



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 décembre 2020

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.

1. PIQRAY – Inscription

M. Le Président.- Très bien, nous passons à PIQRAY.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

Le Chef de projet.- Vous examinez la demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités du laboratoire Novartis de PIQRAY, donc l'alpelisib, dans son indication d'AMM qui est proche de l'indication que nous venons d'évaluer pour la réévaluation de KISQADOL, à savoir en association au Fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH positif HER2 négatif, présentant une mutation PIK3CA et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie.

Il est à noter que le laboratoire avait fait la demande d'une indication un peu plus large, à savoir après traitement par hormonothérapie, sans précision quant à savoir s'il s'agissait d'une précédente hormonothérapie en monothérapie ou en association. Compte tenu de l'absence de données suffisantes après traitement par hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK 4/6, le CHMP a octroyé l'indication uniquement après traitement par hormonothérapie en monothérapie.

L'alpelisib, PIQRAY, est un inhibiteur oral de la protéine PI3K, qui cible la même voie de signalisation que les inhibiteurs de la mTOR, comme l'évérolimus, également utilisé dans le cancer du sein métastatique ou avancé.

Ce médicament est actuellement sous ATU de cohorte dans l'indication suivante : après échec d'au moins deux lignes de traitement en situation métastatique incluant un anti-aromatase et un inhibiteur de CDK 4/6, sauf patients non éligibles à ce type de traitement, et chez des patients ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique ni de cancer du sein inflammatoire.

Les données sont issues de l'étude SOLAR-1, qui est une étude de phase 3 de supériorité, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparant l'association alpelisib plus Fulvestrant à l'association placebo plus Fulvestrant. Cette étude a été conduite chez 341 femmes ménopausées ayant la mutation PIK3CA et ayant progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la prise en charge et un intérêt de santé publique. Pour ce dossier, nous n'avons pas de contribution d'associations de patients. Je laisse le Docteur PERON, rapporteur sur ce dossier, vous présenter les résultats et les conclusions.

M. le D^r PERON.- Merci beaucoup. Notre chef de projet a très bien fait d'insister sur le point de l'AMM, donc nous sommes toujours dans le cancer du sein RH positif HER2 négatif. La subtilité est qu'il faut que les patients aient présenté une mutation de PIK3CA, mais le point important, dans notre discussion, c'est l'indication « et ayant progressé après une

hormonothérapie en monothérapie », et c'est vraiment un point majeur puisque comme nous l'avons vu juste avant, l'hormonothérapie en monothérapie n'est plus l'indication préférentielle de traitement des patients et des patientes en première ligne. Chez des patients qui l'auraient reçu en première ligne, l'association avec inhibiteur de CDK 4/6 est celle qui est favorisée.

Pour en revenir à ce que nous avons dans le dossier, je dis déjà quelques mots de l'alpelisib. C'est un premier de sa classe, inhibiteur de la PI3-kinase. Néanmoins, la PI3-kinase étant dans la même voie de signalisation intracellulaire et oncogénique que la protéine mTOR, cela le rapproche dans son mécanisme d'action de l'évérolimus, qui est un médicament largement utilisé après échec d'une hormonothérapie en monothérapie, et encore largement utilisé à l'ère post-CDK 4/6 inhibiteurs, même si nous n'avons que peu de données évaluant réellement son efficacité — je parle de l'évérolimus — après CDK 4/6 inhibiteur.

Cette voie de signalisation est une voie majeure dans le cancer du sein RH positif HER2 négatif. Elle est très souvent activée. La principale voie connue d'activation est la mutation activatrice de PIK3CA, donc le gène qui code pour la PI3-kinase. Cela reste 30 % à 40 % des diagnostics de cancer du sein métastatique RH positifs HER2 négatifs. Il y a également des délétions de PTEN et d'autres anomalies plus rares.

La façon dont on voudrait le positionner dans la pratique clinique serait après échec d'une hormonothérapie associée au CDK 4/6 inhibiteur, et en fait on se retrouve dans la situation où actuellement, en pratique, on discute comme indication, si on oublie l'inclusion dans les essais thérapeutiques, l'association d'une hormonothérapie plus évérolimus versus une chimiothérapie. Il y a plusieurs molécules disponibles en première ligne de chimiothérapie, qui sont la capécitabine, le paclitaxel, le doxorubicine, la vinorelbine, et le choix se fait selon les prétraitements des patientes en situation localisée, donc adjuvante, et selon la version de telle ou telle toxicité, typiquement l'alopecie, ou une préférence forte pour un mécanisme d'action intraveineux ou oral.

Il est à noter, pour comprendre le contexte global, que pour l'instant nous n'avons aucun biomarqueur utilisé pour prédire l'efficacité des CDK 4/6 inhibiteurs ou de l'évérolimus. On parle de la mutation activatrice de PI3-kinase, et il y avait un rationnel pour penser que la présence de cette activation de la voie PI3-kinase-AKT-mTOR permettrait de prédire l'efficacité d'évérolimus. Ce ne fut pas le cas, contre toute attente. L'évérolimus n'a donc pas été dehors des récepteurs hormonaux et du statut HER2 négatif, de biomarqueur qui permet de le positionner préférentiellement dans une situation ou une autre.

L'essai SOLAR-1 est une étude de phase III, randomisée. Cette randomisation était stratifiée. C'est intéressant de le noter. Les patientes pouvaient avoir reçu des inhibiteurs de CDK 4/6 en prétraitement. Néanmoins, c'est une extrêmement faible proportion. Il y avait quand même une randomisation qui était prévue stratifiée sur cet élément, sur l'antécédent ou non d'un traitement par inhibiteur de CDK 4/6. L'autre élément de stratification est la présence de métastases hépatiques et pulmonaires.

Sinon, les critères d'inclusion étaient relativement classiques. Notez qu'il fallait être en bon état général, comme souvent dans ces études, mais c'est particulièrement notable ici. Il fallait être éligible à un traitement d'hormonothérapie, avoir un statut PIK3CA connu de façon centralisée et être en échec d'une ligne d'hormonothérapie, c'est-à-dire soit en situation adjuvante soit en situation déjà métastatique.

Les patients étaient inclus quel que soit le statut PI3-kinase. Néanmoins, la dépense du risque alpha, donc le point d'intérêt, a été réalisée uniquement dans la cohorte des patients ayant une mutation activatrice de PIK3CA. L'autre cohorte, qui est non mutée, correspond à ce que les auteurs ont appelé une cohorte preuve de concept. Sous-entendu, ils s'attendaient à ne pas montrer d'efficacité, et cela prouverait le concept de l'intérêt d'utiliser la mutation PIK3CA.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression dans le groupe des patients ayant une mutation PIK3CA. La survie globale était un critère hiérarchisé en cas de positivité sur le critère de jugement principal — la survie sans progression — ce qui fut le cas.

Les autres critères évalués étaient les critères maintenant classiques en cancérologie, le taux de réponse, la qualité de vie évaluée par le QLQ-C30 et d'autres critères, d'autres échelles d'évaluation des symptômes, à savoir la douleur par BR-SF, et EQ-5D-5L qui est plus à objectif médicoéconomique.

Nous en arrivons donc aux résultats. 341 patients ont été inclus dans la cohorte mutée. Les données de survie sans progression correspondent à des données analysées après une médiane de suivi de 20,2 mois, en sachant que c'est l'analyse principale de survie sans progression mais que nous disposons maintenant des données de la seconde analyse intermédiaire, et même des données de la dernière analyse, arrivées plus tardivement, correspondant à l'analyse de survie globale.

Au niveau de la population de patients, l'élément majeur à signaler est le très faible nombre de patients ayant été prétraités par un inhibiteur de CDK 4/6, en gros 5 %. Cela correspond au délai de mise à disposition des CDK 4/6, qui n'avait pas été bien anticipé dans le design de l'étude vu qu'elle avait été stratifiée là-dessus, et que cela ne représentait au final que 5 % des patients.

Pourquoi est-ce important ? C'est parce qu'il y a un rationnel pour penser que les patientes qui sont en échec de CDK 4/6 inhibiteur auront été exposées beaucoup plus longtemps à l'hormonothérapie, et auront donc un moins bon pronostic, et potentiellement une moins bonne efficacité d'une thérapie ciblée qui est là pour renverser la sensibilité à l'hormonothérapie. Ça, c'est théorique. En tout cas, le moins bon pronostic est plus que théorique. Le pronostic est moins bon après échec des CDK 4/6 inhibiteurs.

Au niveau de la survie sans progression, on s'intéresse à la cohorte PIK3CA mutée, il y a un bénéfice assez important en faveur du bras alpelisib, avec une médiane de survie sans progression qui passe de 5,7 mois à 11 mois. C'est une différence statistiquement très significative et qui correspond à un hazard ratio à 0,65, et nous avons du coup un bon suivi,

avec donc un avantage indéniable et qui semble tout à fait pertinent, en termes de durée de contrôle de la maladie, dans la population incluse.

L'analyse de la survie globale a été rapportée plus récemment. Elle a d'ailleurs été rapportée à l'ESMO en septembre 2020. Celle-ci intervient après un suivi médian de 42 mois à la fin, qui est un suivi globalement bon dans cette population plus grave que celle que nous avons évaluée plus tôt dans l'après-midi. On se retrouve avec une absence de différence, en termes de survie globale. Il n'y a en tout cas pas de différence significative. On peut imaginer que la courbe des patients traités par alpelisib est un peu au-dessus, en tout cas elle n'est pas en dessous, mais il n'y a vraiment pas de différence du tout. Cela correspond à un hazard ratio à 0,86 et la P value est à 0,15.

En dehors de cela, dans les critères secondaires, l'alpelisib augmente le taux de réponse, qui passe de 13 % à 26 %. Nous pouvons également constater qu'il n'y a pas de différence démontrée sur le temps jusqu'à détérioration définitive de l'état général des patientes. Le hazard ratio est estimé à 1, donc il n'y a vraiment pas du tout d'argument pour penser que cela améliore le temps jusqu'à la dégradation, ce qui aurait été un argument fort du dossier s'ils avaient pu démontrer cela vu l'absence de bénéfice en survie globale, mais ce n'est pas le cas.

Si nous nous intéressons à la cohorte « preuve de concept » avec PIK3CA non mutée, il n'y a pas de différence en faveur de l'alpelisib en termes de survie sans progression. Ce serait donc une façon de conforter l'intérêt d'utiliser le biomarqueur. Il n'y a pas de test d'interaction versé au dossier.

Concernant l'analyse de la qualité de vie, il n'y a pas de dépense du risque alpha sur la qualité de vie, donc cela reste exploratoire. Il y a un très bon de taux de remplissage des scores de qualité de vie, mais globalement dans l'analyse de la qualité de vie il n'y a pas de différence démontrée. Il n'y a pas d'impression de différence importante entre les deux groupes.

Au niveau de la tolérance, le bât blesse clairement. C'est une molécule qui ajoute de la toxicité de façon évidente, à la fois dans le dossier et à la fois en pratique courante clinique. Encore une fois, on peut s'intéresser à tel ou tel chiffre, mais si nous nous intéressons aux événements indésirables graves suspectés d'être liés au traitement, cela passe de 19 % à 23 %. Si nous nous intéressons aux événements indésirables nécessitant un traitement supplémentaire, nous passons de 67 % à 98 %, donc il y a une vraie surtoxicité.

Quelle est cette surtoxicité ? Ce qui est très particulier et spécifique à cette molécule, c'est l'hyperglycémie. Il y a beaucoup d'hyperglycémies, notamment 33 % de grade 3-4, et c'est tout à fait remarquable en pratique. Il y a une diminution de l'appétit, des diarrhées dans 38 % des cas, dont 5,3 % de grade 3-4, des stomatites dans 21 % des cas, une perte de poids, une inflammation des muqueuses, des éruptions cutanées, qui sont aussi assez caractéristiques de ce traitement dans 31 % des cas, dont 10 % de grade 3-4. C'est une vraie toxicité. Il y a enfin les pneumopathies dans 2 % des cas.

Il est à noter qu'il n'est pas évident qu'il y ait une augmentation du nombre de décès toxiques réellement, en tout cas dans les patients inclus dans l'étude, qui je vous le rappelle étaient dans un bon état général. Il y a un patient du groupe alpelisib plus Fulvestrant qui est décédé des suites d'une microangiopathie thrombotique, mais dont l'imputabilité, entre la maladie et le traitement, est incertaine.

L'une des grandes limites du dossier est le très faible nombre de patients prétraités par CDK 4/6 inhibiteur, même s'ils étaient théoriquement incluables, en sachant que la population que l'on voudrait traiter si l'on veut traiter quelqu'un par alpelisib, est la population prétraitée par CDK 4/6 inhibiteur. C'est donc une incohérence, certes liée au développement concomitant, mais une incohérence.

Une étude complémentaire, qui s'appelle Bylieve, qui est une étude non comparative, a été proposée. Elle a été incluse dans le dossier. C'est une étude multicohorte dans laquelle on s'intéresse à deux cohortes de patients prétraités par CDK 4/6 inhibiteurs plus hormonothérapie, donc en ouvert on va regarder si l'on a un signal d'efficacité. Les résultats sont moins bons, cela marche un peu moins bien, ce à quoi on s'attend puisque comme je vous l'ai dit, si on mettait une deuxième ligne d'hormonothérapie après échec de CDK 4/6 inhibiteur, elle marchera moins bien qu'après hormonothérapie seule, donc le pronostic est forcément moins bon. Néanmoins, on a quand même un taux de réponse objective de 17 % dans cette étude non comparative et une médiane de survie sans progression de 7,3 mois, donc tout cela est moins bon que ce qui est observé dans SOLAR-1, mais n'est pas nul.

A été également versée au dossier une analyse que je qualifierais de vraiment exploratoire, qui visait à comparer les résultats de l'étude non comparative Bylieve avec des résultats d'une cohorte américaine. Ils connaissaient les données génomiques, donc ils savaient identifier dans leur cohorte les patients ayant une mutation de PIK3CA. Ils savaient identifier les patientes qui avaient reçu des CDK 4/6 inhibiteurs, donc il y a eu une comparaison ajustée sur un score de proportion entre les résultats des patients inclus dans Bylieve et les résultats en vraie vie des patients correspondants traités par hormonothérapie seule, par Fulvestrant seul. Cette comparaison très indirecte est en faveur de l'étude Bylieve, donc d'alpelisib, mais cela reste un niveau de preuve vraiment très, très indirect.

Au total, vous avez compris que je suis un peu moins enthousiaste que pour d'autres dossiers. Néanmoins, l'alpelisib a montré un bénéfice en termes de survie sans progression, pas de détérioration de la survie et pas de bénéfice démontré en termes de survie globale. Il montre une amélioration du taux de réponse et pas de différence, en termes de survie globale. Il y a des analyses en sous-groupes qui tendraient à montrer que chez des patients avec des métastases viscérales il y aurait une tendance à un bénéfice en survie globale. De même, dans un autre sous-groupe qui aurait une mutation de PIK3CA dans le sang circulant, ce qui est d'ailleurs légitime comme façon de regarder le statut mutationnel, il y aurait une tendance à un bénéfice en survie globale, mais il me semble que c'est exploratoire et que nous pouvons difficilement nous baser dessus pour définir une sous-population d'intérêt.

Il n'y a pas non plus de démonstration ou même de tendance à un bénéfice en termes de qualité de vie, et il y a une toxicité loin d'être négligeable. C'est toujours pareil avec ces

médicaments, avec l'expérience on peut réussir à « gérer » les effets secondaires, mais il y a clairement une toxicité non négligeable.

L'AMM restreint l'indication aux patients qui n'ont pas été prétraités aux CDK 4/6 inhibiteurs. C'est la position de l'EMA. Par conséquent, je me retrouve dans une situation un peu délicate pour faire ma proposition, dans le sens où dans un esprit de justice et de cohérence, j'aurais envie d'aligner mes recommandations avec l'évérolimus, parce qu'au final si nous mettons les deux dossiers côte à côte, ils correspondent vraiment à l'hésitation que nous aurions en pratique courante qui consisterait à choisir, chez quelqu'un qui a une mutation de PIK3CA, entre l'évérolimus, l'alpelisib ou l'alternative, qui est la chimiothérapie. Ce serait vraiment un compétiteur de l'évérolimus. Ce ne serait pas l'un puis l'autre.

Comme les résultats que nous avons évalués il n'y a pas très longtemps pour l'évérolimus sont relativement comparables, c'est-à-dire un bénéfice cliniquement pertinent en survie sans progression.

En résumé, la première option est d'essayer de rester cohérent avec l'évérolimus, ce qui conduit à un SMR modéré et une ASMR V. Ma vraie problématique par rapport à cela est que vous pouvez être assurés que quasiment toutes les prescriptions seront hors AMM, puisque le vrai positionnement dans lequel on aurait envie de prescrire l'alpelisib est « à la place » de l'évérolimus, et du coup pas avant les inhibiteurs de CDK 4/6 mais après. C'est-à-dire que nous avons une molécule apparemment moins efficace, apparemment plus toxique, donc elle se retrouverait après échec des CDK 4/6 inhibiteurs, donc hors AMM.

L'autre alternative consiste à dire que dans le périmètre dans lequel nous devons nous positionner, qui est celui de l'AMM, il n'y a pas de démonstration du bénéfice/risque de l'alpelisib, et c'est assez vrai puisque la démonstration porte sur les données de l'étude Bylieve, qui sont donc très indirectes vu que les patients prétraités par CDK 4/6 inhibiteur n'étaient quasiment pas présents dans l'étude SOLAR-1.

Du coup, dans ce cas nous mettrions un SMR insuffisant, mais je trouverais cela relativement injuste par rapport à l'évérolimus, qui est prescriptible et prescrit dans cette situation et qui n'a pas non plus de démonstration de son efficacité en post-CDK 4/6. En fait, nous nous retrouvons embourbés dans la problématique des développements concomitants. Enfin, quoi qu'il arrive, il est assez clair qu'il n'y a pas d'ISP.

En fait, j'ai un vrai dilemme que je vous sou mets.

M^{me} D^r DEGOS.- Mathilde, que devons-nous faire par rapport à l'AMM ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous devez vous prononcer dans l'AMM, clairement. Votre rôle est d'évaluer le médicament dans l'AMM. Ici, c'est après échec d'une hormonothérapie. Nous n'allons pas refaire le débat, Julien l'a très bien posé. La question est peut-être de savoir si aujourd'hui il y a des patientes qui ont une hormonothérapie en monothérapie, puisque nous avons compris que le gold standard était d'ajouter les inhibiteurs du CDK 4/6, mais peut-être qu'il y en a qui n'ont pas cela et qui par conséquent entreraient dans le scope de l'AMM en deuxième ligne.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est bien la question, Julien. Est-ce qu'il reste des malades qui ont une hormonothérapie seule ?

M. le D^r PERON.- La réponse est bien entendu oui, mais que ces patients, à la progression, seront traités par CDK 4/6 inhibiteur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Parce qu'ils sont aussi en deuxième ligne.

M. le D^r PERON.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans ce cas, il n'y a plus de place pour celui-là.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Mais pour la toxicité, peut-être ? Je ne sais pas.

M. le D^r PERON.- Celui-ci est clairement plus toxique. Même si vous pouvez avoir l'impression dans l'évaluation numérique des tables de toxicité que c'est pareil, c'est loin d'être pareil. Celui-ci est bien plus toxique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si nous nous devons de rester dans l'AMM, et dans la mesure où pour les quelques malades qui restent c'est une perte de chance de recevoir ce traitement plutôt que les inhibiteurs de CDK 4/6, je crois que la situation est clarifiée.

M. le D^r PERON.- Tout à fait, dans le périmètre de l'AMM. Si vous me posez la question « dans le périmètre de l'AMM y a-t-il une place pour l'apalisib », ma réponse sans ambiguïté est non. La problématique, c'est que le dossier est assez comparable à celui de l'évérolimus, et que du coup, si jamais je fais abstraction de l'AMM je ne vois pas pourquoi favoriser l'évérolimus par rapport à l'apalisib.

M^{me} le D^r DEGOS.- De quand date l'évérolimus, Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'étais en train de me poser cette question. Est-ce réellement un développement concomitant ? J'ai naïvement en tête que l'évérolimus est un médicament quand même assez ancien. Est-ce réellement un développement concomitant ? Dans ce cas, si c'est le deuxième, il est normal que vous ayez des exigences plus élevées.

M. le D^r PERON.- Attention, c'est un développement concomitant non pas de l'évérolimus mais des CDK 4/6 inhibiteurs.

M. le D^r BINAUD.- Pour l'évérolimus le périmètre de l'AMM est le même ?

M. le D^r PERON.- Non, il est plus large, car il n'est déjà pas restreint aux patientes avec mutation de PI3KCA, et il n'y a pas la notion d'« après échec d'une hormonothérapie en monothérapie ».

M^{me} le D^r DEGOS.- Pourriez-vous regarder de quand date l'avis d'évérolimus ?

M. le D^r GUILLOT.- Le dernier avis est du 10 juillet 2019.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'était une réévaluation.

M^{me} le D^r DEGOS.- Après l'heure, ce n'est plus l'heure.

M. le P^r CLANET.- Puis-je intervenir deux minutes ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, vas-y Michel.

M. le P^r CLANET.- C'est la question que nous nous sommes posée hier en bureau. Reste-t-il une place pour ce médicament ? La réponse que vous faites est effectivement que non. Je comprends qu'il s'est développé de façon un peu tardive par rapport aux autres, et qu'entre temps, heureusement, on a amélioré la prise en charge de ces personnes.

Moi, je ne me place pas du point de vue du médicament. Je me place aussi du point de vue des patientes, plus particulièrement, et je ne vois pas aujourd'hui ce qui pourrait nous permettre de retenir ce médicament. Je vois bien le dossier, mais dans la stratégie thérapeutique telle qu'elle est développée et au sein de l'AMM telle qu'elle est, il n'y a plus de place pour ce médicament.

M. le D^r PERON.- Je vous rejoins à 100 % sur le fait de dire « au sein de l'indication de l'AMM ». Je vous explique ma problématique de fond scientifique. Si je fais fi de l'AMM. Si jamais j'ai le choix entre l'évérolimus et l'alpelisib, il y en a un qui apporte quand même des données de faible qualité mais en post-CDK 4/6 inhibiteur, à savoir l'alpelisib, et il y en a un qui n'apporte aucune donnée en post-CDK 4/6 inhibiteur, c'est l'évérolimus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, pour la bonne raison qu'il a été évalué en 2013.

M. le D^r PERON.- Exactement, mais du coup en pratique cela pourrait être un argument pour favoriser l'alpelisib par rapport à l'évérolimus dans cette situation, mais du coup c'est hors AMM.

M. le P^r DUFOUR.- Je comprends parfaitement et je suis d'accord avec la position de Julien, mais si nous partons du principe que l'évérolimus est un peu dans la même situation, ce qui me paraîtrait logique, alors si nous mettons un SMR insuffisant, ce vers quoi nous nous orientons, il faut rappeler l'évérolimus.

M. le D^r PERON.- En fait, si nous nous retrouvons à mettre un SMR insuffisant, dans ce cas il faut aussi le mettre à toutes les chimiothérapies, or nous voyons bien que la stratégie de traitement séquentiel des patientes atteintes de cancer du sein, même en post CDK 4/6, fonctionne. C'est-à-dire que les patientes répondent encore parfois après la sixième, septième ligne de traitement. C'est compliqué.

M. le P^r DUFOUR.- Tu dis qu'après CDK 4/6 il n'y a pas de données avec l'évérolimus. C'est ce que tu viens de dire ?

M. le D^r PERON.- Oui, c'est cela.

M. le P^r DUFOUR.- Nous sommes donc dans une situation identique à celle du produit en question, dans laquelle nous n'avons pas de données après CDK 4/6, du moins rien qui permette de l'affirmer, donc je ne comprends pas pourquoi nous mettrions un SMR modéré à l'évérolimus et insuffisant à l'autre.

M. le D^r PERON.- Oui, d'accord, dans ce sens-là. Ok.

M. le D^r BLONDON.- Pour l'évérolimus, il n'y avait pas de démonstration non plus de bénéfice en survie globale.

M. le D^r PERON.- Correct.

M. le D^r BLONDON.- D'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si nous sommes formels et que nous restons dans l'indication de l'AMM, c'est un SMR insuffisant. Si nous essayons de le comparer à l'évérolimus et de ne pas le désavantager, nous donnons modéré et niveau, comme l'a eu évérolimus. Finalement, ce serait cela.

M. le P^r CLANET.- La troisième option est l'insuffisant et de rappeler évérolimus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Concernant cette troisième option, nous avons revu évérolimus en 2019 et cela ne fait qu'un an puisque nous avons tout revu, IBRANCE, KISQALI, de mémoire nous les avons tous revus le même jour. Je comprends la problématique. C'est vrai que nous sommes toujours gênés, à niveau de preuve potentiellement d'ailleurs un peu insuffisant de l'évérolimus, puisqu'il est sur le marché avant les inhibiteurs du CDK 4/6.

Néanmoins, la réalité de vos évaluations, c'est que vous n'attendez pas d'un médicament arrivé depuis longtemps sur le marché et avant les autres un même niveau de preuve que pour un tout nouveau médicament, qui arrive dans un paysage différent de celui qui est arrivé dans un paysage qui était autre. C'est la vicie l'évaluation.

Quant à rappeler évérolimus en sachant que nous l'avons revu il y a moins d'un an, et vu toute la somme de réévaluations que vous avez à faire, il faut quand même peser le pour et le contre.

M. le P^r DUFOUR.- Le plus logique serait de le mettre comme évérolimus pour éviter d'avoir en plus une audition.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un autre débat. Notre chef de projet a une remarque.

Le Chef de projet.- C'est juste une remarque un peu administrative. La différence avec évérolimus est que le libellé de l'AMM d'évérolimus ne précise pas qu'il se place après une hormonothérapie en monothérapie, donc vous étiez moins coincés par un libellé d'AMM très précis, comme celui que nous avons ici pour PIQRAY, mais les données sont les mêmes. C'est-à-dire que vous n'aviez pas non plus de données après les CDK 4/6.

M^{me} le D^r DEGOS.- Serge KOUZAN a deux questions.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, j'ai deux questions et remarques. La première est que nous sommes devant un médicament qui certes augmente un peu la SSP, mais qui ne change pas la survie globale et qui rend plus malade, donc je ne vois pas pourquoi nous admettrions un médicament qui démontre que la survie globale reste inchangée.

Dans ce cadre, je voudrais savoir une chose. Nous avons vu dans le cancer du sein tout à l'heure des molécules pour lesquelles il y avait une amélioration de la SSP qui était ensuite confortée par une amélioration de la survie globale quelques mois ou quelques années plus

tard. Je voudrais savoir si dans le cancer du sein il y avait un lien fort entre SSP et survie globale, ou s'il y a une absence de lien, comme dans le cancer du poumon, où nous savons que la SSP et la survie globale ne sont pas liées. C'est ma première question.

Deuxièmement, j'ai du mal à mettre évérolimus et ce médicament dans le même sac, pas seulement pour une histoire de chronologie d'évaluation mais parce que dans la cascade, ils n'agissent pas du tout au même endroit. Il y en a un qui est très en amont, l'autre beaucoup plus en aval, et je pense que nous ne pouvons pas faire de comparaison de ce point de vue.

M^{me} le D^r DEGOS.- François LACOIN.

M. le D^r LACOIN.- J'ai juste une remarque. Je suis assez d'accord avec Mathilde et mes gêne par le fait de la comparaison avec un autre médicament à un autre moment, parce que sinon nous n'avancons jamais. J'ai l'impression que nous sommes dans un système de référence qui va nous donner systématiquement les mêmes évaluations à des moments différents pour des produits de la même famille, mais que nous n'avancons jamais par rapport à des données qui doivent progresser. Cela me gêne, cette référence.

M. le D^r PERON.- Si je peux répondre au moins à une question, c'est sur le lien entre la survie sans progression et la survie globale. Dans le cancer du sein métastatique, nous n'avons absolument pas de démonstration forte du fait que la survie sans progression soit un surrogate de la survie globale.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ok, merci. Une remarque, Diane ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- Je dis simplement que nous n'avons aucune donnée comparative à évérolimus pour lui mettre la même chose, à part une idée de stratégie thérapeutique. Nous n'avons pas de données, donc cela me gêne de le comparer à évérolimus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Aymeric ?

M. le D^r BINARD.- Je trouve que la comparaison est importante pour des questions d'équité, mais si les libellés d'AMM sont différents et qu'il y en a un qui a une AMM plus large, l'évaluation antérieure ne nous tient pas pour cette évaluation actuelle et personnellement je serais favorable à un SMR insuffisant.

M. le D^r PERON.- Je ne pense pas que cela nous tienne, mais il est logique de regarder dans des situations comparables ce qui a été fait par le passé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais il y a quelques années et avec une AMM différente. Il n'y a plus d'autres questions ? Pouvons-nous passer au vote ?

M. le P^r DUFOUR.- Sauf que dans l'AMM différente, qui était plus large pour l'évérolimus, cela incluait les CDK 4/6 mais sur les CDK 4/6 nous n'avons aucune donnée avec évérolimus. Je suis très gêné que nous fassions différemment. Soit nous mettons les deux au même niveau et nous le faisons revenir, soit dans le cas contraire je ne vois vraiment pas pourquoi il y aurait une différence dans la mesure où les résultats sont à peu près similaires, même si je suis d'accord qu'ils ne sont pas bons. Je ne vois pas comment on peut séparer les deux. Je suis très favorable à la position de Julien sur l'option 1, qui me paraît la plus cohérente.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons voter et nous allons voir comment l'ensemble de la commission réagit à ces deux hypothèses, à ces deux options assez différentes.

Le Chef de projet.- Si je peux me permettre une chose, nous avons des données de survie globale depuis peu pour les inhibiteurs de CDK 4/6, ce que nous n'avions pas à l'époque de la réévaluation de l'évérolimus, si je ne me trompe pas. Nous avons donc aussi cette survie globale qui ajoute quand même quelque chose à l'intérêt des inhibiteurs de CDK 4/6 dans l'arsenal.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ok. Bon. Votons.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Françoise, êtes-vous d'accord pour que nous votions entre suffisant ou insuffisant ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Si vous voulez. Il n'y a pas de souci. Allons-y.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons donc 14 voix pour un SMR insuffisant et 5 voix pour un SMR suffisant.

(La Commission de la transparence s'exprime en faveur d'un SMR insuffisant.)

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