



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

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.

FASLODEX – Extension d'indication

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut rappeler Laurent Mignot et peut-être d'autres.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Pour cet examen, nous restons dans la même configuration. M. Daubert et M. Lengliné ne peuvent pas participer.

(L'expert entre en séance.)

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons FASLODEX, fulvestrant, dans le cadre de deux extensions d'indication. La première est en monothérapie dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique positif pour les récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées non traitées précédemment par une hormonothérapie. C'est une indication chez les patientes naïves d'hormonothérapie correspondant partiellement à l'association vue précédemment (par exemple, du létrozole en association au palbociclib).

La deuxième extension d'indication sollicitée par le laboratoire, c'est celle que nous venons de voir : l'association du palbociclib, IBRANCE, en association au fulvestrant. C'est l'indication miroir. C'est l'indication qu'IBRANCE avait obtenue en association au fulvestrant, répercutée dans le RCP du FASLODEX. C'est exactement la même indication que celle vue à l'instant.

En monothérapie, chez les femmes naïves d'hormonothérapie, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR V dans la stratégie. Il considère que FASLODEX chez les patientes naïves d'hormonothérapie serait une alternative aux inhibiteurs de l'aromatase pour les patientes qui ne relèveraient que d'une monothérapie.

Dans la deuxième extension d'indication, en association au palbociclib, le laboratoire sollicite un positionnement et niveau de SMR et d'ASMR en concordance avec l'avis rendu pour IBRANCE en 2017. À l'époque, c'était SMR important et ASMR de niveau IV. [REDACTED]

Pour ce dossier, il n'y a pas eu de contribution d'associations de patients ou d'usagers. Je laisse la parole à Laurent Mignot pour présenter les données disponibles pour ces extensions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. LE D^r MIGNOT.- Fulvestrant, FASLODEX, a depuis le début un développement compliqué. Il est en intramusculaire, ce qui n'est pas pratique par rapport aux autres qui sont en comprimé. Initialement, dans les années 2004, quand il a eu l'AMM, c'était à 250 mg. Puis des gens ont dit qu'avec 500 mg, c'était plus efficace. Il y a eu un problème sur la dose. On a comparé. C'est mieux 500 que 250. On a changé la dose, mais on ne peut pas faire la dose dans une fesse, donc on fait 250 dans chaque fesse. Donc cela complique l'affaire.

Deuxièmement, ils ont eu leur AMM. C'est 250 mg dans chaque fesse, jour 1, jour 14, jour 28, puis tous les mois.

Le pauvre fulvestrant a un mode d'action différent des antioestrogènes. Il ne prend pas la place de l'œstradiol sur le récepteur. Il annule le récepteur. C'est une fonction différente. Il s'est développé après échappement du tamoxifène, qui était la référence chez toutes les femmes ménopausées et non ménopausées, dans les années 2000. Il a eu l'AMM en échappement du tamoxifène. Le problème, c'est que le tamoxifène a disparu. Il est resté chez les femmes non ménopausées, mais chez les ménopausées, les anti-aromatases ont pris le relais. En 2000, il a essayé d'avoir une AMM. Cela n'a pas marché. L'AMM post-anti-aromatase n'a pas été donnée dans les années 2000.

Dans ce dossier, il veut entrer sur le marché de la comparaison avec les anti-aromatases en première ligne. Deuxièmement, du fait de son activité en deuxième ligne avec le palbociclib (je ne connais pas l'histoire et je ne sais pas pourquoi le laboratoire avait choisi fulvestrant), il repart à l'attaque pour l'AMM en deuxième ligne. Dans le dossier de l'EMA, il y avait cette demande en deuxième qui a été refusée.

Comme AMM, nous avons le FASLODEX en première ligne chez les patientes qui n'ont jamais été traitées. Est-ce aussi bien de faire des anti-aromatases ou du fulvestrant ? Comme nous l'avons vu tout à l'heure, on peut faire mieux que l'anti-aromatase seul, plus palbociclib ou évérolimus. Comme il n'y a pas de bénéfice en survie démontrée, c'est une alternative et non une obligation. Les référentiels autorisent tout à fait à faire de la monothérapie si les choses sont très calmes, avant d'utiliser une bithérapie avec palbociclib ou évérolimus. Le bras contrôle létrozole seul est un contrôle acceptable pour le moment.

Il y a une étude de phase III, FALCON, montrant une survie sans progression de 16,6 mois avec le fulvestrant versus 13 mois pour l'anti-aromatase. C'est significatif. C'est limite mais significatif. C'est pareil dans le sous-groupe anastrozole. C'est significatif. Nous pouvons retenir de l'étude qu'il y a très probablement un bénéfice identique de l'hormonothérapie de première ligne chez les patientes jamais traitées que l'on utilise la monothérapie par anti-aromatase ou par fulvestrant.

Sur la tolérance, outre le fait de ce problème intramusculaire, quand nous voyons la tolérance des anti-aromatase, elle n'est pas optimale : problèmes articulaires, fatigue, insomnie. Les anti-aromatases, ce n'est pas toujours bien toléré. Dans le dossier, on voit que le fulvestrant ne l'est pas non plus. Les taux d'arrêt pour effet indésirable sont similaires : 4,8 % pour fulvestrant, 4,7 pour anastrozole. C'est un médicament qui n'est pas significativement mieux toléré que les anti-aromatases.

Que conclure que cela ? L'utilisation du produit (fulvestrant) en première ligne d'hormonothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein métastaté, non ménopausées, qui n'ont jamais été traitées, est une nouvelle option thérapeutique. Elle est sans réel bénéfice thérapeutique supplémentaire par rapport à la monothérapie par anti-aromatases. D'ailleurs, l'industriel revendique une ASMR V. Néanmoins, il entre dans le circuit de l'hormonothérapie des cancers du sein métastaté, alors qu'avant, nous étions perdus.

La deuxième indication est celle que l'on a vue tout à l'heure : si on a démarré par des anti-aromatases en première ligne et que cela échappe, ce qui sera forcément le cas, il y a une

indication palbociclib-fulvestrant. Quelle est la part du fulvestrant dans cette affaire ? Dans le dossier de l'EMA, l'industriel a dit que puisque palbociclib-fulvestrant marche, c'est que le fulvestrant marche. Cela a été refusé. Du coup, le palbociclib en deuxième ligne après échappement des anti-aromatases avec le fulvestrant, on a vu que c'est un traitement actif. La part du fulvestrant dans ce bénéfice est complètement inconnue. Le dossier de demande d'extension d'AMM du fulvestrant seul n'a pas convaincu le CHMP qui n'a pas accepté. L'étude PALOMA est très positive en faveur du palbociclib (d'où l'ASMR donnée). Le PALOMA-3 ne démontre pas le réel bénéfice du fulvestrant dans cette situation. Il n'est peut-être pas le comparateur optimal. On aurait peut-être pu choisir autre chose. Il paraît difficile, avec les données fournies, de lui reconnaître un bénéfice identique à celui du palbociclib comme réclamé par le laboratoire. Dans l'état de la situation présente, l'association fulvestrant-palbociclib est un traitement de référence en deuxième ligne, c'est clair, alors que le fulvestrant n'a pas d'AMM reconnue dans cette indication. Le souci reste.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a deux problèmes complètement différents : l'association ou le traitement de première ligne.

M. Le D^r MIGNOT.- Nous avons une étude.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est une nouvelle option sans bénéfice supplémentaire.

Souhaitez-vous poser une question ?

M. le D^r ROSENHEIM.- La survie sans progression était évaluée par l'investigateur. A-t-on une idée de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a eu beaucoup d'analyses de sensibilité. Je pense que cela a été fait. Ce n'est pas rapporté dans le document préparatoire, mais les différentes analyses de sensibilité étaient à peu près concordantes. Là, où il n'y avait pas de concordance, c'est rapporté dans l'avis : c'est notamment dans les sous-groupes de patientes avec métastases viscérales non symptomatiques où il y avait discordance. Nous pouvons l'ajouter si vous le souhaitez.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il est mieux d'avoir un avis du comité indépendant. L'investigateur, on ne sait jamais comment il juge les choses. Là, la survie sans progression, c'est moins de trois mois. Ce n'est pas pareil que précédemment.

M. le D^r MAUDET.- Ce serait pour avoir des explications sur la différence des mécanismes d'action du tamoxifène et du fulvestrant. Ce sont des régulateurs des récepteurs œstrogènes.

M. Le D^r MIGNOT.- Le tamoxifène prend la place de l'œstradiol sur le récepteur. Le récepteur reste entier. Il y a toujours des œstrogènes qui arrivent chez la femme non ménopausée, mais aussi chez la femme ménopausée depuis la surrénale et les tissus gras. On pense que c'est ce qui active le cancer. Si vous donnez un médicament qui prend la place des œstrogènes sur le récepteur, les œstrogènes ne peuvent plus agir. C'est une compétition entre les œstrogènes et le tamoxifène.

Le fulvestrant détruit le récepteur. Vous pouvez donner des œstrogènes, il n'y a plus de récepteur. L'un agit en compétition avec les œstrogènes, et l'autre agit sur le récepteur.

M. le P^r NIAUDET.- En termes d'efficacité, cela change quoi ?

M. Le D^r MIGNOT.- En termes d'efficacité, c'est un autre mécanisme d'action. Quand le tamoxifène a échappé, parce qu'il y a trop d'œstrogènes sur tamoxifène, si vous jouez sur le récepteur, vous espérez. Un mécanisme de résistance montre qu'à un moment, le tamoxifène devient inactif par lui-même. Du coup, les œstrogènes reprennent leur place sur le récepteur. Agir en bloquant le récepteur, cela redonne un bénéfice. D'ailleurs, dans l'AMM initiale, FASLODEX après tamoxifène redonnait de la survie sans récurrence.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu peux situer les anti-aromatases dans ce schéma ?

M. Le D^r MIGNOT.- Les anti-aromatases bloquent la production des œstrogènes par la surrénale et les tissus gras chez les femmes ménopausées. Les œstrogènes arrivent par les ovaires de la femme non ménopausée, mais il y a des œstrogènes qui arrivent par la surrénale et les tissus gras chez la femme ménopausée. Mais les aromatases bloquent cela. L'hormonodépendance s'arrête. Il y a deux types d'aromatases, les non-stéroïdiens et les stéroïdiens, qui n'ont pas tout à fait les mêmes modes d'efficacité. En donnant des stéroïdiens après des non-stéroïdiens, nous pouvons rattraper certaines situations. Cela fait une nouvelle ligne de traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais les non-stéroïdiens ont encore leur place ?

M. Le D^r MIGNOT.- Oui. Par contre, cette étude de FALCON, 500 patientes, ce n'est pas une très grande étude. On aurait pu faire mieux. C'était très fréquent l'hormonothérapie en première ligne des cancers du sein métastase. Pour démontrer que le FASLODEX est pareil que les anti-aromatases en première ligne, nous pouvons nous attendre à un dossier plus solide. Là, ils ont de la chance, la survie sans récurrence est un peu significative, mais limite. Nous concluons que c'est pareil.

M. Le P^r DUFOUR.- Dans l'étude PALOMA-3, les patientes ont eu une hormonothérapie soit en adjuvant soit en phase métastatique. Ils semblent dire qu'il n'y avait pas différence dans les résultats. Sur la survie sans progression, le gain n'est pas énorme : 5,4 mois. On n'est pas du même ordre. Comment l'expliquer ? On pourrait s'attendre que celles qui rechutent à distance répondent mieux que celles qui rechutent de façon très précoce.

D'après ce que j'ai lu, dans les études en sous-groupe, il n'y a pas de gain significatif chez les patientes en rechute précoce ou lourdement prétraitées. Cela m'a paru un peu bizarre. Je m'attendais à ce que les patientes à distance de l'hormonothérapie répondent mieux que les autres.

M. Le D^r MIGNOT.- C'est peut-être significatif dans les deux cas, mais ce n'est peut-être pas le même niveau d'efficacité. Il faut peut-être revoir les chiffres.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans PALOMA-3, les patientes étaient très hétérogènes en termes d'antécédent de traitement : 25 % en première ligne en cas de rechute précoce, 39 %

en deuxième ligne et 36 % en troisième ligne et plus. En réalité, ce ne sont pas que des deuxièmes lignes. Cela s'étale jusqu'à très loin.

M. Le D^r MIGNOT.- C'est significatif à chaque fois, mais ce n'est sûrement pas le même niveau. Nous savons que l'hormonothérapie est d'autant plus active que la maladie évolue lentement.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'avais un questionnement dans l'étude FALCON versus anastrozole. C'était significatif (à la limite de la significativité). Deux éléments m'ont interpellée : c'est la proportion élevée de déviation. Et il y a 39 patientes naïves d'hormonothérapie alors que le diagnostic était fait plus d'un an auparavant.

M. Le D^r MIGNOT.- FALCON, elles étaient toutes naïves d'hormonothérapie pour la phase métastatique.

M^{me} le D^r GARNIER.- Mais pour un cancer diagnostiqué plus d'un an auparavant. C'est noté dans le document préparatoire.

Justement, devons-nous mettre sur un même niveau des molécules anti-aromatases utilisées depuis très longtemps en première ligne versus une molécule qui ne demande son AMM que maintenant, sans démontrer un intérêt supplémentaire ?

M. Le D^r MIGNOT.- Vous avez raison. Les anti-aromatases, il y a quand même une littérature énorme avec des comparaisons beaucoup plus importantes. Là, c'est vrai que c'est court (520 malades). Cela semble pareil. Ils ont une survie sans progression meilleure, et ils ne demandent pas mieux. En plus, il y a le mode d'administration. Quand vous avez le choix, vous donnez le comprimé. Il est vrai que la patiente qui arrive avec une polyarthrite, à qui vous hésitez à mettre des anti-aromatases, vous vous dites peut-être que vous allez commencer par une autre hormonothérapie. Les progestatifs, c'est toxique. Le fulvestrant est une alternative utilisée depuis longtemps dans cette situation, mais dans la pratique, cela ne sera pas : « Nous avons le choix entre anti-aromatase et fulvestrant en première ligne. » C'est sûr que non.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le choix sera sur les anti-aromatases, mais cela vous gênerait de ne plus avoir le fulvestrant.

M. Le D^r MIGNOT.- Oui, parce que des gens supportent très mal les anti-aromatases, et il faut quelque chose.

M. Le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord. Le comprimé est beaucoup plus pratique. Mais parfois c'est intéressant d'avoir l'injection, puisque la personne est vue par une infirmière au moins tous les mois qui peut alerter sur la dégradation de l'état général.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M. Le D^r MIGNOT.- Je suis d'accord : le dossier pourrait être plus costaud, surtout s'il demandait plus.

(L'expert quitte la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas nécessairement enthousiasmant, mais il le faut. Il a bien résumé les choses en disant que c'est une nouvelle option dont il a besoin, sans bénéfice supplémentaire par rapport à ce qui existe.

██████████, pour la HAS.- Dans l'indication monothérapie, nous avons dit que ce serait une alternative aux inhibiteurs non stéroïdiens, mais le positionner en deuxième intention pour refléter le faible niveau de preuve.

M. Le P^r DUFOUR.- Sur quelle base ? Nous n'avons pas d'argument.

M. LE PRÉSIDENT.- Êtes-vous d'accord pour passer au vote ? Il y a deux situations : l'indication en monothérapie, dont nous avons discuté de façon assez prolongée avec ce qu'a souligné Laurent Mignot et ce que nous avons rappelé. Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 19 voix

Abstention : 1

L'ASMR demandée est ASMR V. Qui est pour ?

██████████, pour la HAS.- Versus le comparateur de l'étude, anastrozole.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr.

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : 19 voix

Abstention : 1

La deuxième indication, c'est en association avec IBRANCE. Nous venons de voir le dossier IBRANCE en association avec fulvestrant. Nous voyons mal comment juger différemment. Nous avons jugé le SMR ██████████. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 17 voix

SMR modéré : 1 voix

Abstention : 2

L'ASMR que nous avons voté tout à l'heure, association IBRANCE-fulvestrant, était un ASMR ██████████ la revendication est un ASMR IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 0 voix

ASMR V : 18 voix

Abstention : 2

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Seriez-vous d'accord pour adopter ces avis, à la fois IBRANCE et FASLODEX, aujourd'hui ? Il n'y a pas eu de difficulté particulière.

Nous intégrerons vos demandes.

Du coup, pour FASLODEX, eu égard aux discussions, nous proposons de mettre qu'il serait utile que le laboratoire envisage une seule administration au lieu que deux, si c'est possible.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a un volume important, au-delà de la concentration.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Si c'est possible, qu'il envisage un développement d'une nouvelle présentation.

M. LE PRÉSIDENT.- Plutôt, parce qu'en l'état, ce n'est pas possible.

seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

