



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 janvier 2024

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. Examen – Post-AMM – Première demande - ORSERDU

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons commencer par ORSERDU, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Il y a une contribution d'association. C'est Julien Peron et Sylvie Chevret qui sont rapporteurs.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'accès précoce d'ORSERDU dans l'indication qui est ici, qui est l'indication de l'AMM. Je vous rappelle que nous sommes en post-AMM. C'est une monothérapie chez les femmes ménopausées ou hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique positif pour les récepteurs aux œstrogènes, HER2 négatif, avec une mutation ESR1, et qui sont en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6.

Pour le périmètre d'indication revendiqué, le laboratoire a ajouté que ce sont des patients non éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP.

Nous avons nos experts, Sylvie Chevret et Julien Peron, et une contribution d'association de patients. Je laisse la main à Julien Peron pour la stratégie thérapeutique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, nous allons commencer par l'association de patients. Je ne sais pas si Catherine ou Fathia est là.

Mme BARKA, membre de la CT.- C'est moi qui vais la présenter. C'est l'association Patients en réseau, une association non agréée. Par rapport à la pathologie, ils indiquent que la maladie a un impact sur le projet de vie, sur la capacité à se projeter, à avancer dans sa vie personnelle et professionnelle. Ils indiquent que pour les patients touchés par un cancer du sein métastatique hormonodépendant sans expression de HER2, les traitements prescrits sont des traitements relativement bien supportés, sans alopecie, mais avec une fatigue et des perturbations des bilans sanguins importantes.

L'association de patients indique qu'il est nécessaire de procéder aux biopsies liquides dès le constat d'une progression de la maladie sous hormonothérapie et inhibiteur de CDK 4/6 afin de rechercher une mutation du gène ESR1 qui est ciblée par l'élacestrant.

Proposer une seule thérapeutique ciblée par voie orale est extrêmement important pour que les patients puissent conserver une vie professionnelle et personnelle la plus normale possible. Enfin, pouvoir accéder à une ligne supplémentaire de traitement en une seule prise orale sans effet indésirable et permettant une stabilité de la maladie métastatique de plusieurs mois est une innovation majeure.

Voilà pour la contribution.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je vais présenter non pas l'entièreté de ma contribution, et notamment pas les évaluations, mais surtout le contexte dans lequel s'insère le dossier. Je

pense que pour ce dossier particulièrement il est important de le comprendre parce qu'il n'est pas si naturel que cela de voir et de comprendre comment la démonstration d'amélioration de la survie sans progression apportée par le dossier peut permettre de s'intégrer dans le paysage thérapeutique du cancer du sein RH+/HER2-.

Brièvement, je rappelle que c'est le sous-type de cancer du sein qui a le meilleur pronostic, à la fois du fait d'une histoire naturelle spontanée plus favorable que les autres, avec des maladies en moyenne plus indolentes, et également du fait de l'efficacité de nombreuses lignes de traitement, en premier lieu desquelles on peut citer les hormonothérapies qui améliorent de façon très nette l'espérance de vie et le pronostic de ces patientes, avec un double avantage qui est premièrement leur efficacité souvent prolongée et deuxièmement leur tolérance assez bonne, en tout cas meilleure que celle des chimiothérapies.

Il y a plusieurs hormonothérapies qui existent déjà. Pour la patiente ménopausée, la plus consensuelle à utiliser en première ligne, ce sont les inhibiteurs de l'aromatase, qui visent à diminuer la production d'œstrogènes hors ovaires, et il y a également, déjà à disposition, d'autres hormonothérapies qui visent le récepteur aux œstrogènes, donc soit des modulateurs du récepteur aux œstrogènes — le tamoxifène — soit des molécules qui vont dégrader le récepteur aux œstrogènes, donc le fulvestrant.

Le fulvestrant est déjà disponible et a l'avantage d'être bien supporté en termes d'événements indésirables généraux, et le gros inconvénient d'être en administration intramusculaire, avec deux injections intramusculaires réalisées le même jour une fois par mois, ce qui n'est pas grand-chose quand on le fait une fois, ce qui est pénible quand on le fait pendant des années.

Le dossier vise spécifiquement encore un sous-type de ces cancers du sein RH+/HER2-, qui sont les patientes avec des mutations d'ESR1. Ce sont des mutations acquises dans la grande majorité des cas. C'est-à-dire qu'on en a très peu au moment des diagnostics de cancer. Plus les patientes ont été exposées à des hormonothérapies antérieures, plus la proportion de patientes qui auront cette mutation ESR1 est importante. On a environ 40 % des patientes qui sont concernées quand on réalise des analyses en situation de résistance à un inhibiteur de l'aromatase.

Que fait-on aujourd'hui comme traitement ? En première ligne, on fait une association d'hormonothérapie qui est en général un inhibiteur de l'aromatase, et il est consensuel d'y associer un inhibiteur de CDK4/6 en privilégiant le ribociclib qui est celui qui a le meilleur niveau de preuve, mais nous avons trois inhibiteurs de CDK4/6 disponibles, si on y ajoute le palbociclib et l'abémaciclib.

Nous avons des études qui ont montré que cela avait à peu près le même résultat d'associer aux inhibiteurs de CDK4/6 soit un inhibiteur de l'aromatase, soit le fulvestrant, et comme le fulvestrant est souvent utilisé plutôt justement en deuxième ligne ou en ligne ultérieure et qu'il est plutôt moins bien supporté du fait du mode d'administration, en règle générale ce sont les inhibiteurs de l'aromatase qui sont choisis.

Avant l'ère des anti-CDK4/6, il y avait des arguments faibles pour proposer de remplacer l'inhibiteur de l'aromatase par le fulvestrant, avec une étude positive mais avec des critiques

méthodologiques, et une étude qui suggérerait un avantage au fait de faire l'inhibiteur de l'aromatase plus le fulvestrant en même temps, mais comme au final les anti-CDK4/6 sont arrivés, cette stratégie thérapeutique n'a jamais vraiment été utilisée.

Là où le dossier veut se situer, c'est en situation de deuxième ligne et un peu plus, mais surtout de deuxième ligne de traitement. Là, du coup, la conduite à tenir est non consensuelle. Pourquoi dis-je cela ? C'est parce que nous avons de très nombreuses molécules à disposition, certaines qui sont dans un petit sous-groupe assez consensuel, puisqu'en cas de mutation de BRCA, les inhibiteurs de PARP sont assez consensuels. Sinon, nous avons comme option thérapeutique le fulvestrant seul ou une hormonothérapie qui est l'exémestane ou le fulvestrant associé à l'évérolimus. Il y a également l'alpelisib, qui est cité notamment dans les recommandations internationales, mais qui n'est pas disponible en France.

Si on reste sur l'hormonothérapie, c'est l'association hormonothérapie + évérolimus, qui est disponible, qui a démontré une assez franche amélioration de la survie sans progression par rapport à l'hormonothérapie seule, mais sans démonstration de bénéfice en survie global, et il y a un profil de tolérance qui est assez médiocre. C'est-à-dire que l'évérolimus est loin d'être dénué de charge toxique.

Les alternatives sont les chimiothérapies, qui peuvent être notamment orales. C'est souvent la capécitabine qui est utilisée en première ligne de chimiothérapie dans les formes relativement indolentes. Sinon, on utilise de nombreuses lignes de chimiothérapie, notamment les taxanes, qui sont disponibles et qui sont en règle générale administrées en monochimiothérapies séquentielles.

Les recommandations, notamment celles européennes, continuent d'inciter les oncologues à réaliser plusieurs lignes d'hormonothérapie avant de passer à la chimiothérapie, ce qui à mon avis est de plus en plus discutable, premièrement du fait de l'absence de preuves réelles d'efficacité d'une deuxième ligne d'hormonothérapie après échec d'une première maintenant que l'on y associe les inhibiteurs de CDK4/6, et deuxièmement du fait de l'arrivée de plusieurs molécules qui, à l'état post-chimiothérapie, ont démontré un vrai avantage. Je pense notamment au trastuzumab déruxtécane et au sacituzumab govitécan, qui ont tous deux démontré un bénéfice en survie globale.

Néanmoins, les recommandations de l'ESMO continuent de favoriser l'utilisation de plusieurs lignes d'hormonothérapie avant de passer à la chimiothérapie, et vous avez bien compris que si jamais on cherche parmi les hormonothérapies celle qui est associée à la meilleure survie sans progression, c'est clairement quand on l'associe à une thérapie ciblée de type évérolimus.

C'est dans ce contexte qu'arrive l'étude EMERALD, mais du coup je vais passer la main pour la description de l'étude.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci beaucoup. L'étude EMERALD sur laquelle repose ce dossier est une étude de phase 3 randomisée en ouvert drivée par les événements qui a permis de proposer l'élacestrant (ORSERDU) versus une hormonothérapie au choix de l'investigateur. Les patientes étaient des patientes RH+/HER2-.

Cela pouvait être des patientes mutées ou non mutées. Vous verrez que les analyses sont sur la population ITT, donc les patients ESR1 et ESR1-, avec une analyse en sous-groupe prévue au protocole sur les patients ESR1+ qui sont au final la population de l'AMM, les patientes déjà traitées par hormonothérapie et inhibiteur de CDK4/6, qui pouvaient avoir reçu entre une et deux hormonothérapies mais pas plus, et au maximum une chimiothérapie antérieure.

En termes de critères de jugement, les critères de jugement principaux sont :

- la PFS évaluée par un comité indépendant, le premier étant sur la sous-population qui finalement a eu l'AMM, mais cela a été bien défini a priori avec prise en compte du risque alpha pour les critères multiples ;
- en deuxième cocritère, la PFS en population ITT.

C'est la même chose sur l'OS, qui était le seul critère secondaire de jugement ajusté pour la multiplicité, pareil, avec la sous-population et la population totale de l'essai.

J'évoque brièvement la population incluse, de 478 patients bien répartis entre les deux groupes. La majorité des patients présentaient des métastases osseuses et viscérales. Les lignes de chimiothérapie et les résultats sont ici, avec une seule ou deux à peu près réparties de manière équivalente. On va voir qu'une minorité de patientes avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Parmi l'hormonothérapie au choix de l'investigateur, la majorité des investigateurs ont opté pour le fulvestrant, à 70 %. La sous-population de l'AMM, donc les patients mutés ESR1+, représente 128 patients, soit à peu près la moitié.

En termes de résultats principaux, il y a une significativité statistique et donc une supériorité d'élacetrant qui a été démontrée en termes de PFS sur le sous-groupe ESR1+, qui pour rappel est le sous-groupe prévu a priori, avec le hazard ratio affiché ici et les médianes également, et donc un delta de médiane absolu qui est d'un peu moins de 2 mois.

Les résultats sont également significatifs sur la population ITT, avec là une taille d'effet un peu moindre. Le hazard ratio est un peu inférieur et le delta, de même, un peu en dessous.

Nous avons à notre disposition les résultats d'analyse finale de survie globale. Que ce soit dans le sous-groupe ou en population ITT, il n'y a pas de démonstration de supériorité en termes d'OS.

Je vais passer la parole à Sylvie pour des points méthodologiques sur cet essai.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur le mot « event driven », l'essai drivé par les événements. En fait, cela veut dire que quand on a calculé l'effectif par rapport aux hypothèses dans cet essai, vous savez que pour ces essais pour lesquels le critère de jugement est censuré, ce que l'on calcule n'est pas un nombre de sujets, mais un nombre d'événements nécessaires. Ce qui avait été calculé, c'est qu'on attendait 160 événements chez les mutés et 340 au total, avec les hypothèses qui étaient postulées au départ.

Il y a une analyse de futilité qui était prévue et qui a été réalisée. Ils ont décidé de changer la date de l'analyse intermédiaire ou plus exactement de la faire alors que le nombre d'événements requis n'avait pas été observé, en justifiant les choses en disant que d'une part il y avait un taux de censure trop élevé, et d'autre part, l'efficacité était inférieure à celle escomptée, ce qui m'a un peu étonnée puisque l'analyse de futilité était censée ne pas avoir été décisionnelle. C'est d'ailleurs comme cela qu'ils justifient qu'il n'y a pas eu de consommation du risque alpha.

Par ailleurs, si les médianes sont inférieures à celles escomptées, cela laisse entendre qu'il y a eu plus d'événements que prévu, puisque les médianes quantifient quand même la probabilité que 50 % des malades aient un événement avant une date donnée, donc si elles diminuent, je trouve cela un peu contradictoire.

Généralement, on dit, dans ces situations, que plutôt que de faire l'analyse sur un nombre d'événements inférieur, on aurait dû prolonger le suivi ou augmenter le nombre de sujets. C'est le principe de ce schéma d'essai.

Par ailleurs, il y avait, dans ce critère composite, un nombre de censures élevé, qui étaient notamment informatives. Cependant, l'analyse de sensibilité qui a été faite en considérant que les malades qui avaient changé de traitement étaient des événements n'a pas modifié le résultat.

Par ailleurs, quand on regarde les courbes, vous voyez qu'elles ont une allure un peu particulière avec un effet du traitement qui est retardé. Ils ont décidé de calculer des aires moyennes de survie tronquées sans événement, ce qu'on résume par l'acronyme RMST (en français, le temps moyen de survie tronqué), en montrant des bénéfices de 4 mois en moyenne chez les mutés et de 2,4 mois chez tous.

Le problème de cette quantité, c'est que c'est restreint puisque pour calculer une moyenne de survie, dès lors que tout le monde n'est pas décédé ou que le dernier sujet qui est suivi est une censure, l'estimation est forcément biaisée puisque si vous recommencez l'analyse avec un délai plus long, vous comprenez que la moyenne va augmenter. Là, ce qui me gêne, c'est que le temps de troncature n'était pas précisé. On leur a demandé, ils nous ont dit que c'était 25 mois à peu près, de mémoire.

Ce que je voulais vous dire c'est que comme ils ont calculé sur un temps de troncature supérieur au délai de participation du dernier sujet dans le bras SOC, cela revient à faire une extrapolation de la différence de temps de survie sans événement entre les groupes puisque la différence de temps de survie moyenne entre les groupes, c'est la superficie qui sépare les deux courbes.

Vous voyez que là, ils ont prolongé la courbe du bras SOC, la courbe de PFS, qui s'interrompait à 13 mois puisque le dernier sujet était suivi à 13 mois. Si on calcule grossièrement la superficie de ce rectangle, on voit que dans le bénéfice qu'ils ont apporté dans ce bras de 3,7 mois, il y a au moins 1 mois à vue de nez qui est biaisé, qui est ajouté par extrapolation complètement gratuite du calcul.

Pour votre gouverne, habituellement, quand on fait une RMST – et je pense que Julien pourra vous en parler aussi parce qu’il connaît bien cela –, soit on se place au dernier temps de suivi du bras qui a le suivi le plus court, donc là ils auraient dû se mettre à 13 mois, soit au temps médian de suivi, donc j’imagine vers 8-9 mois, quitte à l’avoir fixé au départ sur une date qui pouvait avoir un intérêt. On aurait pu se dire « je veux savoir combien en moyenne les gens ont vécu sans événement sur la première année », par exemple. Je voulais revenir sur ce point qui me semble un peu fantaisiste, on va dire, de la part du laboratoire.

Je repasse la parole à mon camarade.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Merci. Dans l’analyse critique de l’étude, il est impossible de ne pas parler du bras contrôle, puisque vous voyez que la performance en termes de survie sans progression du bras contrôle est très mauvaise, et il est très certainement sous-optimal en termes de contrôle de la maladie. C’est-à-dire qu’il est clair que ce n’est pas la meilleure PFS qu’on aurait pu produire si on avait voulu choisir un traitement comparateur avec la meilleure PFS possible.

On aurait fait mieux avec hormonothérapie-évérolimuz, avec hormonothérapie-alpelisib chez les PI3-kinase mutés, avec la chimiothérapie. On aurait même fait mieux d’ailleurs avec inhibiteur de l’aromatase + fulvestrant. Comme la démonstration de l’intérêt de la molécule repose exclusivement sur cette survie sans progression, il me semble que c’est critiquable d’autant plus que comme je l’ai déjà un peu dit, l’utilisation de fulvestrant seul en monothérapie en deuxième ligne après échec d’inhibiteur de l’aromatase + CDK4/6 est assez peu pratiquée du fait des faibles résultats observés.

Cela reste en accord avec ce qui est écrit sur les recommandations internationales, donc je ne peux pas dire que ce soit une faute, mais c’est peu pratiqué et c’est probablement réservé à un tout petit groupe de patientes qui ont eu un temps de contrôle de la maladie sous première ligne extrêmement long, avec des maladies très indolentes, et où l’on veut essayer de voir si l’on peut retarder un peu le passage à des traitements plus toxiques.

Cette critique est d’autant plus vraie que certains patients inclus dans l’étude avaient déjà eu deux lignes d’hormonothérapie et du coup avaient en pratique déjà eu le fulvestrant et l’inhibiteur de l’aromatase, ce qui veut dire qu’on a retraité par inhibiteur de l’aromatase des patientes, tel que je le comprends, qui avaient déjà été en échec d’inhibiteur de l’aromatase, donc on ne pourrait pas faire mieux pour défavoriser un bras contrôle.

C’est la première limite.

La deuxième limite, c’est que le bénéfice n’est évidemment pas observé en survie et c’est un bénéfice en survie sans progression, mais d’ampleur relativement modeste, notamment comparée aux démonstrations passées avec d’autres traitements, et notamment l’évérolimuz.

Quand je fais la synthèse de tout cela, je ne pense pas qu’on ait réellement la démonstration que l’on apporte un grand service aux patientes.

Par contre, j’ai dans ma perception, une vraie preuve de concept du fait qu’on ait une molécule qui a un effet sur la tumeur, donc une sorte de preuve de concept, et un médicament

qui est bien toléré, qui est clairement mieux toléré que ce qu'on a d'autre, mieux toléré, c'est clair, que les associations hormonothérapie-évérolimus, et mieux toléré que la chimiothérapie, c'est clair aussi, mais ce n'est pas sur cet argument de la tolérance que repose la démonstration. C'est-à-dire qu'on n'est pas sur un essai de non-infériorité avec à côté de cela un bénéfice en termes de toxicité. Ce n'est pas ce que nous explique le dossier.

Ce que nous explique le dossier, c'est une amélioration de la PFS par rapport à un mauvais contrôle, ce qui fait qu'en synthèse – et j'ajoute à cela les problèmes méthodologiques – il me paraît difficile de considérer qu'il n'y a pas de traitement alternatif approprié et que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, et en fait difficile de considérer que le traitement est innovant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En plus, Étienne me fait remarquer que les courbes de survie sont très étranges parce qu'avec le suivi, normalement, la hauteur des marches est dépendante du nombre d'événements observés à chaque temps, mais cela dépend aussi relativement du nombre de gens exposés à cette date, et dans les courbes, vous avez l'habitude de voir que plus on avance dans le temps, plus les marches augmentent en largeur, puisque la contribution d'un décès rapportée à un nombre de sujets qui diminue est d'autant plus grande.

Là, ce qui est très étonnant, c'est que les marches d'escalier restent très petites. On les voit mieux sur la diapositive d'avant. Vous voyez que quand il ne reste plus que 6 ou 2 sujets, on a une toute petite marche, donc l'estimation de la probabilité de PFS diminue vraiment très peu, ce qui est un peu étonnant, en fait. Il faudrait le calculer.

Je n'arrive pas à comprendre comment ces courbes qui sont générées par des ordinateurs avec des exposés qui normalement s'écrivent de manière automatique peuvent être fausses. On n'arrive même pas à l'imaginer. C'est peut-être ChatGPT ?

M. le Pr COCHAT, Président.- On ne sait pas. Si vous avez terminé, y a-t-il des questions ou des commentaires sur cet accès précoce ? Je propose que nous votions pour ou contre.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous devrions voter sur les questions. Non ? Tu ne crois pas ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela veut dire qu'on a fait le vote avant. Je n'aime pas bien faire comme cela. J'aime mieux que nous fassions comme d'habitude, même si cela prend trois minutes de plus. J'ai oublié de dire que le Bureau était plutôt favorable à un refus.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 1 voix pour l'accès précoce, 19 voix contre et 1 abstention.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Nous allons voter les critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix favorables sur le premier critère et 1 abstention. Pour le deuxième critère, il y a 20 voix défavorables et 1 abstention. Pour le troisième critère, il y a 20 voix défavorables et 1 abstention. Pour le quatrième critère, il y a 20 voix défavorables et 1 abstention.