

N/Réf. : 160mg ; CIS 6 969 875 3

200mg ; CIS 6 775 545 8

**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**

« TRUQAP 160 mg et TRUQAP 200 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 : 7 février 2024 complétée le 16 février 2024, le 10 avril 2024 et le 30 avril 2024

Nom du demandeur : ASTRAZENECA

Dénomination du médicament : TRUQAP 160 mg, comprimés pelliculés

TRUQAP 200 mg, comprimés pelliculés

DCI/nom de code : capivasertib

Indication thérapeutique revendiquée :

« TRUQAP est indiqué en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à oestrogènes (RE), HER2 négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

Chez les femmes pré ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée. »

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments TRUQAP 160 mg et TRUQAP 200 mg, comprimés pelliculés dans l'indication thérapeutique modifiée suivante :

« TRUQAP est indiqué en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à oestrogènes (RE), HER2 négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

Chez les femmes pré ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée. »

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.

Date :

Signature :

Annexes :

- Annexe 1 : 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.

TRUQAP (capivasertib) fait actuellement l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) au niveau de l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans l'indication de la présente demande d'accès précoce.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a rendu, un avis favorable le 26 avril 2024 à l'octroi d'une AMM pour TRUQAP, cf. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-truqap_en.pdf

La Food and Drug Administration (FDA) a également autorisé TRUQAP le 16/11/2023.

Le CHMP a notamment estimé sur la base des données de l'étude pivot de phase 3, randomisée, en double aveugle (Capitello-291) que TRUQAP en association au fulvestrant était bénéfique en comparaison au fulvestrant et placebo en terme de survie sans progression (PFS) chez les patients adultes (femmes ou hommes) atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2 négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie.

Les principales données d'efficacité sont basées sur 708 patients randomisés (1:1) pour recevoir 400 mg de TRUQAP (N = 355) ou un placebo (N = 353) deux fois par jour pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement chaque semaine d'un cycle de traitement de 28 jours. Le fulvestrant 500 mg a été administré les jours 1 et 15 du cycle 1 puis le jour 1 d'un cycle de 28 jours. Les femmes en péri/pré-ménopause ont été traitées par un agoniste de la LHRH. Le traitement a été administré jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou toxicité inacceptable.

Les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras. Sur les 708 patients, l'âge médian était de 58 ans (min-max : 26-90 dont 25% avaient plus de 65 ans) ; 99 % étaient des femmes ; 57,5 % des patients étaient blancs 26,7 % étaient asiatiques, 1,1 % étaient noirs ; l'indice de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) était de 0 chez 65,7 % des patients et de 1 chez 34,2 %, et 21,8 % étaient en pré/périménopause. Tous les patients avaient reçu une hormonothérapie (100 % un traitement à base d'IA et 44,1 % du tamoxifène). Un traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 a été rapporté chez 70,1 % des patients. La majorité des patients inclus dans un centre en Europe a reçu un inhibiteur de CDK4/6 antérieurement (~90% des patients inclus en Europe/Canada/Amérique du Nord/Australie/Israël [Région 1] avaient reçu traitement par inhibiteur de CDK4/6 avant inclusion). Une chimiothérapie pour une maladie localement avancée (inopérable) ou métastatique a été rapportée chez 18,2 % des patients.

Dans la population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN, parmi les 708 patients randomisés, 289 (39,7%) présentaient une altération :

- 155 dans le groupe fulvestrant + capivasertib
- 134 dans le groupe fulvestrant + placebo

Les données démographiques des patients du groupe avec altération de PIK3CA/AKT1/PTEN étaient globalement représentatives de l'ensemble de la population de l'étude.

Au moment de l'analyse principale, la durée médiane du suivi pour la SSP dans la population de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN était de 16,4 mois (min-max : 0-24,9 mois) pour les patients du bras capivasertib+fulvestrant et 11,1 mois (min-max : 0-22,3 mois) pour les patients du bras placebo+fulvestrant.

Dans cette population de patients, l'étude a montré :

- Une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients recevant TRUQAP en association avec le fulvestrant par rapport aux patients recevant le placebo en association avec le fulvestrant dans le sous-groupe avec altération de PIK3CA/AKT1/PTEN avec un gain absolu médian de +4,2 mois (7,3 versus 3,1 mois). Cette différence est considérée comme cliniquement pertinente (HR= 0,50, IC95 [0,38 ; 0,65] ; p<0,001) Les résultats de SSP déterminés par l'investigateur ont été confirmés par des résultats comparables obtenus sur la base d'une revue centralisée indépendante en aveugle (blinded independent central review, BICR).

- Les données de survie globale étaient immatures au moment de la première analyse globale (maturité de 25% dans le groupe fulvestrant + capivasertib [87 événements/355 patients dans la population ITT] et de 30% dans le groupe fulvestrant + placebo [108 événements/353 patients dans la population ITT]) mais aucun effet délétère n'a été observé chez les patients recevant TRUPAQ à ce stade (analyse exploratoire). Dans la population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN, une réduction de 31% du risque de décès en faveur du fulvestrant + capivasertib a été observée. Le taux de SG à 18 mois a été de 73,2% dans le groupe fulvestrant + capivasertib et de 62,9% dans le groupe fulvestrant + placebo. Ces résultats restent exploratoires à ce stade dans l'attente de l'analyse intermédiaire de SG prévue au protocole.
- Une amélioration de réponse avec un taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur de 28,8% chez les patients recevant TRUQAP en association avec le fulvestrant contre 9,7% chez ceux recevant le placebo en association avec le fulvestrant.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée, rash, nausées, fatigue, vomissements, stomatite, hyperglycémie, céphalées et perte d'appétit.

Le produit qui sera mis à disposition dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce correspondra au conditionnement commercial distribué actuellement aux Etats-Unis. La qualité pharmaceutique de ces médicaments est donc suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients dans le cadre de l'accès précoce.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité des médicaments «**TRUQAP 160 mg et 200 mg, comprimés pelliculés** » dans l'indication thérapeutique suivante :

« TRUQAP est indiqué en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à oestrogènes (RE), HER2 négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

Chez les femmes pré ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée. »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont 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 de lots dont le conditionnement primaire (flacon PEHD) est étiqueté en anglais.