



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 janvier 2021

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^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Les représentants du laboratoire rejoignent la séance.)

M. le Président.- Bonjour à l'équipe de Novartis et merci de nous rejoindre. Nous allons avoir l'audition au sujet de PIQRAY. Dans un premier temps, avant de vous écouter, nous allons donner la parole à nos chefs de projet.

Le Chef de Projet.- Vous recevez le laboratoire Novartis pour une audition dans le cadre de sa demande d'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités de la spécialité PIQRAY, qui est l'alpélisib, un inhibiteur de la PI3K, dans son indication d'AMM, 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+/HER2 - présentant une mutation PIK3CA et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie.

Pour rappel, le libellé d'AMM a été restreint par l'EMA uniquement aux patients ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie compte tenu de l'absence de données robustes suffisantes après un traitement par inhibiteur des CDK 4/6.

Dans votre avis adopté le 16 décembre, vous avez considéré qu'à ce jour, dans le champ précis de son indication d'AMM, la place de PIQRAY en association au fulvestrant ne pouvait être déterminée et vous avez conclu à un SMR insuffisant en prenant en compte :

- d'une part la démonstration d'un bénéfice de l'association alpélisib plus fulvestrant par rapport à l'hormonothérapie seule, en termes de survie sans progression, mais sans impact démontré sur la survie globale, sans données robustes de qualité de vie et au prix d'une toxicité significative, avec notamment des hyperglycémies, des troubles digestifs et cutanés et des événements indésirables de grade 3 ou 4 rapportés chez 76 % des patients versus 35,5 % des patients du groupe fulvestrant seul ;
- d'autre part l'évolution de la stratégie, qui fait désormais de l'association de l'hormonothérapie aux inhibiteurs des CDK 4/6 le standard actuel de traitement pour la majorité des patients, et rend le comparateur de l'étude, le fulvestrant en monothérapie, acceptable à la date du début de l'étude mais non cliniquement pertinent à l'heure actuelle.

Je cède la parole au laboratoire.

M. le Président.- Merci, la parole est à vous. Je ne sais pas dans quel ordre, mais nous vous laissons quinze minutes puis nous échangerons pendant quinze autres minutes.

M^{me} CROQUEZ.- Mesdames et Messieurs bonjour, je suis Juliette Croquez, directeur prix, économie de la santé chez Novartis. Nous vous remercions de nous recevoir aujourd'hui dans le cadre de cette audition pour l'inscription de notre spécialité PIQRAY.

Je suis aujourd'hui accompagnée du Professeur Fabrice André, oncologue à Gustave Roussy, du Docteur Olivier Bourges, directeur médical des tumeurs solides chez Novartis, et de Madame Astrid Panier, expert accès au marché en oncologie chez Novartis.

Nous allons passer à la slide 2. Dans le cadre de cette audition, nous venons solliciter la reconnaissance, pour la spécialité PIQRAY, d'un SMR faible et d'une ASMR V.

M. le Président.- Nous n'avons pas les slides. Je ne sais pas s'il est prévu qu'elles soient projetées.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous les avons mises dans la conversation et nous avons prévu de ne pas les projeter en raison de l'expérience fâcheuse de la dernière fois.

M. le Président.- Très bien, excusez-moi.

M^{me} CROQUEZ.- Dans le cadre de cette audition, nous souhaitons solliciter la reconnaissance d'un SMR faible et d'une ASMR V pour la spécialité PIQRAY, dans un cadre restreint par rapport au libellé de son AMM. Comme vous l'avez rappelé, le libellé de l'AMM prévoit que PIQRAY soit utilisé chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2 - PIK3CA muté après une hormonothérapie en monothérapie, et nous souhaitons donc aujourd'hui restreindre cette indication, dans le cadre de son inscription, chez les patients hormonorésistants non éligibles aux CDK 4/6.

Cette sollicitation pour la reconnaissance d'un SMR suffisant tient compte des paramètres suivants. Comme vous l'avez rappelé, la spécialité PIQRAY est le premier représentant de sa classe des inhibiteurs du PIK3, et son développement s'est effectué de façon concomitante par rapport aux inhibiteurs du CDK 4/6. Son rapport bénéfice/risque a été établi de façon favorable au travers d'une étude pivotale de supériorité de phase 3, l'étude SOLAR-1, dont la qualité méthodologique a été reconnue et au travers de laquelle l'efficacité clinique du produit a pu être démontrée, avec un bon suivi médian, et le profil de toxicité a donc pu être bien déterminé, avec notamment l'identification de mesures de gestion du risque efficaces sur lesquelles le Professeur Fabrice André reviendra par la suite.

Il est à noter par ailleurs que PIQRAY s'inscrit aujourd'hui dans les stratégies thérapeutiques recommandées au niveau international, et de façon concordante par rapport à son libellé d'AMM. Enfin, nous tenons à souligner qu'une expérience clinique importante a été accumulée avec PIQRAY en France, puisque ce produit a pu bénéficier aujourd'hui à plus de 640 patients en France au travers du dispositif ATU, et toujours de nombreux patients reçoivent ce traitement dans le cadre du dispositif post-ATU. Je vais maintenant céder la parole au Professeur Fabrice André.

M. le Pr ANDRÉ.- Merci, Juliette. Je n'ai pas les diapositives.

M^{me} CROQUEZ.- Il faut les énoncer. Nous allons passer à la slide 4.

M. le Pr ANDRÉ.- Je suis Fabrice André, médecin oncologue à l'Institut Gustave Roussy, et j'étais l'un des membres du comité de pilotage de l'étude SOLAR-1. À Gustave Roussy, dans le cadre de l'ATU, nous avons traité 16 patients avec du PIQRAY.

Avant de rentrer dans les détails du médicament, je fais peut-être un rappel sur PI3-kinase. PI3-kinase est un enzyme qui active AKT, et ensuite AKT va activer en cascade un certain nombre de voies, et parmi ces voies il y a mTOR. C'est pour illustrer le fait qu'il n'y a pas d'overlap important entre PI3-kinase et mTOR, et nous pourrions revenir dessus lors des questions.

Chez les patientes qui ont un cancer du sein exprimant les récepteurs aux hormones, environ 40 % des tumeurs présentent une mutation du gène PIK3CA, qui en fait code pour l'isoforme alpha de PI3-kinase. En fait, cette mutation est une mutation activatrice qui va entraîner la transformation oncogénique, la progression tumorale et la résistance à l'immunothérapie.

Les patientes qui présentent cette mutation somatique de PIK3CA et un cancer du sein exprimant les récepteurs aux hormones ont à la fois une moindre sensibilité à la chimiothérapie et un pronostic défavorable en l'absence de traitement par un inhibiteur de PI3-kinase. Ces données ont été publiées et sont issues d'une grande étude française de profilage génomique.

Là, on a un rationnel, à savoir une mutation qui est transformante, c'est-à-dire qui entraîne le cancer et la progression du cancer et la résistance, une voie qui est maintenant bien connue et qui est indépendante à la fois des récepteurs des œstrogènes et de mTOR, et un pronostic défavorable, donc un besoin médical non couvert.

Nous entrons maintenant dans le médicament et le développement clinique. L'alpélisib, vous le savez tous, est un inhibiteur de PI3-kinase spécifique de l'isoforme alpha, qui est l'isoforme mutée dans le cancer du sein. Il a été testé dans l'étude SOLAR-1, qui a rapporté un bénéfice en survie sans progression, puisque les survies sans progression médianes passaient de 5 mois à 11 mois, avec un hazard ratio à 0,65. Les courbes sont sur la figure.

Ce qui est très important à souligner, c'est que dans le groupe de patientes qui n'avaient pas la mutation PIK3CA, il n'y a pas de signal de bénéfice du traitement. C'est un élément de différenciation qui est quand même assez important. Par ailleurs, les mutations PIK3CA ne prédisent pas la sensibilité, ni aux inhibiteurs de CDK 4/6 ni aux inhibiteurs de mTOR. C'est pour la partie critère de jugement principal.

Ensuite, en termes de toxicité, il y a trois toxicités principales. La plus fréquente est l'hyperglycémie. C'est normal, c'est ce qu'on appelle un effet on-target. C'est la bioactivité du médicament qui cible le métabolisme du glucose. Ici, 36 % de patientes présentaient une toxicité de grade 3 ou 4 en termes d'hyperglycémie. Il faut rappeler que cette toxicité de grade 3, c'est avant tout des anomalies de laboratoire puisque c'est défini comme une glycémie supérieure à 2,5 grammes. On ne parle pas d'une toxicité de grade 3 symptomatique. C'est une valeur de laboratoire.

6 % des patientes présentaient une toxicité de type grade 3 pour les diarrhées et 10 % présentaient une toxicité de grade 3 pour les rash, en sachant que ceux-ci peuvent avoir une prophylaxie par des antihistaminiques, qui n'étaient pas utilisés dans la première partie de l'étude SOLAR-1.

Un élément important concernant la toxicité est la notion de courbe d'apprentissage. Je ne vais pas détailler tous les chiffres de la diapositive. Je voulais juste mentionner un élément. Ici, ce sont des données issues de SOLAR-1 qui comparent la toxicité chez les premiers patients et chez les derniers patients de l'étude. Ce qu'on voit par exemple, c'est que le taux d'arrêt du médicament à cause d'une hyperglycémie était de 9 % en début d'étude, de 3 % en fin d'étude, et proche de 0 % dans les études actuelles, notamment BYLieve. Cela veut dire qu'il y a une courbe d'apprentissage pour savoir utiliser le médicament, courbe d'apprentissage dont nous espérons qu'elle a pu être faite en partie par l'ATU.

Il y a des toxicités et évidemment, la question est de savoir si ces toxicités entraînent une détérioration de la qualité de vie. Des données de qualité de vie sont en train d'être publiées, elles devraient être rapportées normalement dans les semaines qui arrivent et elles ont été présentées lors de conférences internationales.

Sur cette diapositive, la donnée est une figure qui rapporte l'impact de l'alpélisib sur un score de qualité de vie global, le QLQ-C30, qui est un score standard de qualité de vie. On peut discuter de la sensibilité du score, mais sur ce score global de qualité de vie, il n'est pas mis en évidence de détérioration de la qualité de vie par l'alpélisib dans le contexte de l'étude randomisée SOLAR-1.

Nous avons vu d'abord le rationnel scientifique, le développement clinique, et maintenant, en termes de mise en œuvre pour les patients. Quels sont aujourd'hui les besoins persistants dans le cadre du cancer du sein métastatique qui a une mutation PIK3CA, hormones récepteurs positifs et HER2 négatifs ?

Les options thérapeutiques disponibles, qui ne sont pas spécifiques de la population PIK3CA mutée, sont :

- les inhibiteurs de l'aromatase ou le fulvestrant en monothérapie,
- les inhibiteurs de l'aromatase plus ou moins inhibiteurs de CDK 4/6, le tamoxifène,
- l'exémestane plus ou moins évérolimus,
- et évidemment la chimiothérapie.

L'alpélisib est une option thérapeutique chez les patientes en récurrence ayant bénéficié d'une hormonothérapie, non éligibles aux inhibiteurs de CDK 4/6.

En résumé, l'alpélisib a démontré :

- son efficacité, avec un bénéfice clinique en termes de survie sans progression avec un hazard ratio à 0,65 ;
- un profil de tolérance connu des cliniciens, encadré par des algorithmes de prise en charge qui ont démontré leur efficacité si on voit l'évolution des arrêts pour toxicité dans les études cliniques et une expérience renforcée au cours de l'ATU ;
- une qualité de vie qui n'est pas détériorée sur les scores globaux de qualité de vie.

Deuxièmement, c'est une molécule innovante, en termes de mécanisme d'action. Ici, on parle de bloquer l'oncogenèse, c'est-à-dire la mutation qui crée le cancer, qui crée la progression du cancer. Nous sommes sur des mécanismes d'action totalement différents des hormonothérapies, du CDK 4/6 inhibiteur et de l'anti-mTOR. Ici, en termes d'analogie, on se rapproche plus des cancers du poumon avec mutation EGFR, par exemple, où l'on veut faire ce que l'on appelle de la déaddiction d'oncogène.

Troisième élément, quelle est sa place ? Nous rappelons d'abord qu'il y a un besoin médical non couvert. Ce sont les patients au pronostic le plus faible. Malgré l'arrivée des anti-CDK 4/6, il y a un besoin de mettre à disposition des patientes de nouveaux médicaments, surtout lorsqu'ils portent sur un mécanisme d'action qui n'est pas couvert actuellement.

Je repasse la parole à Juliette.

M^{me} CROQUEZ.- Merci beaucoup Professeur André pour la présentation des éléments. Nous allons maintenant conclure. Au regard des différents éléments exposés et tenant compte en particulier :

- du besoin persistant chez ces patients atteints d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2 - et porteurs de la mutation PIK3CA,
- du profil spécifique de ces patients porteurs de mutation, notamment en termes de pronostic qui s'avère plus péjoratif et de résistance à la chimiothérapie,
- et enfin du rapport bénéfice/risque favorable qui a été démontré avec l'alpélisib en association au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul,

le laboratoire Novartis sollicite la reconnaissance d'un SMR faible et d'une ASMR V dans l'indication restreinte des patients atteints d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2-porteurs de la mutation PIK3CA après hormonothérapie en monothérapie, et donc uniquement chez les patients hormonorésistants non éligibles aux CDK 4/6. Nous vous remercions pour votre attention et nous nous tenons à votre disposition pour d'éventuelles questions.

M. le Président.- Merci bien. Nous allons commencer avec les questions des membres. Il y a une question de Julien Péron.

M. le D^r PÉRON.- Bonjour et merci beaucoup pour cette présentation. Vous avez compris que l'un des éléments difficiles du positionnement était par rapport à la restriction de l'AMM chez les patients prétraités par hormonothérapie en monothérapie.

Cela m'amène à poser deux questions. Pouvez-vous préciser ce que vous entendez par la non-éligibilité aux CDK 4/6 ? Est-il sous-entendu, par la non-éligibilité, le fait d'avoir déjà reçu en ligne antérieure les CDK4/6, que ce soit en situation adjuvante ou en situation de première ligne métastatique, ce qui du coup fait que les gens sont non éligibles, ou est-ce une situation de comorbidité particulière qui de fait devient la nouvelle population cible ? Dans ce cas, à quelle population pensez-vous ? Comment préciseriez-vous la population cible du champ que vous revendiquez ?

Ma deuxième question est plus une question scientifique. Par rapport aux inhibiteurs de mTOR, le mécanisme d'action est évidemment différent. Avez-vous une expérience personnelle ou connaissance d'une expérience de traitements par alpelisib après échec d'inhibiteurs de mTOR ou vice versa ?

M. le P^r ANDRÉ.- Peut-être que je peux prendre la question.

M. le Président.- Allez-y.

M. le P^r ANDRÉ.- Ce sont deux questions extrêmement importantes. Je vais d'abord aborder la deuxième question. Nous allons faire un exercice d'extrapolation. Il y a eu des études avec des anti-PI3-kinase qui étaient non sélectifs de l'isoforme alpha, notamment un médicament qui s'appelle le buparlisib.

Une étude qui s'appelait BELL-3, qui est une étude randomisée, montre clairement que chez les patients prétraités par évérolimus et résistants à cette drogue, les hautes ratios de ces anti-PI3-kinases sont aux alentours de 0,46, de mémoire. L'étude BELL-3 est une étude dont le critère d'inclusion était la résistance aux anti-mTOR. Cette étude n'est pas faite avec l'alpelisib, mais nous sommes obligés d'extrapoler dans cet exercice, et elle démontre clairement qu'un anti-PI3-kinase n'a pas de résistance croisée avec un anti-mTOR. Je n'ai que l'expérience dans ce sens. Je ne l'ai pas dans l'autre sens, c'est-à-dire chez les patients traités avant les anti-mTOR, mais nous sommes sur deux voies qui en fait n'ont strictement rien à voir.

Je pense qu'il y a eu un problème, dans les dix dernières années, qui était un problème de communication scientifique lié aux revues, où on a mis dans les mêmes cartoons PI3-kinase, AKT et mTOR. En réalité, ce sont quand même deux voies qui sont extrêmement différentes, notamment mTOR, qui est activé par la voie LKB1, qui est une voie métabolique. Nous sommes vraiment sur deux choses assez différentes. Nous pouvons vous envoyer la référence de cette étude, évidemment, si vous le souhaitez.

Le deuxième élément concerne les patients non éligibles aux anti-CDK 4/6. En fait, nous allons mettre à part la question du traitement adjuvant anti-CDK 4/6, et surtout nous allons rester dans le cadre de l'AMM. C'est-à-dire que nous n'allons pas sortir de ce cadre-là, en tout cas pour cet exercice et cette question précise.

Il y a des patients qui sont non éligibles aux anti-CDK 4/6. On ne va pas donner des anti-CDK 4/6 à des patients qui ont des neutropénies profondes chroniques. J'ai encore eu la semaine dernière une patiente avec une myélodysplasie, qui est traitée en parallèle avec mon collègue hématologue et moi-même. Elle a une myélodysplasie sévère, un cancer du sein métastatique, c'est fréquent, ce sont des patients âgés. Il y a des copathologies. C'est un exemple. Il y a éventuellement des syndromes d'immunosuppression qui sont un peu plus rares, et des pathologies infectieuses chroniques pour lesquelles on n'a pas envie de mettre au patient des anti-CDK 4/6. C'est un cadre.

Il y a le deuxième cas de figure, qui à mon sens, dans mon interprétation de l'AMM, ne rentre pas dedans. Ce sont les patients qui démarrent un anti-CDK 4/6 et qui font une toxicité trop importante pour qu'ils puissent continuer. Ce ne sont pas des patients qui sont résistants. Ils démarrent l'anti-CDK 4/6, ils font une toxicité, on peut juste continuer avec de

l'hormonothérapie alors qu'on pourrait leur ajouter une thérapie ciblée qui pourrait leur améliorer le pronostic. Ça, c'est pour aujourd'hui. Je vous dis, la patiente avec la myélodysplasie, je l'ai vue la semaine dernière. Elle est suivie en parallèle avec Ribrag, mon collègue hématologue.

Le deuxième cas de figure, qui n'est pas pour aujourd'hui, mais qui est une réalité qui va venir dans les mois qui arrivent, c'est que nous avons maintenant l'information de quels patients ont une résistance primaire aux anti-CDK 4/6 et ne sont pas éligibles. En tout cas, cela devrait se décanter dans les mois et années qui arrivent. Ce sont les patients qui ont des mutations RB1. Il y a maintenant énormément de données. Ils n'ont aucune raison de recevoir des anti-CDK 4/6. Ils ont une résistance primaire à ces médicaments.

Nous allons séparer les deux sujets, le sujet de la non-tolérance et le sujet de la résistance primaire qui, à mon avis, est un peu différent et qui mériterait peut-être un peu plus de data, mais en tout cas, c'est quelque chose qui va arriver. On ne dit pas qu'il y a des patients par dizaines de milliers en France, mais il y a quand même un besoin.

On ne peut pas avoir la double peine. C'est-à-dire que vous avez la myélodysplasie, vous ne pouvez pas avoir d'anti-CDK 4/6, et en plus on vous dit « vous faites l'hormonothérapie seule, vous ne pouvez pas avoir de thérapie ciblée ». Après, à mon avis l'indication sera à affiner, mais en termes de besoin médical, il arrive que l'on voie des patients qui ne sont pas éligibles aux anti-CDK 4/6 et il est un peu dommage de leur ajouter une deuxième punition, en plus de ne pas leur donner de thérapie ciblée, à mon sens.

M. le Président.- Ok. Il y a une question de Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Il me semble que la PFS est modifiée, mais la survie globale ne semblait pas impactée. Y a-t-il de nouvelles données ? Plus généralement, dans ce groupe de patients de cancer du sein, quelle est selon vous la force du lien entre la PFS et la survie globale ?

M. le P^r ANDRÉ.- Ce sont des questions de méthodologie. Juliette, veux-tu que je réponde à cette question ?

M^{me} CROQUEZ.- Oui, je préférerais que vous répondiez, et éventuellement Olivier pourra compléter.

M. le P^r ANDRÉ.- Je vais faire une réponse qui est celle habituelle. L'étude, au départ, n'est pas montée pour tester le bénéfice du médicament en survie globale. Il y a environ 300 patients, ce qui est trop peu pour mettre en évidence un bénéfice en survie globale dans une maladie où les patients peuvent recevoir de multiples lignes de traitement. Maintenant, quels sont les résultats en survie globale ? On ne peut pas dire qu'il n'y a pas de bénéfice. La médiane de survie globale est augmentée de huit mois. Simplement, la p-value n'atteint pas un seuil statistique. Elle est à 0,15.

Je pense qu'il est important de rappeler que dans le même contexte de résistance à l'hormonothérapie, le palbociclib par exemple, dans une étude où il y avait beaucoup plus de patients, d'un point de vue purement statistique, n'avait pas un bénéfice en survie globale.

En fait, ces médicaments qui sont donnés juste après la résistance à l'hormonothérapie, c'est-à-dire quand le cancer commence à être un peu complexe au niveau moléculaire, mais pour lequel il reste quand même de multiples lignes de traitement derrière, surtout de la chimiothérapie, c'est vraiment la situation où il est très compliqué de mettre en évidence de la survie globale, là encore en tenant compte du fait que l'étude est désignée avec environ 300 patients pour tester une survie sans progression.

On ne peut pas dire qu'il n'y a rien en survie globale. Je pense que c'est un critère de jugement secondaire. Il y a une différence de huit mois en médiane. Numériquement, c'est la même chose que ce qui est observé en survie sans progression. Je pense que là, c'est une question de savoir quelle ambition et quels objectifs on met dans l'étude. Le bénéfice observé en PFS est retranscrit en survie globale, mais l'hypothèse étant la PFS, donc 300 patients, il n'est pas possible d'avoir une p-value suffisamment basse. C'est mon analyse de l'analyse en survie globale, qui est publiée récemment dans Annals of Oncology qui vient d'être publiée.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'ai la même question que celle de Patrick Nisoulet. À combien de patients estimez-vous votre population éligible ?

M. le P^r ANDRÉ.- Nous avons fait un petit exercice. Je dirais que ce sont environ 5 % à 10 % des patientes. Il y a un chiffre qui est que 20 % des patientes ne reçoivent pas d'anti-CDK 4/6. Parmi celles-ci, soyons vraiment transparents, il y en a un certain nombre qui ne recevraient de toute façon pas d'alpélisib. Par contre, il y en a un certain nombre qui restent éligibles à l'alpélisib.

20 % de patients ne reçoivent pas d'anti-CDK 4/6 pour des raisons diverses et variées. Ce sont les chiffres que Novartis a mis en évidence. Là-dessus, disons que la moitié ne recevrait pas d'alpélisib, donc on tombe sur du 5 % à 10 % des patientes éligibles à un traitement de première ligne par hormonothérapie, donc je dirais quelques centaines de patientes par an. Ce n'est pas anodin. Ce qu'il faut voir, c'est que des patientes âgées peuvent avoir une contre-indication aux anti-CDK 4/6 ou peuvent ne pas les tolérer. Ce sont des drogues en apparence anodines, mais qui entraînent quand même des neutropénies profondes.

M. le Président.- Est-ce que cela répond aussi à ta question, Patrick ?

M. le P^r NIAUDET.- Oui, mais je ne suis pas totalement convaincu. J'avais une question aussi sur l'hyperglycémie. Vous dites que maintenant, l'incidence diminue avec la pratique. Qu'est-ce que cela veut dire ? C'est dose-dépendant ?

M. le P^r ANDRÉ.- Non, en fait il y a plusieurs éléments. Ce qui diminue de façon objective, et qui est publié, est le taux d'arrêts du traitement à cause de l'hyperglycémie. En gros, cela fait appel à deux éléments. Premièrement, le clinicien sait mieux traiter l'hyperglycémie. Ensuite, jusqu'à maintenant, nous n'avons jamais eu de médicament dont la toxicité était l'hyperglycémie, donc il a fallu apprendre à utiliser ces médicaments.

Le deuxième élément, c'est que c'est l'intervention précoce qui joue un rôle important, parce qu'il faut vraiment que les patients soient revus à la première semaine pour mettre de la metformine s'il y a une toute petite élévation de l'hyperglycémie. Tant que les médecins n'ont pas mis en route cette procédure, les glycémies sont élevées. Il y a donc une courbe

d'apprentissage qui diminue les arrêts pour hyperglycémie. C'est surtout cela qui est vraiment diminué, qui passe de 9 % à des taux quasiment indétectables.

La quantité de patients qui fait de l'hyperglycémie est la même, puisque l'hyperglycémie est un effet de bioactivité du médicament. On ne peut donc pas bloquer PI3-kinase sans avoir, a minima, une petite hyperglycémie.

M. le P^r NIAUDET.- D'accord, mais cela ne veut pas dire que l'incidence de cette hyperglycémie diminue, dans la mesure où ce sont des patients qui sont diabétiques et traités comme des diabétiques.

M. le P^r ANDRÉ.- Ce qui diminue, là encore, c'est le taux d'arrêts du médicament pour hyperglycémie et les taux de grades 3, puisqu'évidemment, quand on prend en charge précocement l'hyperglycémie, le taux de grades 3 diminue de facto.

L'autre élément que vous mentionnez et qui est extrêmement important, c'est la sélection des patients. Ce qui a été rapporté récemment, c'est que dans SOLAR-1, des patients qui avaient un diabète contrôlé pouvaient rentrer dans l'étude. Aujourd'hui, dans la pratique des cliniciens, on ne traite généralement pas les patients ayant un diabète contrôlé avec de l'alpélisib, donc la meilleure sélection des patients a permis aussi d'avoir un meilleur contrôle de la glycémie.

M. le P^r NIAUDET.- Sont-ils bien contrôlés avec la metformine ?

M. le P^r ANDRÉ.- Je n'ai pas les chiffres en tête, mais je dirais qu'avec la metformine, cela permet d'en contrôler la grande majorité. Si la metformine ne contrôle pas l'hyperglycémie, à ce moment-là il faut arrêter temporairement et baisser d'un palier de dose, c'est-à-dire à 250 milligrammes. À ce moment-là la metformine permet de la contrôler. Là encore, quand on regarde dans SOLAR-1 et qu'on enlève les patients qui ont un diabète, le taux d'hyperglycémie n'est quand même vraiment pas élevé.

M. le Président.- Il y a une dernière question de Patrick Dufour.

M. le P^r DUFOUR.- Oui, je voudrais juste une précision sur ce groupe de patients qui sont non éligibles aux CDK 4/6. Vous avez donné dans ce groupe les patients qui seraient résistants aux CDK 4/6, c'est-à-dire qui évolueraient sous ce type de traitement. Avez-vous des données robustes pour dire que le produit serait efficace, aussi efficace ou plus efficace qu'une chimiothérapie telle que la capécitabine, dans cette situation ?

M. le P^r ANDRÉ.- Je vais juste rectifier, parce que si j'ai bien compris c'est le nœud du problème. Votre question a deux parties différentes. Ce que j'ai dit, ce n'est pas que nous souhaitons que l'alpélisib soit remboursé chez les patients résistants. Nous parlons des patients qui ont une contre-indication aux anti-CDK 4/6 ou qui démarrent l'anti-CDK 4/6 et qui n'ont pas de progression du cancer mais qui sont obligés de l'arrêter pour toxicité.

Ensuite, il y a une population qui va émerger dans les mois qui arrivent, et qui n'est peut-être pas le cadre de la discussion d'aujourd'hui. Ce sont des patients où vous avez une résistance à l'hormonothérapie en adjuvant. La patiente a un profilage moléculaire et une mutation, notamment de RB1, qui est la cible des CDK 4/6. Vous savez que ces patientes, avant même

de démarrer l'anti-CDK 4/6, ont une résistance primaire. Vous n'allez donc même pas démarrer le traitement chez ces patientes. Ça, c'est de la prédiction, donc c'est différent.

La deuxième question porte sur la résistance aux anti-CDK 4/6. Or là, de toute façon, l'EMA a dit que ce n'était pas dans le cadre de la discussion du remboursement, puisqu'il a été dit que le cadre réglementaire du médicament était après résistance à l'hormonothérapie en monothérapie.

Après, j'ai un avis personnel sur la question après anti-CDK 4/6, mais je dirais que ce n'est pas la discussion de l'exercice d'aujourd'hui, exercice dont personnellement je ne maîtrise pas les règles. Si vous voulez discuter de savoir si c'est efficace après anti-CDK 4/6, c'est une discussion scientifique très intéressante mais je ne sais pas si c'est le cadre pour le dire.

M. le Président.- Non, pas vraiment. A priori, il n'y a pas d'autres questions. La suite sera une discussion entre nous. Nous vous remercions de nous avoir rejoints. Bon après-midi.

(Les représentants du laboratoire quittent la séance.)

M. le Président.- Julien, qui était l'expert, a peut-être des commentaires à ajouter. Peut-être que notre chef de projet peut ajouter quelque chose également.

Je suis un peu troublé par l'histoire des non-éligibles. Au niveau du Bureau, nous étions d'avis de ne pas changer notre avis. Je reconnais qu'il y a quelques cas de figure qu'il a donnés de patients non éligibles pour les autres traitements. Je ne sais pas quel est ton avis, Julien.

M. le D^r PERON.- Je peux vous rappeler mon grand inconfort initial lors de l'évaluation, qui était que l'essentiel de l'indication est chez les patients post-CDK 4/6 et chez les quelques patients qui auraient éventuellement une contre-indication aux CDK 4/6, ce qui est très minoritaire mais qui existe.

Par ailleurs, mon inconfort portait sur le fait qu'entre sa revendication actuelle et le SMR insuffisant, le laboratoire veut trouver une logique pour défendre les deux situations, dans le sens où en cas de résistance attendue primaire aux CDK 4/6 ou même en cas de résistance secondaire aux CDK 4/6, au final, l'alpélisib est un médicament qui est un de ceux qui apportent un niveau de preuve très faible, mais un niveau de preuve.

La difficulté que je vois là pour changer notre avis par rapport à notre avis initial, c'est que sur la nouvelle population cible, en réalité nous n'avons pas vraiment de données. C'est-à-dire que dans l'essai SOLAR-1, nous n'avons pas les patients avec les infections chroniques ni les patients avec les neutropénies profondes chroniques. Ils existent, et ce serait peut-être une bonne idée en pratique de les traiter par alpélisib, mais disons que nous n'avons en tout cas pas plus d'informations sur cette nouvelle sous-population de patients que sur la population de patients résistant secondairement aux CDK 4/6. Or, l'EMA a décidé d'exclure cette population de patients résistants aux CDK 4/6. Il est donc un peu bizarre, dans le raisonnement, d'aller récupérer la petite population chez qui il y a une contre-indication aux CDK 4/6, mais chez qui nous n'avons pas de données.

Néanmoins, pour rappel, je me positionnais quand même plutôt, dans la population globale de la revendication actuelle, vers une ASMR V. En gros, je suis d'accord avec les arguments qui

ont été énoncés, mais je n'arrive pas à suivre le raisonnement logique qui ferait que l'on irait « inventer » une nouvelle population qui n'était pas représentée.

M. le Président.- Oui, je suis d'accord. Patrick a levé la main.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai juste une question sur le libellé de l'AMM, qui pour moi est un peu ambigu. On met que ce sont les malades métastatiques évolutifs sous une hormonothérapie seule. Est-ce qu'on considère que par exemple, des patientes qui sont sous hormonothérapie en adjuvant et qui deviennent métastatiques en cours de cette hormonothérapie sont éligibles, ou est-ce vraiment l'hormonothérapie seule à la phase métastatique ?

M. le D^r PERON.- L'argumentaire de l'EMA était vraiment de dire, pour justifier le libellé, « nous n'avons aucune donnée en post-CDK 4/6, donc nous ne voulons pas que les gens aient reçu des CDK 4/6 ». Or, les patients que tu décris sont des patients éligibles aux CDK 4/6, sauf dans les rares cas d'éventuelles contre-indications. Par contre, en pratique, au niveau scientifique, quelqu'un qui progresse sous hormonothérapie adjuvante se retrouve à peu près dans la même situation que quelqu'un qui progresse sous une première ligne d'hormonothérapie au stade métastatique. C'est à peu près la même situation.

M. le P^r DUFOUR.- D'accord, donc en fait nous n'avons pas de données robustes, même dans cette situation.

Le Chef de Projet.- J'ai vraiment une toute petite remarque. Quand nous l'avons questionné sur la population cible, sur l'effectif, il n'a pas parlé du fait que ce sont seulement 40 % des patientes qui ont cette mutation, donc pour moi cela réduit peut-être encore son estimation. Je ne sais pas s'il l'avait en tête ou pas, mais il ne l'a pas évoqué.

M. le Président.- Ok. Françoise a une petite remarque.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il est très imprécis dans sa définition des non-éligibles.

M. le Président.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont des histoires de chasse. La myélodysplasie, je veux bien, mais enfin bon. Dans son imprécision, je voudrais quand même vous faire remarquer que sur cette diapositive 7, sa PFS varie de 11 à 5,7. Chez moi, cela fait une différence de 5,3. Or, il nous a parlé de 8 mois. Si tout est comme cela, voilà.

Le Chef de Projet.- Non, moi j'avais bien trouvé 8 mois. Je vous donne les chiffres.

M^{me} le D^r DEGOS.- Regardez la diapositive.

M. le D^r PERON.- Pour sa défense, je crois qu'il parlait de survie globale.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, il a dit que la survie globale, c'était comme la PFS. De toute façon c'est anecdotique, mais voilà. Chez moi, la soustraction ne donne pas ce qu'il a dit.

M. le Président.- Avais-tu un commentaire Patrick ?

M. le P^r DUFOUR.- C'est juste la main qui était restée levée. J'ai trouvé que la présentation était assez laborieuse.

M. le Président.- Oui, c'est vrai.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est le moins que l'on puisse dire.

M. le Président.- Effectivement, la définition des non-éligibles était un peu difficile, mais nous pouvons quand même concevoir, même si comme le dit Françoise ce sont des histoires de chasse, qu'il y a des non-éligibles. C'est clair, même s'ils sont rarissimes.

M. le D^r PERON.- Il a donné une information intéressante que je n'avais pas, pour être tout à fait honnête, et il a clairement plus d'informations que moi. C'est l'arrivée prochaine de publications sur les mutations RB1. Pour information, au tout début du développement des CDK 4/6, toutes les études étaient stratifiées sur la présence ou non d'une mutation de RB1. Cela avait été arrêté en cours de route, et je n'ai d'ailleurs jamais compris pourquoi, et là cela revient secondairement. Cela définirait une nouvelle population, mais pour l'instant, en pratique courante, c'est une population qui n'est pas utilisée. C'est du futur.

M. le Président.- D'accord. Il faut quand même que nous passions au vote. Je propose de voter quand même le maintien d'un SMR insuffisant, qui était la proposition du Bureau, ou d'autres options si vous le souhaitez, mais c'est vrai que malgré les petites remarques correctrices de Julien, je trouve que la robustesse du dossier n'est pas extraordinaire.

Mathilde, es-tu d'accord pour que nous passions au vote ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, bien sûr. Du coup, nous pouvons peut-être faire voter le maintien de votre avis versus un changement de l'avis, et s'il y a un changement nous affinerons pour savoir de quelle nature.

M. le P^r NIAUDET.- Pouvons-nous demander l'avis des oncologues ?

M. le D^r PERON.- Mon avis est clair. Je ne vois pas de raison de changer notre avis initial, en réalité. Je n'étais pas forcément d'accord avec notre avis initial, mais il n'y a pas de raison de le changer.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est honnête.

M. le Président.- François ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Je n'ai absolument pas été convaincu et je pense qu'il faut en rester à ce que nous avons décidé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord, il ne faut pas changer.

M. le Président.- D'accord. Nous votons sur le maintien ou non de l'avis précédent.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Maintien d'un SMR insuffisant : 18 voix.

(La commission se prononce à l'unanimité en faveur du maintien d'un SMR insuffisant.)

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