

Décision n°2024.0031/DC/SEM du 8 février 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité ORSERDU

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 8 février 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PHARMA BLUE pour la spécialité ORSERDU (élacestrant), reçue le 13 octobre 2023 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 octobre 2023 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées les 19 et 22 décembre 2023, puis les 18 et 23 janvier 2024 par la HAS au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 22 décembre 2023, puis les 8, 15, 23, 25 janvier 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 31 janvier 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ORSERDU (élacestrant), dans l'indication « en monothérapie pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 et non éligibles à un traitement par un inhibiteur sélectif des enzymes poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PHARMA BLUE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Néanmoins, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave et invalidante, dès lors que le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie des patients peut être altérée durablement.
- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où d'autres alternatives thérapeutiques sont recommandées, accessibles, et pris en charge dans le périmètre de la demande d'accès précoce : l'association évérolimus + exemestane, ainsi que la chimiothérapie, le trastuzumab déruxécane peut être utilisé pour les patients ayant reçu une chimiothérapie, et le sacituzumab govitecan peut être utilisé pour les patients ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique. Ces alternatives disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour les patients au regard de l'apport prévisible d'ORSERDU (élacestrant).

- La mise en œuvre du traitement peut être différée dans la mesure où il existe des traitements appropriés.
- Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car les résultats de l'étude de phase 3 EMERALD ne permettent pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge. La Commission estime que la pertinence clinique du bénéfice en matière de survie sans progression n'est pas démontrée, en raison notamment d'une différence absolue des médianes inférieure à deux mois, couplée à une démonstration menée *versus* un groupe contrôle infra-thérapeutique. Le groupe contrôle est considéré comme infra-thérapeutique dans la mesure où la Commission estime que d'autres alternatives (évérolimus + exemestane, évérolimus + fluvestrant, ou encore la mono-chimiothérapie) auraient pu et dû être utilisées. Par ailleurs, aucun bénéfice clinique n'a été démontré sur les analyses finales de survie globale, dans un contexte de cancer avancé. Enfin, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie. Le plan de développement est considéré comme non adapté : malgré la réalisation d'une étude de phase 3 randomisée, celle-ci n'étaye pas la présomption d'un bénéfice pour les patients dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante (cf. points précédents). Par conséquent, ORSERDU (élacestrant) ne comble pas le besoin médical partiellement couvert.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère par conséquent que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis.

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée est donc refusée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 8 février 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

élacestrant

ORSERDU 86mg et 345mg,

Comprimé pelliculé

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 31 janvier 2024

- Cancer du sein
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : «ORSERDU en monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 et non éligibles à un traitement par un inhibiteur sélectif des enzymes poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où

- D'autres alternatives thérapeutiques sont recommandées dans le périmètre de la demande d'accès précoce :
 - L'association évérolimus + fulvestrant et la chimiothérapie peuvent être utilisées dans le même périmètre ;
 - Le trastuzumab déruxtécane peut être utilisé chez les patients ayant reçu une chimiothérapie ;
 - Le sacituzumab govitecan peut être utilisé chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique.
- Ces alternatives disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas la perte de chance pour les patients au regard de l'apport prévisible d'ORSERDU (élacestrant).

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

ORSERDU (élacestrant) 86 mg et 345 mg comprimé pelliculé, dans l'indication considérée, n'est pas susceptible d'être innovant car :

- Malgré la supériorité statistique démontrée en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant versus hormonothérapie au choix de l'investigateur, les résultats de l'étude de phase 3 EMERALD ne

permettent pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge. En effet :

- Le groupe contrôle est considéré comme infra-thérapeutique, dans la mesure où la Commission estime que d'autres alternatives (évérolimus + fluvestrant, mono-chimiothérapie) auraient pu être utilisées ;
- Malgré la significativité statistique, la Commission estime que la pertinence clinique du bénéfice en termes de survie sans progression n'est pas démontrée (différence absolue des médianes < 2 mois, couplée à une démonstration versus un groupe contrôle infra-thérapeutique) ;
- Aucun bénéfice clinique n'a été démontré sur les analyses finales de survie globale, dans un contexte de cancer avancé ;
- Aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	Erreur ! Signet non défini.
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	Erreur ! Signet non défini.
3.2 Synthèse des données d'efficacité	Erreur ! Signet non défini.
3.2.1 Etude XXX	Erreur ! Signet non défini.
3.3 Profil de tolérance	22
3.4 Données d'utilisation	22
3.5 Modification du parcours de soins	23
3.6 Programme d'études	23
4. Discussion	24
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	25
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	25
5.2 Absence de traitement approprié	25
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	25
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	25
5.5 Recommandations	26

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées	Élacestrant (L02BA04) ORSERDU 86 mg, comprimé pelliculé – Boite de 28 comprimés – Plaquette (alu/alu) (CIP : 34009 302 784 8 2) ORSERDU 345 mg, comprimé pelliculé – Boite de 28 comprimés – Plaquette (alu/alu) (CIP : 34009 302 784 9 9)
Laboratoire	STEMLINE THERAPEUTICS B.V. (Titulaire) PHARMA BLUE (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « ORSERDU en monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 ». – Périmètre de l'indication concerné par la demande: « ORSERDU en monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 et non éligibles à un traitement par un inhibiteur sélectif des enzymes poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 15/09/2023 AMM associée à un PGR Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie (PRS) – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) Statut particulier – Accès compassionnel (26/04/2023) dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE) et négatif pour les récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) chez les femmes ménopausées et les hommes ayant progressé après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur des CDK 4/6 ; patients non éligibles à un traitement par chimiothérapie ; les patients présentant une mutation germinale BRCA doivent avoir reçu un inhibiteur sélectif des enzymes poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) ».

Posologie dans l'indication évaluée	Pour plus de précision, se référer au RCP.
Mécanisme d'action	L'élacestrant, un dérivé du tétrahydronaphtalène, est un antagoniste puissant et sélectif du récepteur α aux estrogènes (ER α) qui provoque une dégradation du récepteur, actif par voie orale.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour les Etats-Unis, la FDA a octroyé une AMM à la spécialité ORSERDU (élacestrant) le 27/01/2023 dans l'indication « <i>Elacestrant (ORSERDU) is indicated for the treatment of postmenopausal women or adult men with estrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, ESR1-mutated advanced or metastatic breast cancer with disease progression following at least one line of endocrine therapy</i> ». L'indication est quasiment superposable à l'indication de l'AMM européenne, à l'exception de la composition de la ligne antérieure (hormonothérapie + inhibiteur de CDK 4/6) non précisé dans le libellé FDA . ORSERDU (élacestrant) a bénéficié d'un examen prioritaire (« <i>Priority Review</i> ») et d'une procédure accélérée (« <i>Fast Track</i> ») de la part de la FDA. En Europe, la spécialité LYTGOBI (futibatinib) n'est pas encore prise en charge dans d'autres pays.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 31 janvier 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Association Patients en Réseau - PeR – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du sein apparaît à 85 % dans les cellules qui tapissent les canaux et à 15 % dans les cellules des lobules situés dans le tissu glandulaire du sein. Au départ, une tumeur cancéreuse reste dans le canal ou lobule d'origine (« in situ »), sans généralement provoquer aucun symptôme et en étant peu susceptible de se propager (métastase)¹.

Au fil du temps, ce cancer in situ (de stade 0) peut progresser et envahir les tissus mammaires voisins (cancer du sein infiltrant ou invasif), puis se propager dans les ganglions lymphatiques à proximité (métastase régionale) ou dans d'autres organes du corps (métastase distante). Le cancer du sein à un stade localement avancé ou métastatique (stade III et IV) est défini comme une maladie avancée au sein avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale ou en présence de maladie métastatique.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein RH+/HER2- reste incurable à ce jour, entraînant

¹ OMS. Cancer du sein. 26 mars 2021. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patientes².

Épidémiologie

En France, il s'agit du cancer le plus fréquent chez les femmes avec 61 214 cas estimés en 2023³. Cette incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Le cancer du sein représentait 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Un pour cent des cancers du sein survient chez l'homme⁴. Avec 12 146 décès estimés en 2018 en France, le cancer du sein représente également la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme.

Les tumeurs RH+/HER2-, constituent le principal sous-groupe des cancers du sein et représenteraient environ 60 à 70% des cas⁵. Le pronostic des patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique reste sombre, avec une médiane de survie globale comprise entre 2,5 et 4 ans⁶. Le taux de survie globale des cancers du sein métastatiques ou localement avancés à 5 ans est de l'ordre de 38%⁷.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique est de permettre une stabilisation avec amélioration de la qualité de vie, voire des rémissions plus ou moins prolongées sur plusieurs années. Le choix du traitement systémique dépend notamment des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.

Selon les recommandations internationales^{7,8,9} et nationales^{10,11,12}, la prise en charge du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique se définit par une 1^{ère} ligne de traitement reposant sur une association entre une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase : anastrozole, létrozole ou anti-œstrogènes : fulvestrant, tamoxifène) et un inhibiteur de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib). L'hormonothérapie seule peut être recommandée chez certains patients, notamment les patients avec des comorbidités. Chez les patientes pré-ménopausées, le traitement par hormonothérapie au stade métastatique doit s'accompagner d'une suppression

² Anders, Carey K., Rebecca Johnson, Jennifer Litton, Marianne Phillips, et Archie Bleyer. « Breast Cancer before Age 40 Years ». *Seminars in Oncology* 36, no 3 (juin 2009): 237-49.

³ InCA. Panorama des cancers en France. Edition 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-nationale-des-cancers-en-2023>

⁴ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides.

⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur PIQRAY (2021). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3233066/fr/piqray-20012021-avis-ct18871

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de PIQRAY (alpelisib) en date du 20/01/2021

⁷ Gennari, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 32, 1475–1495 (2021).

⁸ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 4.2023. (2023).

⁹ G Curigliano et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.1. Mai 2023. Disponible sur : <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>

¹⁰ Bachelot T et al. Référentiels du cancer du sein du Réseau régional de cancérologie ONCO-AURA. (2021).

¹¹ Réseau régional de cancérologie du Grand Est. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein. (2019).

¹² Cottu, P., Delaloge, S. & Gligorov, J. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement. (2021).

ovarienne (chirurgicale ou par agoniste de la LH-RH). En cas de défaillance multiviscérale imminente, la chimiothérapie (en mono ou polychimiothérapies) est recommandée en première intention.

En cas de progression, la deuxième ligne de traitement du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, dépend notamment de la présence ou de l'absence de mutation BRCA1/2, du type de traitement reçu antérieurement, de l'agressivité du cancer et du profil de toxicité. Après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK 4/6, la séquence optimale de traitement n'est actuellement pas consensuelle, du fait de l'absence de données suffisamment robustes :

- Pour les patients avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) sont recommandés en première intention (olaparib ou talazoparib) (*à noter que cette indication n'est pas concernée par le présent avis, qui ne concerne que les patients non éligibles aux inhibiteurs de PARP*).
- Pour les patients sans mutation BRCA1/2, une deuxième ligne d'hormonothérapie est recommandée :
 - Mono-hormonothérapie : fulvestrant ou tamoxifène ou inhibiteurs de l'aromatase,
 - évérolimus en association à l'exémestane ou au fulvestrant.
- Les chimiothérapies (capecitabine, éribuline, anthracyclines, cyclophosphamide, vinorelbine, gemcitabine) sont des alternatives thérapeutiques à considérer en cas d'échec à une 1^{ère} ligne de traitement par hormonothérapie associée aux inhibiteurs CDK 4/6, d'autant plus en cas de rechute dans les 6 mois.

Pour les patients avec mutation PI3K, la Commission a octroyé un SMR insuffisant pour la spécialité PIQRAY (alpelisib) dans son avis du 20 janvier 2021⁵, 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, RH+/HER2-, ayant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie. »

Les anticorps conjugués (trastuzumab deruxtecan et sacituzumab govitecan) sont également recommandés en cas de progression après une association entre une hormonothérapie et un inhibiteur de CDK 4/6. Selon les dernières recommandations de l'ESMO⁹, le trastuzumab deruxtecan est recommandé pour les patients RH+ / HER2-faible après au moins une ligne de chimiothérapie. Le sacituzumab govitecan est recommandé pour les patients RH+ / HER2-0 après au moins deux lignes de chimiothérapie. Selon les dernières recommandations NCCN⁸, en cas d'échec de la deuxième ligne de traitement le trastuzumab deruxtecan est recommandé pour les patients RH+ / HER2- (IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-). Le sacituzumab govitecan est recommandé pour les patients non éligibles à un traitement par trastuzumab deruxtecan. Les recommandations précisent également qu'un traitement sacituzumab govitecan peut être administré chez les patients RH+ / HER- après un traitement antérieur comprenant une endocrinothérapie, un inhibiteur de CDK4/6 et au moins deux lignes de chimiothérapie, dont l'une était un taxane, et dont au moins une était au stade métastatique.

La spécialité ENHERTU (trastuzumab déruxtécan) a été évaluée par la Commission de la Transparence le 24 mai 2023 dans l'indication : « en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante ». Un SMR important et une ASMR III par rapport à la chimiothérapie ont été octroyés.

Le collège de la HAS a octroyé le 23 février 2023 une autorisation d'accès précoce pré-AMM à la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan), dans l'indication : « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou

IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique ».

Pour les patients avec défaillance multiviscérale imminente après l'administration d'une 1^{ère} ligne de traitement, les chimiothérapies utilisées dans les lignes ultérieures sont une option à considérer.

En cas d'échec de la deuxième ligne de traitement, la prise en charge est également fondée sur l'utilisation séquentielle de mono-chimiothérapies jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable : anthracyclines, taxanes, capécitabine, éribuline, vinorelbine, sels de platine sont des options. D'autres options telles que les polychimiothérapies sont également considérées chez les patients pour lesquels une réponse rapide est nécessaire en raison d'une défaillance multiviscérale imminente.

1 → **Traitements médicamenteux**

2 La valeur pronostique et prédictive de la mutation ESR1 est actuellement débattue.

3 Actuellement, l'élacestrant est le seul traitement indiqué spécialement dans le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un
4 cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, **avec mutation activatrice du**
5 **gène ESR1**.

6 La prise en charge de ces patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE),
7 HER2-négatif, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6, repose sur des traitements
8 non spécifiques de la mutation ESR1 et dépend notamment de la présence ou de l'absence de mutation BRCA1/2, du type de traitement reçu anté-
9 rieurement, de l'agressivité du cancer et du profil de toxicité.

10 → Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

11 **Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation**

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-œstrogènes				
FASLODEX (fulvestrant) <i>AstraZeneca et ses génériques</i>	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par antiestrogène.	13/10/2004 (inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
		11/10/2017 (RI)	Important	NA
NOLVADEX (tamoxifène) <i>AstraZeneca et ses génériques</i>	Traitement du carcinome des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (RI)	Important	NA
Inhibiteurs de l'aromatase				
ARIMIDEX (anastrozole) <i>AstraZeneca et ses génériques</i>	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. [...]	13/09/2000 (inscription)	Important	ASMR V par rapport au tamoxifène
		07/10/2015 (RI)		NA

FEMARA (létrozole) <i>Novartis Pharma et ses génériques</i>	Traitement de première intention du cancer du sein hormonodépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. [...]	05/01/2005 (inscription)	Important	ASMR III par rapport au tamoxifène
		02/12/2015 (RI)		NA
AROMASINE (exémestane) <i>Pfizer et ses génériques</i>	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes	10/05/2000 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX, ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE,
		11/10/2017 (RI)		NA
Inhibiteur mTOR				
AFINITOR (évérolimus) <i>Novartis Pharma et ses génériques</i>	Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récidence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase	10/07/2019 (réévaluation)	Modéré	ASMR V par rapport aux comparateurs étudiés (exémestane ou capecitabine)
Anthracyclines				
ADRIBLASTINE (doxorubicine) <i>Pfizer et ses génériques (Accord, Arrow)</i>	Carcinomes du sein.	ND	Important	ND
CAELYX (doxorubicine liposomale pégylée) <i>BAXTER SAS</i>	En monothérapie chez les patients ayant un cancer du sein métastatique, avec un risque cardiaque augmenté.	25/05/2016 (réévaluation)	NA	ASMR V dans la stratégie thérapeutique

FARMORUBICINE (épirubicine) <i>Pfizer et ses génériques (Accord, Arrow, Medac, Mylan, teva)</i>	Carcinomes mammaires.	1990 (inscription)	ND	ND
--	-----------------------	-----------------------	----	----

Taxanes

TAXOTERE (docetaxel) <i>Sanofi-Aventis et ses génériques (Accord, Amring, Arrow, Fresenius, Pfizer)</i>	En association à la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection.	ND	ND	ND
TAXOL (paclitaxel) <i>Bristol-Myers Squibb et ses génériques (Accord, Arrow, Fresenius, Mylan, Pfizer, Sandoz, Teva)</i>	En monothérapie pour le traitement des carcinomes métastatiques du sein pour les patientes en échec, ou non candidates, au traitement classique à base d'anthracycline. En association avec une anthracycline chez les patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique auxquelles un traitement par anthracycline convient.	ND	ND	ND

Autres agents antinéoplasiques

XELODA (capécitabine) <i>Roche et ses génériques (Arrow, Biogaran, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva)</i>	En association avec le docétaxel, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec à une chimiothérapie cytotoxique. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline. En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, après échec aux taxanes et à une chimiothérapie contenant une anthracycline ou lorsqu'une chimiothérapie par anthracycline n'est pas indiquée.	19/02/2003 (inscription)	Important	ASMR II par rapport à la prise en charge habituelle
---	--	-----------------------------	-----------	---

ENDOXAN (cyclophosphamide) <i>Baxter SAS et ses génériques (Reddy, Sandoz)</i>	Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.	15/02/2006 (inscription)	Important	ND
GEMZAR (gemcitabine) <i>Lilly France et ses génériques (Accord, Arrow, Pfizer, Fresenius, Sandoz, Sun, Hikma)</i>	La gemcitabine, en association avec le paclitaxel, est indiquée dans le cancer du sein inopérable, localement récidivant ou métastatique, en rechute après une chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.	10/11/2004 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
HALAVEN (éribuline) <i>Eisai et ses génériques</i>	HALAVEN est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé. Le traitement antérieur, en situation adjuvante ou métastatique, doit avoir comporté une anthracycline et un taxane, sauf chez les patients ne pouvant pas recevoir ces traitements.	23/09/2015 (extension d'indication en 2ème ligne)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
		20/07/2011 (inscription en 3ème ligne et plus)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique
NAVELBINE (vinorelbine) <i>Pierre Fabre et ses génériques (Accord, Arrow, Sandoz)</i>	Cancer du sein avancé en monothérapie ou en association avec d'autres agents.	14/12/2005 et 29/04/2009 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie thérapeutique
Anticorps conjugué				
ENHERTU (trastuzumab déruxécane) <i>Daiichi Sankyo</i>	En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie	24/05/2023 (extension d'indication)	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie

adjuvante ou au cours des six mois suivant la fin de la
chimiothérapie adjuvante

Bien que disposant d'une AMM 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, RH+/HER2-, ayant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie », PIQRAY (alpelisib) n'est pas retenu comme un comparateur cliniquement pertinent dans la mesure où il a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 20/01/2021).¹³

La spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) est disponible en France dans le cadre de son autorisation d'accès précoce pré-AMM dans le « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH positifs / HER2 négatifs (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique. » octroyée par le collège de la HAS le 23/01/2023¹⁴. Une AMM a été octroyée le 26/07/2023 à la spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan), dans l'indication : « TRODELVY est indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints de cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs (RH+) et HER2-négatif non résécable ou métastatique ayant déjà reçu une hormonothérapie, et au moins deux traitements systémiques additionnels au stade avancé de la maladie ». La spécialité TRODELVY (sacituzumab govitecan) est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent, uniquement dans une partie du libellé d'AMM.

A noter que les inhibiteurs de PARP ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents dans la présente demande puisque qu'elle ne concerne que les patients non éligibles à un traitement par un inhibiteur de PARP.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de PIQRAY (alpelisib) en date du 20/01/2021

¹⁴ HAS. Décision n°2023.0076/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TRODELVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3418126/fr/decision-n2023-0076/dc/sem-du-23-fevrier-2023-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-autorisation-d-acces-precoce-de-la-specialite-trodelvy

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ORSERDU (élacestrant) repose sur une étude de phase 3 (EMERALD), de supériorité, randomisée, en ouvert, contrôlée versus une hormonothérapie standard laissé au choix de l'investigateur (fulvestrant, anastrozole, létrozole ou exémostane) chez des patients atteints d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique et précédemment traités par une hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude EMERALD

Objectif et schéma de l'étude

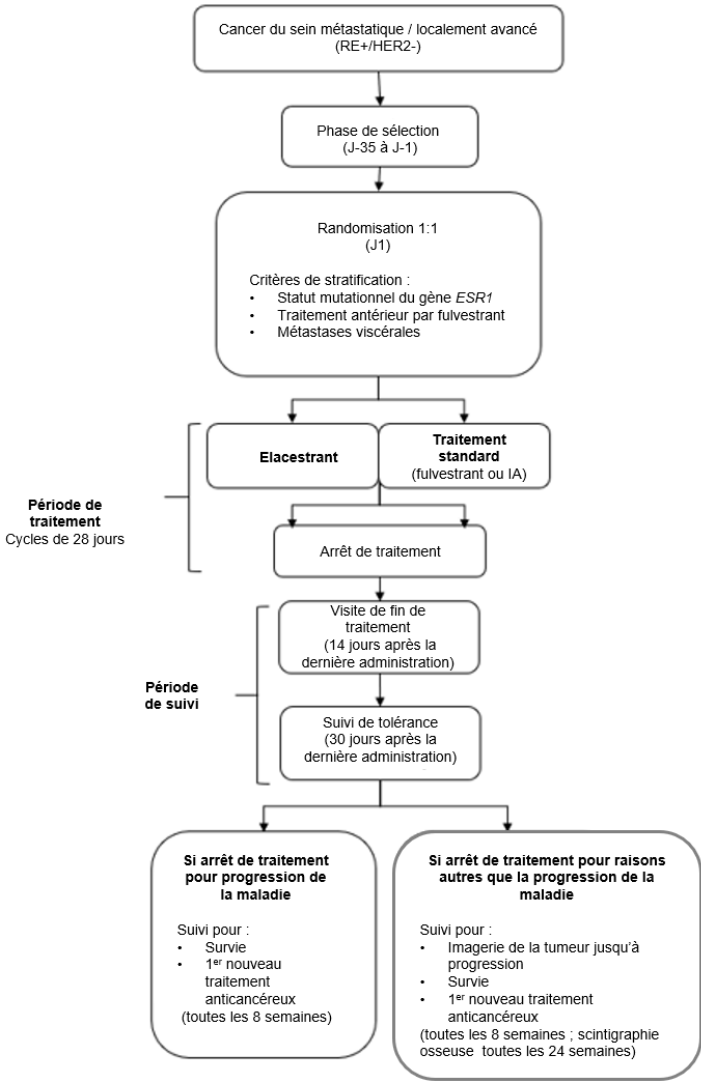
Il s'agit d'une étude de phase 3, comparative, randomisée, ouverte, multicentrique, dont l'objectif est de démontrer la supériorité de l'élacestrant par rapport à une hormonothérapie standard au choix de l'investigateur (fulvestrant ou un inhibiteur de l'aromatase : anastrozole, létrozole ou exémostane) en termes de survie sans progression évaluée en aveugle par un comité indépendant de revue centralisée (CRI), chez 478 femmes ménopausées/hommes atteints d'un cancer du sein RE+/HER2- avancé ou métastatique.

L'étude a débuté le 10/05/2019 (1^{er} patient inclus), l'analyse principale de la survie sans progression a été réalisée sur les données du 06/09/2021 et l'analyse finale de la survie globale sur celles du 02/09/2022.

Les critères d'inclusion stipulaient notamment :

- ECOG 0 ou 1 ;
- Hommes, ou femmes ménopausées ≥ 18 ans ;
- Patients éligibles à la prise d'une hormonothérapie en monothérapie ;
- Diagnostic histologique ou cytologique d'adénocarcinome mammaire avec des preuves de maladie localement avancée non résécable ou non éligible à la radiothérapie à visée curative ou de maladie métastatique non éligible à un traitement curatif ;
- Statut tumoral RE+/HER2- confirmé par des tests en laboratoire locaux ;
- Patients ayant progressé pendant ou dans les 28 jours suivant l'arrêt d'un traitement antérieur par inhibiteur de CDK 4/6 en association au fulvestrant ou à un inhibiteur de l'aromatase (considéré comme une ligne d'hormonothérapie antérieure) pour le traitement du cancer du sein au stade métastatique ;
- Patients ayant précédemment reçu au moins une et pas plus de deux lignes d'hormonothérapie, en monothérapie ou en association, pour le traitement du cancer de sein au stade métastatique ;
- Patients n'ayant pas reçu plus d'une ligne antérieure de chimiothérapie cytotoxique pour le traitement du cancer du sein au stade avancé ou métastatique.

- 1 Les statuts RH et HER 2 des patients devaient être confirmés par un laboratoire local. La présence
- 2 (ou l'absence) de mutations des gènes ESR1 a été évaluée à partir d'ADN tumoral circulant (ADNct).
- 3 A noter, la procédure d'analyse de la survie globale décrite dans le plan d'analyse statistique a été
- 4 modifiée 3-4 mois avant l'extraction de la base du 06/09/2021 de cette étude en ouvert. Cette modifi-
- 5 cation a été effectuée en aveugle des données et à la demande de la FDA.
- 6 Le schéma de l'étude est présenté sur la figure ci-dessous.



7

8 **Figure 1. Schéma de l'étude EMERALD**

9 **Traitements reçus**

- 10 Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir le
- 11 – Groupe **élacestrant** : 400 mg de dichlorhydrate d'élacestrant (correspondant à 345 mg
 - 12 d'élacestrant) administré par voie orale, 1 fois par jour (*posologie de l'AMM*).
 - 13 – Groupe **hormonothérapie standard, au choix de l'investigateur** :
 - 14 – Fulvestrant : 500 mg (2 injections par voie intramusculaire de 5 mL/jour) aux J1 et J15 du 1er
 - 15 cycle de 28 jours, puis au J1 des cycles de 28 jours suivants (*posologie de l'AMM*) ;
 - 16 – Anastrozole : 1 mg administré 1 fois par jour par voie orale (*posologie de l'AMM*) ;
 - 17 – Létrozole : 2,5 mg administré 1 fois par jour par voie orale (*posologie de l'AMM*) ;
 - 18 – Exémestane : 25 mg administré 1 fois par jour par voie orale (*posologie de l'AMM*).

Le choix de l'hormonothérapie standard par l'investigateur dépendait des lignes de traitement ultérieure, en tenant compte des principes suivants :

- Les patients n'ayant pas précédemment reçu du fulvestrant devaient être traités par fulvestrant (sauf en cas de contre-indication connue) ;
- Les patients ayant progressé sous fulvestrant devaient être traités par un inhibiteur de l'aromatase (IA) ;
- Le choix de l'IA était déterminé en fonction des lignes de traitement antérieures par IA ou de toute contre-indication connue :
- Si le patient avait précédemment progressé sous IA non stéroïdien (anastrozole ou létrozole), l'option thérapeutique à privilégier était l'exémestane (si non administré antérieurement) ;
- Si le patient avait précédemment progressé sous exémestane, l'option thérapeutique à privilégier était un IA non stéroïdien (si non administré antérieurement).

Le cross-over entre les groupes de traitement n'était pas autorisé dans cette étude.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Statut mutationnel du gène ESR1 : détectée [patients ESR1+] *versus* non détectée [patients ESR1-] ;
- Traitement antérieur par fulvestrant : oui *versus* non ;
- Présence de métastases viscérales aux poumons, foie, cerveau, plèvre ou péritoine : oui *versus* non.

Critères de jugement

Les co-critères de jugement principaux ont été :

- la **survie sans progression (SSP) chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+)**,
- la **survie sans progression (SSP) chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1- : population ITT)**,

La SSP est définie par comme le délai entre la date de randomisation et la date de la progression de la maladie ou du décès du patient toutes causes confondues, évaluée par un CRI selon les critères RECIST 1.1.

A noter que les patients ayant reçu un nouveau traitement anticancéreux, avant une progression de la maladie ou le décès, étaient censurés à la date de la dernière évaluation radiographique de la maladie avant l'administration du nouveau traitement anticancéreux. De même, les patients ayant un événement (progression ou décès) après 2 visites manquées ou plus étaient censurés à la date de dernière évaluation radiologique avant les visites manquées. **Ces censures sont potentiellement informatives et sont donc susceptibles de remettre en cause la validité des estimations réalisées à partir d'analyse de survie. Des analyses de sensibilité ont néanmoins été fournies.**

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

- la **survie globale (SG) chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+)**,
- la **survie globale (SG) chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1-)**,

La survie globale (SG) est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient toutes causes confondues ;

L'analyse de la SG était prévue lors de l'analyse finale de la SSP et lors de l'analyse finale de la SG (lorsque 50 % des patients sont décédés).

En l'absence de méthode de contrôle du risque α , les autres critères sont considérés comme exploratoires et ne seront par conséquent pas décrits dans cet avis.

Gestion du risque α

– Multiplicité des critères

Une stratégie de contrôle parallèle, basée sur la méthode de Hochberg tronquée a été utilisée pour contrôler le risque α à un seuil de 5% (bilatéral) et permettre une allocation du risque α des analyses des critères de jugement principaux (SSP) aux analyses des critères de jugement secondaires clés (SG). Un facteur de troncature de 0,9 a été choisi pour maintenir un risque α proche de 0,05 pour les analyses de la SSP (population totale et population ESR1+) avec la plus grande valeur de p. Pour appliquer la méthode de Hochberg tronquée, la valeur p pour chacun des deux co-critères de jugement principaux de la SSP sera calculée sans aucun ajustement. La valeur p la plus élevée sera comparée à $\alpha_1=0,0475$. Si la valeur p la plus élevée n'est pas inférieure à 0,0475, la valeur p la plus faible sera comparée à $\alpha_2 = 0,025$.

– Si les 2 valeurs de p (population totale et population ESR1+) étaient $< 0,0475$, la significativité statistique était assurée pour les critères de jugement principaux et le risque α global de 0,05 était alloué à l'analyse de la SG.

– Si la plus grande valeur de p était $\geq 0,0475$ et la plus petite valeur de p était $< 0,025$, la significativité statistique n'était assurée que pour le critère de jugement associé à la plus petite valeur de p. Dans ce cas, un α de 0,0025 dérivé selon la méthode tronquée de Hochberg était alloué à l'analyse de la SG uniquement dans la population pour laquelle la SSP était statistiquement significative.

– si la plus grande valeur de p était $> 0,0475$ et la plus petite valeur de p $> 0,025$, aucune significativité statistique n'était déclarée.

– Analyse intermédiaire

– Une analyse intermédiaire de futilité a été réalisée par un comité indépendant de contrôle des données (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) après le recrutement d'environ 70% de l'ensemble des patients, avec une survenue estimée d'environ 119 événements de SSP (soit 35% du nombre total d'événements attendu pour l'analyse principale).

– Le protocole prévoyait également une analyse intermédiaire de la SG dans les deux populations (l'ensemble des patients et les patients ESR1+) lors de l'analyse principale des critères de jugement principaux.

– Pour contrôler le risque α global (analyse intermédiaire et analyse finale SG), le seuil pour ces analyses a été déterminé à partir des valeurs de p de la SSP selon la règle d'Haybittle-Peto :

– Si les 2 valeurs de p (population totale et population ESR1+) étaient $< 0,0475$: un seuil alpha de 0,0001 était alloué pour l'analyse intermédiaire de la SG (réalisée au moment de l'analyse principale de la SSP) et un seuil α de 0,0499 était alloué au moment de l'analyse finale de la SG ;

– Si la plus grande valeur de p était $\geq 0,0475$ et la plus petite valeur de p était $< 0,025$: un seuil alpha de 0,0001 était alloué pour l'analyse intermédiaire de la SG (réalisée au moment de l'analyse principale de la SSP) et un seuil α de 0,0024 était alloué au moment de l'analyse finale de la SG ;

- si la plus grande valeur de p était > 0,0475 et la plus petite valeur de p > 0,025 : aucune analyse statistique de la SG n'était réalisée.

Population de l'étude

Population globale (patients ESR1+ et ESR1- : population ITT)

Un total de 478 patients a été randomisé : 239 patients dans le groupe élacestrant et 239 patients dans le groupe hormonothérapie standard.

A la date de l'extraction des données au 06/09/2021, la durée médiane de suivi des patients était de 15,1 mois.

La majorité des patients inclus était des femmes (99%), l'âge médian (min – max) était de 63 ans (24 – 89 ans) et le score ECOG était de 0 (58%), 1 (42%) ou >1 (<1%). Le délai médian (min-max) depuis le diagnostic était de 6,2 ans (0,2 – 40,1 ans). Les localisations métastatiques majoritaires étaient osseuses (79%) et viscérales (70%).

La majorité des patients inclus un statut RE positif à l'inclusion (> 99%), un statut RP positif à l'inclusion (73%) et un statut HER2- (77%). A noter que le test HER2 était équivoque chez 20% des patients.

Auparavant, 16% des patients avaient reçu un traitement néoadjuvant et 63% un traitement adjuvant. La quasi-totalité des patients avaient reçu une hormonothérapie au stade avancé/métastatique (98%). Il s'agissait majoritairement d'un inhibiteur de l'aromatase (IA, 81%) ou de fulvestrant (30%). Les patients avaient reçu 1 ligne (57%) ou 2 lignes (43%) d'hormonothérapie.

Tous les patients (100%) avaient reçu un inhibiteur du CDK4/6 auparavant. La majorité des patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie au stade avancé/métastatique (78%).

Le délai médian (min – max) entre le dernier traitement systémique anticancéreux et la randomisation était de 15 mois (1 – 73 mois).

Parmi les 239 patients randomisés dans le groupe hormonothérapie standard, 166 (70%) patients ont reçu du fulvestrant et 73 (31%) patients un inhibiteur de l'aromatase (exémestane 23%, létrozole 5% et anastrozole 3%).

Population de patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+)

Un total de 228 patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+) ont été randomisés : 115 patients dans le groupe élacestrant et 113 patients dans le groupe hormonothérapie standard.

Certaines différences entre les deux groupes sont néanmoins à souligner, notamment le délai médian depuis le diagnostic initial : il était de 4,9 ans dans le groupe élacestrant et de 5,8 ans dans le groupe hormonothérapie.

A noter qu'il existait une hétérogénéité des traitements antérieurs par hormonothérapie reçus au stade métastatique/avancé :

Population ITT	Elacestrant (n=239)	Hormonothérapie		
		Total (n=239)	Fulvestrant (n=166/239)	IA* (n=73/239)
Nombre de ligne hormonothérapie antérieures				
1	129 (54%)	142 (59%)	121 (73%)	21 (29%)

Population ITT	Elacestrant (n=239)	Hormonothérapie		
2	110 (46%)	97 (41%)	45 (27%)	52 (71%)
IA* déjà reçu auparavant	193 (81%)	194 (81%)	160 (96%)	34 (47%)

*IA : inhibiteur de l'aromatase

Population d'AMM (ESR1+)	Elacestrant (n=115)	Hormonothérapie		
		Total (n=113)	Fulvestrant (n=83/113)	IA* (n=30/113))
Nombre de ligne hormonothérapie antérieures				
1	73 (64%)	69 (61%)	64 (77%)	5 (17%)
2	42 (37%)	44 (39%)	19 (23%)	25 (83%)
IA* déjà reçu auparavant	101 (88%)	96 (85%)	78 (94%)	18 (60%)

*IA : inhibiteur de l'aromatase

Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Conformément au protocole, une analyse de futilité de la SSP a été réalisée (données au 17/06/2020) et l'IDMC a recommandé la poursuite de l'étude.

L'extraction des données pour l'analyse principale de la SSP a été effectuée sur les données au 06/09/2021.

Le plan d'analyse statistique prévoyait l'analyse de la survie sans progression après l'observation d'environ 160 événements de SSP chez les patients ESR1+ et environ 340 événements de SSP chez tous les patients

L'analyse principale a été réalisée **avant le nombre d'événement prévu conformément au protocole** : 140 événements de SSP chez les patients ESR1+ (au lieu de 160) et 300 événements de SSP chez tous les patients (au lieu de 340).

– Survie sans progression (SSP) chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+)

L'élacestrant a démontré sa supériorité par rapport à l'hormonothérapie sur la survie sans progression chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+), évaluée par un CRI : HR = 0,55 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,77] ; p = 0,0005. La médiane de SSP était de 3,78 mois (IC_{95%} [2,17 ; 7,26] dans le groupe élacestrant et de 1,87 mois dans le groupe hormonothérapie (IC_{95%} [1,87 ; 2,14]), soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 1,91 mois.

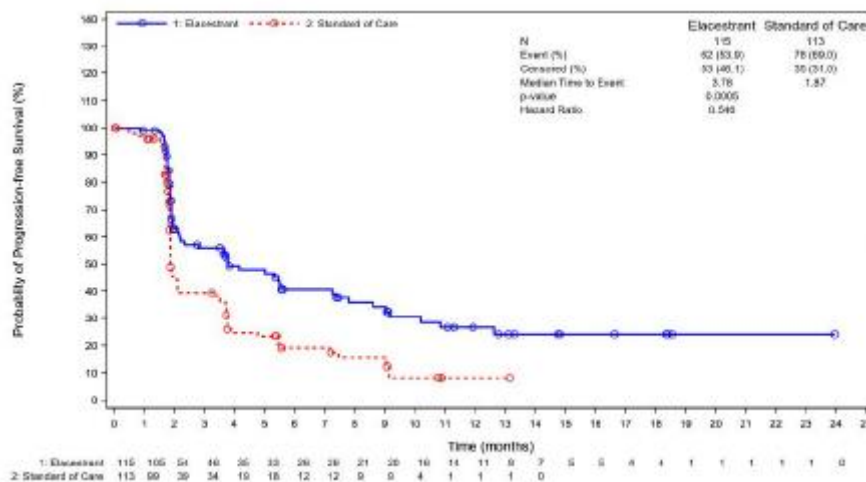


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier sur la SSP chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+), évaluée par le CRI

A noter que :

- Il s'agissait quasi exclusivement de progressions (59/62 événements dans le groupe élacetrant et 77/78 événements dans le groupe hormonothérapie).
- L'hypothèse de proportionnalité des risques a notamment été vérifiée graphiquement et statistiquement (résidus de Schoenfeld). Aucune violation de cette hypothèse n'a été mise en évidence.
- L'analyse de sensibilité ignorant les événements intercurrents a mis en évidence des résultats similaires (HR=0,54 [IC95% :0,39-0,75]).
- L'analyse de suivi réalisée lors de l'analyse finale de la survie globale a suggéré des résultats similaires.

– Survie sans progression (SSP) chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1-)

L'élacetrant a démontré sa supériorité par rapport à l'hormonothérapie sur la survie sans progression chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1-), évaluée par un CRI : HR = 0,70 ; IC_{95%} [0,55 ; 0,88] ; p = 0,0018. La médiane de SSP était de 2,79 mois (IC_{95%} [1,94 ; 3,78]) dans le groupe élacetrant et de 1,91 mois dans le groupe hormonothérapie (IC_{95%} [1,87 ; 2,10]), soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 0,88 mois.

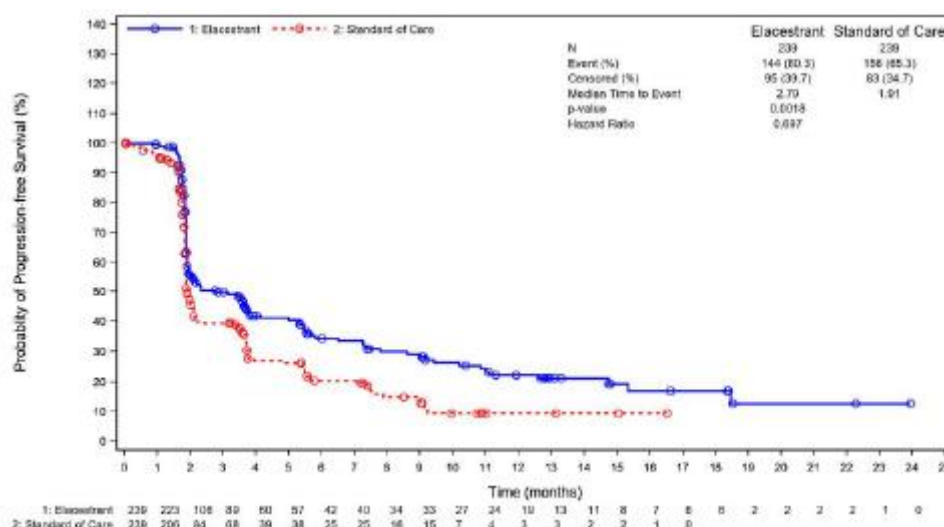


Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier sur la SSP chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1-), évaluée par le CRI

A noter que :

- Il s'agissait quasi exclusivement de progressions (139/144 événements dans le groupe élaçetsrant et 150/156 événements dans le groupe hormonothérapie).
- L'hypothèse de proportionnalité des risques a notamment été vérifiée graphiquement et statistiquement (résidus de Scheoenfeld). Aucune violation de cette hypothèse n'a été mise en évidence.
- L'analyse de sensibilité ignorant les événements intercurrents a mis en évidence des résultats similaires (HR=0,71 [IC95% :0,57-0,88]).
- L'analyse de suivi réalisée lors de l'analyse finale de la survie globale a suggéré des résultats similaires.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha : la survie globale

Deux extractions des données étaient prévues pour l'analyse de la survie globale (SG) :

- une analyse intermédiaire a été effectuée le 06/09/2021 lors de l'analyse finale de la SSP ;
- une analyse finale a été effectuée le 02/09/2022.

Lors de **l'analyse intermédiaire** (cut-off du 06/09/2021), aucune différence statistiquement significative en termes de survie globale n'a été observée chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+) ni chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1-) :

- chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+) : HR = 0,59 (IC_{95%} = [0,36 ; 0,96] ; p = NS) ;
- chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1-) : HR = 0,74 (IC_{95%} = [0,54 ; 1,03] ; p = NS).

Lors de **l'analyse finale** (cut-off du 02/09/2022), **aucune différence statistiquement significative en termes de survie globale n'a été observée** :

- chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+) : HR = 0,90 (IC_{95%} = [0,63 ; 1,30] ; p = NS) ;
- chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1-) : HR = 0,91 (IC_{95%} = [0,71 ; 1,18] ; p = NS).

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et par conséquent, ne sont pas présentés.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EMERALD dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30¹⁵. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

¹⁵ EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Cancer 30item) : Auto-questionnaire de qualité de vie spécifique des cancers, comprenant 30 questions réparties en 5 échelles fonctionnelles (physique, limitations dans les activités quotidiennes, cognitive, émotionnelle et sociale), 3 échelles multi-items de symptômes (fatigue, douleur et nausées/ vomissements), 6 échelles mono-item de symptômes et une échelle globale d'état de santé/de qualité de vie. Pour l'échelle d'état de santé général / qualité de vie, un score de 0 correspond au pire état possible et 100 au meilleur état possible. Pour les échelles de symptômes (douleur et fatigue), un score de 0 correspond à l'absence de symptômes et 100 à la plus forte symptomatologie possible. Le délai de détérioration de l'état de santé général / de la qualité de vie, de la douleur et de la fatigue était défini comme le délai entre la randomisation et la date de détérioration du score d'au moins 10 points par rapport au niveau de référence pour chacune des échelles (variation cliniquement pertinente) ou la date du décès (toutes causes confondues).

1

2 3.3 Profil de tolérance

3 La population de tolérance était constituée de 237 patients du groupe élacestrant et de 230 patients
4 du groupe hormonothérapie. A l'extraction de la base du 06/09/2021, la durée totale médiane du trai-
5 tement (min – max) était de 84 jours (13 – 756 jours) dans le groupe élacestrant, de 83,5 jours (2 –
6 462 jours) dans le groupe hormonothérapie (fulvestrant) et 64,5 jours (1 – 554 jours) dans le groupe
7 hormonothérapie (inhibiteurs de l'aromatase [IA]).

8 Au total, 92% des patients du groupe élacestrant et 86% des patients du groupe hormonothérapie ont
9 rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment signalés dans le groupe
10 élacestrant étaient les nausées (35% dans le groupe élacestrant), les vomissements (19%), la fatigue
11 (19%) et la perte d'appétit (15%). Dans le groupe hormonothérapies, les EI les plus fréquemment
12 signalés étaient les nausées (19%), la fatigue (19%) et les arthralgies (16%).

13 Des EI de grade ≥ 3 ont été observés chez 27 % des patients du élacestrant et chez 21 % du groupe
14 hormonothérapie. Les plus fréquemment signalés dans le groupe élacestrant étaient les nausées (3%),
15 les dorsalgies (3%) et les douleurs osseuses (3%). Dans le groupe hormonothérapie, les EI de grade
16 ≥ 3 les plus fréquemment signalés étaient l'augmentation de la pression artérielle (3%) et l'anémie (2
17 %).

18 La proportion de patients ayant signalé des EI graves (EIG) était de 12% dans le groupe élacestrant
19 et de 11% dans le groupe hormonothérapie. L'EIG le plus fréquent dans le groupe élacestrant était la
20 nausée (1%). Dans le groupe hormonothérapie, l'EIG le plus fréquemment signalé était la pneumonie
21 (1%).

22 La proportion de patients ayant signalé des EI qui ont entraîné l'arrêt du traitement était de 15% dans
23 le groupe élacestrant et de 5% dans le groupe hormonothérapie.

24 Au total, 70 décès sont survenus dans le groupe élacestrant et 80 décès dans le groupe hormonothé-
25 rapie. La majorité des décès ont été attribués par l'investigateur (étude en ouvert) à la progression de
26 la maladie : 58 décès dans le groupe élacestrant et 59 décès dans le groupe hormonothérapie.

27 La proportion d'EI ayant entraîné le décès était de 2% (4/237 patients) dans le groupe élacestrant et
28 de 3% (6/230 patients) dans le groupe hormonothérapie.

29 Le profil de tolérance ne diffère pas entre l'ensemble des patients et les patients avec une mutation
30 activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+).

31 Aucun risque n'a été identifié dans le PGR d'ORSERDU (élacestrant) (version 1.0, 19/07/2023).

32 3.4 Données d'utilisation

33 ORSERDU (élacestrant) est disponible en France dans le cadre du dispositif de l'autorisation d'accès
34 compassionnels (AAC), octroyée le 26/04/2023 avec les critères d'octroi suivants¹⁶ :

- 35 – « En monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, posi-
36 tif pour les récepteurs aux estrogènes (RE) et négatif pour les récepteurs du facteur de croissance
37 épidermique humain 2 (HER2) chez les femmes ménopausées et les hommes ayant progressé
38 après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur des CDK 4/6 ;
- 39 – Patients non éligibles à un traitement par chimiothérapie
- 40 – Les patients présentant une mutation germinale BRCA doivent avoir reçu un inhibiteur sélectif des
41 enzymes poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) ».

¹⁶ « ANSM. ORSERDU- Accès compassionnel », 2023, <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/orserdu-1#>.

1
2 Au 09/10/2023, 93 patients ont reçu ORSERDU (élacéstrant) en instauration de traitement dans 18
3 centres hospitaliers différents. Deux patients ont été inclus mais n'ont pas encore reçu ORSERDU
4 (élacéstrant). Vingt-quatre patients ont fait l'objet d'un renouvellement d'AAC pour 3 mois supplé-
5 mentaires. Un arrêt de traitement à la suite du décès d'un patient a été rapporté (considéré comme
6 non lié à l'élacéstrant).

7 **3.5 Modification du parcours de soins**

8 Aucun élément ne permet d'évaluer l'impact de ORSERDU (élacéstrant) sur le parcours de soins.

9 **3.6 Programme d'études**

10 ➔ **Dans l'indication évaluée**

11 Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans l'indication éva-
12 luée.

13 ➔ **Dans d'autres indications**

14
15 Plusieurs études sont en cours dans le cancer du sein RE+/HER2-.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données*
Cancer du sein RE+/HER2- avec métastases cérébrales		
ELECTRA NCT05386108	Étude multicentrique ouverte de phase 1b-2 évaluant l'élacéstrant en association avec l'abemaciclib chez des femmes et des hommes atteints d'un cancer du sein à récepteurs d'œstrogènes positifs et à HER-2 négatifs et avec des métastases cérébrales.	12/2025 (recrutement en cours)
Cancer du sein RE+/HER2- métastatique		
ELCIN NCT05596409	Étude de phase 2 ouverte et multicentrique évaluant élacestrant chez les femmes et les hommes atteints d'un cancer du sein métastatique à récepteurs d'œstrogènes positifs et HER-2 négatifs, n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de CDK4/6	02/2024 (recrutement en cours)
SUMIT-ELA NCT05963997	Étude ouverte de phase 1b/2 du samuraciclib en association avec l'elacestrant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou localement avancé, avec récepteurs de l'hormone positive et récepteurs du facteur de croissance épidermique 2 négatifs.	12/2024 (recrutement en cours)
NCT04791384	Essai de phase Ib/II de l'abemaciclib et de l'elacestrant chez des patientes présentant des métastases cérébrales dues à un cancer du sein HR+/Her2-	12/2024 (recrutement en cours)
ELEVATE NCT05563220	Étude <i>umbrella</i> ouverte de phase 1b/2 visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'élacéstrant en diverses combinaisons chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique	12/2024 (recrutement en cours)
NCT05826964	Evaluation du niveau d'ADN tumoral circulant comme marqueur prédictif d'un changement précoce de traitement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (stade IV)	07/2026 (recrutement en cours)
Cancer du sein RE+/HER2- précoce		
TREAT ctDNA Elacestrant NCT05512364	Essai international, multicentrique, randomisé, ouvert, de supériorité de phase III de l'élacéstrant par rapport à un traitement endocrinien standard chez des patientes atteintes d'un cancer du sein ER+/HER2- et d'une rechute de l'ADNc.	07/2028 (recrutement non débuté)

4. Discussion

Au total, ORSERDU (élacestrant) a démontré sa supériorité par rapport à l'hormonothérapie dans une étude de phase 3, randomisée, en ouvert (étude EMERALD) conduite chez 478 patients atteints d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique, présentant une mutation activatrice du gène ESR1, et précédemment traités par une hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 :

- sur la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant chez les patients avec une mutation activatrice du gène ESR1 détectée (ESR1+) : HR = 0,55 ; IC_{95%} [0,39 ; 0,77] ; p = 0,0005. La médiane de SSP a été de 3,78 mois (IC_{95%} [2,17 ; 7,26]) dans le groupe élacestrant versus 1,87 mois dans le groupe hormonothérapie (IC_{95%} [1,87 ; 2,14]), soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 1,91 mois.
- sur la survie sans progression (SSP) évaluée par un comité indépendant chez l'ensemble des patients (ESR1+ et ESR1-) : HR = 0,70 ; IC_{95%} [0,55 ; 0,88] ; p = 0,0018. La médiane de SSP a été de 2,79 mois (IC_{95%} [1,94 ; 3,78]) dans le groupe élacestrant versus 1,91 mois dans le groupe hormonothérapie (IC_{95%} [1,87 ; 2,10]), soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 0,88 mois.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- la pertinence du groupe contrôle est jugée discutable du fait de la non-inclusion de comparateurs cliniquement pertinents, pourtant disponibles à la date de réalisation de l'étude (mono-chimiothérapie, association fulvestrant + everolimus notamment) ;
- le choix d'une première évaluation de l'évolution de la tumeur à 8 semaines n'était pas optimal, compte tenu notamment du mécanisme d'action de l'hormonothérapie et de la durée de la survie sans progression. La baisse rapide observée des estimations de SSP avant 2 mois correspond donc aux progressions notées lors de la 1^{ère} évaluation post-randomisation ;
- malgré une significativité statistique, la pertinence clinique de la taille d'effet observée est discutable (moins de 2 mois pour la SSP) ;
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale lors de l'analyse finale ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée des résultats exploratoires des critères de jugement secondaires dont la qualité de vie ;
- le profil de tolérance marqué par un surcroît d'événements indésirables de type gastro-intestinaux (nausées et vomissements) ;
- la recherche de la mutation ESR1 n'est actuellement pas standardisée et n'est pas accessible sur l'ensemble du territoire français ;
- l'absence de données permettant d'évaluer l'apport d'ORSERDU (élacestrant) vis-à-vis des anticorps conjugués trastuzumab deruxtecan et sacituzumab govitecan (dans leurs périmètres communs avec l'élacestrant) ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de ORSERDU (élacestrant) dans l'indication concernée.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dès lors que le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme et la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme. Par ailleurs, comme pour tous les cancers, la qualité de vie de ces patients peut être altérée.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où :

- D'autres alternatives thérapeutiques sont recommandées dans le périmètre de la demande d'accès précoce :
 - L'association évérolimus + fulvestrant et la chimiothérapie peuvent être utilisées dans le même périmètre ;
 - Le trastuzumab déruxtécane peut être utilisé chez les patients ayant reçu une chimiothérapie ;
 - Le sacituzumab govitecan peut être utilisé chez les patients ayant reçu au moins deux lignes de chimiothérapie au stade métastatique.
- Ces alternatives disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas la perte de chance pour les patients au regard de l'apport prévisible d'ORSERDU (élacestrant).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant dans l'indication considérée, car :

- Malgré la supériorité statistique démontrée en termes de survie sans progression évaluée par un comité indépendant versus hormonothérapie au choix de l'investigateur, les résultats de l'étude de phase 3 EMERALD ne permettent pas de conclure à un changement substantiel dans la prise en charge. En effet :

- 1 – Le groupe contrôle est considéré comme infra-thérapeutique, dans la mesure où la Commission es-
2 time que d'autres alternatives (évérolimus + fluvestrant, mono-chimiothérapie) auraient pu être utili-
3 sées ;
- 4 – Malgré la significativité statistique, la Commission estime que la pertinence clinique du bénéfice en
5 termes de survie sans progression n'est pas démontrée (différence absolue des médianes < 2 mois,
6 couplée à une démonstration versus un groupe contrôle infra-thérapeutique) ;
- 7 – Aucun bénéfice clinique n'a été démontré sur les analyses finales de survie globale, dans un con-
8 texte de cancer avancé ;
- 9 – Aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur la qualité de vie.

10 5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de ORSERDU (élacestrant) dans l'indication « en monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 et non éligibles à un traitement par un inhibiteur sélectif des enzymes poly(ADP-ribose) polymérases (PARP) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

11