



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 JANVIER 2021

alpelisib

PIQRAY 50 mg, comprimé pelliculé

PIQRAY 200 mg, comprimé pelliculé

Identification d'alternative thérapeutique prise en charge
mentionnée à l'article R. 163-21-1 du code de la sécurité sociale

Motif de l'examen	Identification d'alternative thérapeutique prise en charge pour un médicament ayant fait l'objet d'autorisation temporaire d'utilisation, au titre de l'article R. 163-21-1 du code de la sécurité sociale.
Indication concernée	En association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique : - porteurs de la mutation PIK3CA - RH positif - HER2-négatif - après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase et un inhibiteur CDK4/6 sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Si le ou la patient(e) n'est pas éligible à au moins 2 lignes des traitements disponibles en situation métastatique, une justification devra être apportée pour l'accès à alpelisib, - ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique, - ne présentant pas de cancer du sein inflammatoire.
Existence d'alternatives thérapeutiques prises en charge	Il existe des alternatives thérapeutiques prises en charge par l'assurance maladie à PIQRAY 50 mg, 200 mg, comprimé pelliculé (alpelisib).

01 CONTEXTE

Les spécialités PIQRAY 50 mg, 200 mg, comprimé pelliculé (alpelisib) ont fait l'objet d'une prise en charge dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte pour les indications suivantes « en association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique :

- porteurs de la mutation PIK3CA
 - RH positif
 - HER2-négatif
 - après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase et un inhibiteur CDK4/6 sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Si le ou la patient(e) n'est pas éligible à au moins 2 lignes des traitements disponibles en situation métastatique, une justification devra être apportée pour l'accès à alpelisib,
 - ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique,
 - ne présentant pas de cancer du sein inflammatoire. »
- (Date de début de l'ATU de cohorte : 20/11/2019. Date de fin d'ATU : 27/10/2020¹).

Ce médicament a obtenu l'AMM le 27 juillet 2020 dans l'indication « en association au fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, présentant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie ».

Les spécialités PIQRAY (alpelisib) ont fait l'objet d'un avis de la Commission de la Transparence en date du 16 décembre 2020, lequel est en phase contradictoire.

En date du 21 décembre 2020, la direction de la sécurité sociale du ministère des solidarités et de la santé a saisi la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé afin que celle-ci identifie, le cas échéant, une alternative thérapeutique prise en charge par l'assurance maladie dans les indications de l'ATU de cohorte, à savoir :

« En association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique :

- porteurs de la mutation PIK3CA
- RH positif
- HER2-négatif
- après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase et un inhibiteur CDK4/6 sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Si le ou la patient(e) n'est pas éligible à au moins 2 lignes des traitements disponibles en situation métastatique, une justification devra être apportée pour l'accès à alpelisib,
- ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique,
- ne présentant pas de cancer du sein inflammatoire. »

02 IDENTIFICATION D'ALTERNATIVE THERAPEUTIQUE PRISE EN CHARGE

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie. En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie.

¹ Site internet ANSM. Liste des ATU arrêtées. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/\(offset\)/7](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/(offset)/7)

Des mutations du gène codant pour la sous-unité catalytique PI3K p110α, le gène *PIK3CA*, jouent un rôle important dans la résistance à l'hormonothérapie. On retrouve une mutation de ce gène dans 30 à 40% des cancers du sein RH+/HER2-^{2,3}. Des données sur la valeur pronostique de la mutation *PIK3CA* ont indiqué une valeur péjorative dans le cancer du sein métastatique^{Erreur ! Signet non défini.,4,5}. En l'absence de traitement jusque-là disponible dans la prise en charge spécifique des patients porteurs de la mutation *PIK3CA*, ces patients sont traités indépendamment de leur statut mutationnel.

Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) sont recommandés en 1^{ère} ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase est recommandé par les recommandations internationales^{6,7} ainsi que la Commission de la Transparence (depuis 2017 pour IBRANCE, 2018 pour KISQALI et fin 2018 pour VERZENIOS). KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est aussi une option thérapeutique chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante. Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose également d'une AMM en 1^{ère} ligne au stade avancé chez les patientes ménopausées et non pré-traitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

En cas de progression de la maladie sous inhibiteur de l'aromatase en monothérapie ou en association à un inhibiteur de CDK4/6, chez les femmes ménopausées, les traitements qui pourront être proposés selon le traitement reçu en première ligne et le profil de la patiente sont le fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus (AFINITOR), sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Chez les patientes en pré/péréménopause, un agoniste de la LHRH (goséréline ou leucoproréline) doit être associé à ces hormonothérapies^{6,7}. Concernant l'association d'une hormonothérapie à un inhibiteur de CDK4/6, en deuxième ligne en échec à une hormonothérapie administré en monothérapie, KISQALI (ribociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et IBRANCE (palbociclib) disposent d'une indication. Leur supériorité dans le cadre de leur association à une hormonothérapie de deuxième ligne notamment par fulvestrant a été démontrée en comparaison au fulvestrant seul en termes de survie sans progression avec toutefois un surcroît de toxicité. Un gain en survie globale a aussi été démontré pour KISQALI (ribociclib) et VERZENIOS (abémaciclib)⁸. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

Dans les indications de l'ATU de cohorte de PIQRAY (alpelisib), en association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique :

- porteurs de la mutation *PIK3CA*
- RH positif
- HER2-négatif
- après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase et un inhibiteur CDK4/6 sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement. Si le ou

² Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. Nature. 2012;490(7418):61-70.

³ Campbell RA, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. J Biol Chem. 2001 Mar 30;276(13):9817-24.

⁴ Sobhani N, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018 Jun;119(6):4287-4292.

⁵ Mosele F, et al. Outcome and Molecular Landscape of Patients With *PIK3CA*-mutated Metastatic Breast Cancer. Ann Oncol. 2020 Mar;31 (3):377-386

⁶ Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Ann of Oncol 2020

⁷ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 4.2020. May 2020

⁸ Les gains rapportés en survie globale pour KISQALI (ribociclib, étude MONALEESA-3) et VERZENIOS (abémaciclib, étude MONARCH-2) en association au fulvestrant font l'objet de réévaluations en cours par la Commission de la Transparence.

la patient(e) n'est pas éligible à au moins 2 lignes des traitements disponibles en situation métastatique, une justification devra être apportée pour l'accès à alpelisib,

- ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique,
- ne présentant pas de cancer du sein inflammatoire,

les alternatives après échec de deux lignes d'hormonothérapie sont :

- AFINITOR (évérolimus) et ses génériques,
- FASLODEX (fulvestrant) et ses génériques,
- NOLVADEX (tamoxifène) et ses génériques.

Ces spécialités sont inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

- les chimiothérapies cytotoxiques inscrites sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, ou pour la spécialité XELODA (capécitabine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

Elles sont mentionnées sans un ordre précis qui doit tenir compte de la non-utilisation lors des lignes antérieures.

Il existe des alternatives thérapeutiques prises en charge par l'assurance maladie à PIQRAY 50 mg, 200 mg, comprimé pelliculé (alpelisib).

03 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

Présentations concernées	<u>PIQRAY 50 mg, comprimé pelliculé</u> CIP 34009 589 019 3 5) <u>PIQRAY 200 mg, comprimé pelliculé</u> (CIP 34009 589 019 4 2)
Laboratoire exploitant	NOVARTIS PHARMA
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27/07/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. ATU nominatives de décembre 2018 à février 2020 ATU de cohorte le 20/11/2019.