préclinique et de la qualité pharmaceutique :**

Le médicament disposant déjà d'une AMM, la qualité pharmaceutique et les données précliniques sont suffisamment démontrées pour garantir la sécurité des patients au regard du rapport bénéfice/risque de ce médicament, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation dans l'accès précoce revendiqué.

- **Au plan clinique :**

AKEEGA est une spécialité pharmaceutique composée d'une association de niraparib, un inhibiteur de l'enzyme poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), et d'acétate d'abiratéronne (une prodrogue de l'abiratéronne), un inhibiteur du CYP17, ciblant deux mécanismes oncogéniques chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique et des mutations des gènes HRR.

Le cancer de la prostate sensible aux androgènes répond aux traitements qui diminuent les taux d'androgènes. Les traitements supprimeurs des androgènes, tels que les analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) ou l'orchidectomie, réduisent la production d'androgènes dans les testicules mais n'affectent pas leur production par les glandes surrénales ni dans la tumeur. Administré en même temps que des analogues de la LHRH (ou que l'orchidectomie), le traitement par l'acétate d'abiratéronne abaisse le taux de testostérone sérique à un niveau indétectable (par les méthodes de dosage commercialisées).

### **Besoin médical / Nombre de patients estimé :**

Le cancer de la prostate se situe au 1er rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme, avec environ 60 000 nouveaux cas en 2018 et 9 200 décès en 2021. Il s'agit d'un cancer qui évolue en général en plusieurs stades dont la gravité, le pronostic et les objectifs de prise en charge sont différents.

Parmi ces stades, le CPHSm constitue une maladie invalidante avec un impact majeur sur la qualité de vie, lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Il s'agit d'une maladie grave, engageant le pronostic vital, avec une survie médiane comprise entre 13 et 75 mois en fonction des facteurs pronostiques de chaque patient. L'évolution vers le dernier stade de la maladie (mCRPC) est inéluctable, celle-ci survenant dans les 1 à 3 ans suivant le diagnostic de CPHSm. Parmi les patients atteints de CPHSm, environ 15 à 30% présentent une altération des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (HRR), tels que BRCA1, BRCA2 ou CDK12. Ces mutations sont associées à des formes plus agressives de cancer, caractérisées par une progression rapide vers le stade mCRPC et une réduction de la médiane de survie globale pouvant aller de 20 à 50 mois par rapport aux patients qui ne présentent pas ce type de mutations.

Les CPHSm HRR mutés sont donc des maladies particulièrement graves, invalidantes avec un pronostic plus sombre, ne disposant pas de traitements médicamenteux ciblés autorisés à ce jour. La prise en charge thérapeutique prend en compte les altérations génétiques (notamment BRCA/HRR) au stade mCRPC (ESMO 2025 en cours de révision). A ce jour, la prise en charge des CPHSm HRR mutés est identique à celle des autres patients CPHSm.

## **Données d'efficacité et sécurité**

### **➤ Données d'efficacité**

**L'efficacité d'AKEEGA** a été établie dans l'étude clinique AMPLITUDE (Étude 67652000PCR3002, EudraCT n° 2020-002209-25).

AMPLITUDE est une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multinationale, évaluant l'association du niraparib (200 mg) et de l'acétate d'abiratéron (1 000 mg) plus prednisone (ou prednisolone) (5 mg) (AAP) une fois par jour par rapport au traitement de référence (AAP seul) chez 696 patients atteints d'un CPHSm et présentant certaines altérations des gènes HRR. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir niraparib plus AAP (N = 348) ou un placebo plus AAP (N = 348) par voie orale une fois par jour. La randomisation était stratifiée selon l'altération des gènes HRR (BRCA2 versus CDK12 versus toutes les autres altérations pathogènes), un traitement antérieur par docétaxel au stade CPHSm (oui ou non) et le volume de la maladie au moment de la phase de sélection (haut versus bas). Le traitement a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou le décès.

Au total, 696 patients présentant au moins une des mutations suivantes ont été inclus (dont 348 ont reçu AKEEGA) : BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L. Parmi eux, 387 patients avec une mutation BRCA1/2 ont été inclus dans l'étude (191 ont reçu AKEEGA). De plus, 309 patients avec une mutation autre que BRCA1/2 (BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, PALB2, RAD51B, RAD54L) ont été inclus dans l'étude (157 ont reçu AKEEGA). Le score ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status*) était de 0 chez 68,0 % des patients, de 1 chez 31,0 % et de 2 chez 1,0 % à l'inclusion. La majorité des patients avaient reçu une suppression androgénique par analogue de la GnRH (95,3 %) et une castration chirurgicale par orchidectomie bilatérale a été rapportée chez 6,5 % des patients. Les patients n'ayant pas eu d'orchidectomie ont poursuivi une suppression androgénique par analogue de la GnRH.

**Le critère d'évaluation principal**, la survie sans progression radiologique (SSPr), était définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la date de la première progression radiologique évaluée par l'investigateur, ou le décès toutes causes confondues, quel que soit l'ordre de survenue. La progression radiologique a été déterminée comme la première occurrence de progression à la scintigraphie osseuse (selon les critères du Prostate Cancer Working Group 3 [groupe de travail 3 sur le cancer de la prostate]) ou de lésions des tissus mous par tomodensitométrie (TDM) ou IRM (selon les critères RECIST 1.1).

**Les critères d'évaluation secondaires clés** sont le délai jusqu'à la progression symptomatique (TSP) et la survie globale (SG). Le TSP était défini comme le temps écoulé entre la randomisation et la progression symptomatique, incluant l'utilisation de radiothérapie externe pour des symptômes squelettiques ou pelviens, des événements morbides liés au cancer, l'initiation d'un nouveau traitement systémique anticancéreux et d'autres procédures liées au cancer.

Les critères d'évaluation ont été testés formellement dans l'ordre suivant : SSPr, TSP et SG, avec un contrôle de la multiplicité des analyses (analyses intermédiaires, analyse finale) selon une méthodologie séquentielle par sous-groupes : BRCA mutés, HRR effecteurs puis l'ensemble des patients HRR mutés.

Les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux bras de traitement ainsi qu'entre la population BRCA1/2 et la population comprenant l'ensemble des patients HRR mutés dans l'étude AMPLITUDE. Globalement, l'âge médian à l'inclusion était de 67 ans (intervalle 41-92) et 20,9 % des patients avaient ≥ 75 ans. Dans la population étudiée, 69,5 % étaient caucasiens, 23,8 % asiatiques et 3,6 % noirs ou afro-américains. Une origine hispanique ou latino-américaine a été rapportée chez 12 % des patients. Au moment du diagnostic, le PSA médian était de 107,00 µg/L (intervalle 0,1-15 900,0) et la majorité (82,2 %) des patients avaient un score de Gleason ≥ 8. À l'inclusion, 98,2 % présentaient des métastases osseuses, et 40,8 % uniquement osseuses (sans autre site métastatique), 16,5 % des métastases viscérales (foie, poumon ou glande surrénale) et 49,6 % des métastases ganglionnaires. La majorité des patients avaient une maladie à volume élevé (79,1 %) et 20,9 % une maladie à faible volume. Un traitement préalable par docétaxel a été rapporté chez 16,0 % des patients. Des agents protecteurs osseux (bisphosphonates ou denosumab) ont été utilisés chez 23,5 % des patients avec des taux similaires entre les bras de traitement.

**Dans la population BRCA1/2**, une amélioration clinique statistiquement significative de la SSPr a été observée chez les sujets traités par niraparib + AAP, comparativement aux sujets traités par placebo + AAP :

- L'analyse finale de la SSPr évaluée par l'investigateur, au moment de l'extraction des données du 07/01/2025, a ainsi montré 93 événements (47,4 %) dans le groupe placebo + AAP, contre 57 (29,8 %) dans le groupe niraparib + AAP avec une réduction des événements de progression radiologique ou de décès, de 49% [HR: 0.51 (IC à 95 %: 0.370, 0.717); p<0.0001].
- La médiane de survie sans progression radiologique (SSPr) n'a pas été atteinte dans le groupe niraparib + AAP, alors qu'elle était de 25,99 mois (IC à 95 % : 22,11 ; 41,17) dans le groupe placebo.
- Les résultats de l'analyse de sensibilité par BICR (*Blinded Independent Central Review*) étaient cohérents avec les résultats la SSPr évaluée par l'investigateur [HR : 0,514 (IC à 95 % : 0,366, 0,723)], ainsi que l'analyse de sensibilité du SSPr non censuré pour la thérapie ultérieure [HR : 0,515 (IC à 95 % : 0,375, 0,706)].

Le critère d'évaluation secondaire, le TSP, a également atteint le seuil de signification statistique dans la population BRCA, au moment de l'extraction des données du 7 janvier 2025, avec 31 événements (16,2 %) dans le groupe niraparib + AAP contre 66 événements (33,7 %) dans le groupe placebo + AAP [HR : 0,444 (IC à 95 % : 0,290 ; 0,681) ; p = 0,0001 (limite de Kim-DeMets : 0,03426)].

La SG n'a pas montré d'amélioration statistiquement significative au cours de l'analyse intermédiaire n°2 (IA2) (extraction des données du 3 octobre 2025), réalisée sur la base de 65 décès (34 %) dans le groupe niraparib + AAP et de 80 décès (40,8 %) dans le groupe placebo + AAP. La SG médiane était de 52,0 mois dans le groupe niraparib + AAP et de 47,6 mois dans le groupe placebo + AAP. Le rapport de risque (HR) était de 0,799 (IC à 95 % : 0,576 ; 1,109), avec un test du log-rank stratifié (p = 0,1793), supérieur au seuil de signification prédéfini de 0,012491. Par conséquent, les résultats de SG de l'étude IA2 n'ont pas atteint le seuil de signification statistique, bien qu'une tendance positive soit observée.

**Dans la population HRR mutés**, les résultats de l'essai AMPLITUDE indiquent pour l'association fixe niraparib/AAP par rapport au placebo + AAP :

- En terme de SSPr, une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque de progression radiologique de 37,5% [HR : 0,625 (IC à 95 % : 0.490, 0.799) ; p = 0,0001].
- En termes de TSP, une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du risque de progression symptomatique de 49,7% [HR : 0.503 (IC à 95 % : 0.364, 0.695) ; p<0,0001].
- La SG n'a pas montré d'amélioration statistiquement significative au cours de l'analyse intermédiaire n°1 (IA1) [HR=0,785 (IC à 95 % : 0.591, 1.044) ; p=0,0951].

**Dans la population non-porteurs des gène BRCA1/2**, les données disponibles à ce jour ne montrent pas d'efficacité clinique en termes de SSPr [HR: 0.815 (IC à 95 %: 0.563, 1.178); p=0.2749], de TSP [HR: 0.593 (IC à 95 %: 0.360, 0.978); p=0.0385] ou de SG [HR: 0.847 (IC à 95 %: 0.587, 1.223); p=0.3762].

L'essai AMPLITUDE a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSPr et du TSP, dans le bras niraparib + AAP, comparativement au bras placebo + AAP, chez les patients atteints de CPHSm et présentant des altérations des gène HRR, tant dans le sous-groupe BRCA1/2 que dans la population des HRR mutés (mais pas dans la population non-porteurs des gènes BRCA1/2). Cependant, pour la SG, la signification statistique n'a pas été atteinte lors de l'IA2, bien qu'une tendance positive soit observée. Les analyses de sensibilité étaient globalement cohérentes avec l'analyse primaire.

## ➤ Données de tolérance

**Le profil de sécurité global d'AKEEGA** est basé sur les données groupées des deux essais cliniques de phase 3, avec 559 patients (AMPLITUDE [n = 347] et de la cohorte 1 de l'étude MAGNITUDE [n = 212]).

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents, tous grades confondus, survenus chez plus de 10 % des patients dans le bras niraparib + AAP étaient l'anémie (51,9 %), l'hypertension (40,1 %), la fatigue (39,7 %), les douleurs musculosquelettiques (35,8 %), la constipation (34,7 %), les nausées (28,6 %), l'hypokaliémie (22,0 %), la thrombopénie (20,9 %), la neutropénie (19,7 %), l'œdème (18,1 %), les infections de l'appareil respiratoire (17,7 %), la dyspnée (16,6 %), les vomissements (15,7 %), l'appétit diminué (15,0 %), la leucopénie (14,5 %), les bouffées de chaleur (14,1 %), les sensations vertigineuses (14,0 %), le poids diminué (14,0 %), les douleurs abdominales (13,4 %), l'hyperglycémie (13,4 %), l'insomnie (13,1 %), la diarrhée (12,3 %), la lymphopénie (12,2 %), les céphalées (12,0 %), créatinine sanguine augmentée (11,8 %), les infections des voies urinaires (11,8 %) et la toux (10,4 %).

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquemment observés étaient l'anémie (29,7 %), l'hypertension (22,7 %), l'hypokaliémie (9,3 %), la neutropénie (8,4 %), la thrombopénie (7,5 %) et la lymphopénie (5,2 %).

Dans l'essai AMPLITUDE, le profil de sécurité de l'association niraparib + AAP semble globalement être cohérent dans la population HRR et le sous-groupe BRCA1/2, ainsi qu'avec les données de sécurité précédentes issues de l'étude MAGNITUDE (mCRPC). Cependant, l'ajout du niraparib à l'abiratéron entraîne un profil de tolérance moins favorable, avec une augmentation des événements indésirables (EI) liés au traitement, des événements indésirables graves (EIG), des EI de grade 3-4, des EI conduisant à l'arrêt du traitement et des toxicités qui se chevauchent. Trois nouveaux EI ont été identifiés (bouffées de chaleur, gastrite et léthargie). Il convient de noter qu'une augmentation de l'hypertension et de l'hypokaliémie (EI déjà connus pour le niraparib et l'abiratéron) a été observée par rapport aux données précédentes chez les patients atteints de mCRPC dans l'étude MAGNITUDE Cohorte 1. Cette différence peut s'expliquer par une augmentation des effets indésirables minéralocorticoïdes de l'abiratéron due à la dose plus faible de prednisone (5 mg dans AMPLITUDE contre 10 mg dans MAGNITUDE Cohorte 1).

Concernant les décès, aucun signe d'augmentation de la mortalité liée à la toxicité n'a été détecté dans le bras niraparib + AAP, ni aucune différence significative indiquant un risque accru de décès, toutes causes confondues, n'a été observée dans l'un ou l'autre des bras de traitements au cours de l'essai AMPLITUDE. Le déséquilibre le plus important concernait les infections ayant entraîné un décès dans le groupe niraparib + AAP par rapport au groupe placebo + AAP [5 (1,4 %) contre 1 (0,3 %)], dues à une pneumonie liée au COVID-19 (n = 2), une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (n = 1), une pneumonie (n = 1) et une septicémie (n = 1) dans le groupe niraparib + AAP. L'association du niraparib + AAP est associée à une aggravation du profil de toxicité de placebo + AAP, bien qu'elle semble gérable.

#### **Au total :**

Le bénéfice clinique dans la population HRR mutés semble être déterminé dans le sous-groupe BRCA. Dans le sous-groupe non-BRCA, aucun bénéfice clinique n'a été observé entre les bras de traitement, en termes de SSPr, TSP et SG. Compte tenu de ces résultats et à la lumière de la toxicité additive du niraparib, l'indication est restreinte aux patients tirant un bénéfice statistiquement démontré du traitement c'est-à-dire présentant une mutation du gène BRCA.

**Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments AKEEGA 50 mg/500 mg comprimés pelliculés et AKEEGA 100 mg/500 mg comprimés pelliculés dans l'indication thérapeutique suivante : « en association à la prednisone ou à la prednisolone et à un traitement par suppression androgénique (ADT) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) avec mutations des gènes BRCA 1/2 (germinales et/ou somatiques) ».**

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

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de l'AAP des conditionnements conformes à l'AMM. La notice papier telle que validée dans le cadre de l'AAP sera jointe systématiquement au format papier. Un sachet transparent fermé permettra d'assurer la solidité des éléments.