



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2024

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. ORSERDU - Examen – Inscription

M. le Pr CLANET, Président.- Nous allons aborder le dernier dossier, ORSERDU. Nous avons Julien Péron et Sylvie Chevret comme experts internes, et il y a une contribution de Patients en réseau.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande d'inscription d'ORSERDU, qui est l'élacestrant, dans l'indication affichée sur cette slide, à savoir en monothérapie pour les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- avec mutation ESR1 et qui sont en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie associée avec un inhibiteur de CDK 4/6.

Je vous rappelle que pour ce dossier, vous avez refusé l'accès précoce au mois de février.

Le laboratoire revendique pour ce droit commun un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et un ISP. Cela vous sera sans doute rappelé plus tard, mais j'évoque brièvement la stratégie thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer RH+/HER2-. En première intention, c'est l'association hormonothérapie-inhibiteur de CDK 4/6. On retrouve donc le libellé de l'AMM, c'est chez les patients qui ont reçu au moins cela. En deuxième intention, il y a plusieurs options. Si les patients ont une mutation BRCA, cela peut être un inhibiteur de PARP, sinon, une monohormonothérapie, une monochimiothérapie, l'association d'évérolimus à de l'hormonothérapie et puis, dans les lignes ultérieures encore, les anticorps monoclonaux ENHERTU et TROPICWY.

Le dossier que vous allez examiner est un peu différent de celui de l'accès précoce, puisque de même que pour l'accès précoce, il y a la phase 3 randomisée EMERALD, mais en plus, pour ce droit commun, le laboratoire a soumis d'autres données de phase 3 sur des traitements qui sont indiqués au même stade de la stratégie, et également des données issues de données en vie réelle des bases FLATIRON et KOMODO. Ces données ne sont pas décrites dans l'avis du fait de limites méthodologiques majeures qui vous seront développées également plus tard.

Je fais un petit rappel sur l'étude de phase 3 qui sert de base pour ce dossier, avec une sélection de patients avec une mutation ESR1+ ou pas. Je vous rappelle que le libellé de l'AMM, ce sont uniquement les ESR1+, mais les critères étaient bien hiérarchisés pour prendre en compte la PFS uniquement dans le sous-groupe de l'AMM. Ensuite, elle était testée en population totale, et pareil pour la survie globale. C'était prévu a priori. Le reste des critères sont exploratoires.

En termes de critère de jugement principal, il s'agit de la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Vous voyez ici une significativité statistique démontrée, avec le hazard ratio qui est là, et une estimation de la taille d'effet par le delta de la PFS qui est inférieure à 2 mois. Les résultats sont similaires dans la population ITT. Je ne les détaille pas, puisque ce n'est pas la population AMM.

En termes de survie globale, on a les résultats finaux, donc il ne s'agit pas d'une analyse intermédiaire. Je vous rappelle qu'il n'y avait pas de cross-over autorisé pour cette étude et il

Il y a une absence de différence qui est mise en évidence, que ce soit chez les patients ESR1+ ou en population ITT.

La qualité de vie est exploratoire. En termes de tolérance, on a un profil de tolérance plutôt marqué par les événements de type gastrointestinal, et qui est similaire dans l'étude en fonction du statut ESR1.

Au total, vous avez une supériorité démontrée en PFS sur la population de l'AMM, sans supériorité démontrée en OS lors de l'analyse finale, et vous allez sans doute discuter de la pertinence de cette taille d'effet, de la possibilité d'avoir un bras contrôle infrathérapeutique, plus d'une absence de conclusion sur la qualité de vie.

Je pense qu'il y a une contribution d'association de patients.

M. le Pr CLANET, Président.- Qui la présente ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est moi. C'est Patients en Réseau, qu'on a vue ce matin. En fin de compte, c'est une contribution très proche dans la même indication, si ce n'est que là, il y a dix réponses à des questionnaires de patientes, deux de moins de 50 ans, deux de 55 ans à 64 ans, et six de plus de 65 ans. Elles ont eu accès à l'élaçant dans le cadre soit de l'essai clinique EMERALD, soit à titre compassionnel. Elle rapporte que 7 patientes ont eu une récurrence de leur cancer, 3 autres un cancer métastatique d'emblée. 3 ont précisé qu'il y a une biopsie qui a démontré une mutation du gène ESR1.

Je passe sur les verbatim, mais globalement, c'est un peu comme ce matin. C'est-à-dire que c'est la forme orale qui est plébiscitée. C'est l'indication dans la résistance à l'hormonothérapie et aux inhibiteurs de CDK 4/6. C'est un traitement qui est vu favorablement. Dans la synthèse, l'association rapporte des essais qui ont dû être présentés oralement il n'y a pas très longtemps dans le cadre du congrès SABCS 2022, où elle cite une survie sans progression de 8,6 mois pour l'élaçant contre 1,9 mois pour les traitements traditionnels.

Ils demandent aussi à ce que les biopsies soient faites pour accéder à la molécule. Ils parlent de biopsies liquides également en rappelant que ces mutations sont présentes dans 40 % des cancers du sein avancés ou métastatiques RH+/HER2-.

M. le Pr CLANET, Président.- Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- À la demande de Pierre de ce matin, je vous propose de partager mon rapport. Cela permet notamment d'avoir les courbes sous les yeux.

Je vais essayer de me contenter de commentaires différents de tout ce qui a été dit à l'instant et du contexte qui a déjà été discuté ce matin. On est effectivement dans la même indication, le cancer du sein métastatique RH+/HER2-, avec deux différences. Premièrement, ici, il est formalisé que nous sommes après inhibiteurs de CDK 4/6. Je vous ai déjà dit que les inhibiteurs de CDK 4/6 étaient, en France, le plus souvent associés dès la première ligne de traitement de cette maladie. C'était suggéré dans le dossier d'avant, c'est explicité dans ce dossier-ci. D'autre part, cette fois, cela concerne une sous-population qui est celle des patientes avec des mutations du gène ESR1.

Ces mutations du gène ESR1 sont des mutations qui sont le plus souvent acquises, donc il est difficile de décrire précisément leur incidence, puisque cela va dépendre de la situation des patients qu'on va analyser, si on a une maladie localisée, une maladie en récurrence métastatique post-hormonothérapie, mais en gros, dans la situation qui est la deuxième ligne immédiate de traitement après une première hormonothérapie, on a environ 40 % des patientes.

Pour le schéma de traitement, je ne vais peut-être pas redévelopper puisque je pense que cela reste relativement clair, puisqu'on en a déjà parlé extensivement aujourd'hui même. Je vais juste rappeler qu'après une première ligne de traitement qui est le plus souvent inhibiteur de l'aromatase + inhibiteur de CDK 4/6, nous avons le choix entre d'une part une hormonothérapie seule, qui dans ces cas-là est en règle générale le fulvestrant, une hormonothérapie administrée en injection intramusculaire une fois par mois, sauf le premier mois de traitement où c'est tous les quinze jours. Ce traitement est utilisé. Il est listé dans les recommandations internationales qui recommandent d'essayer de multiplier les lignes d'hormonothérapie. Il a le gros avantage d'être bien supporté, en tout cas bien mieux supporté que toutes les alternatives thérapeutiques qu'on pourrait lui trouver.

Par contre, il est certainement associé à une survie sans progression moins importante que ses alternatives, les alternatives étant les inhibiteurs de PARP quand on a une mutation de BRCA, l'association de l'évérolimus avec une hormonothérapie quelle qu'elle soit (l'alpelisib n'est pas disponible en France), et ensuite, ce sont les monochimiothérapies.

L'étude EMERALD était une étude en ouvert. J'insiste un peu dessus parce que cela ne me semble pas quelque chose qui était obligatoire dans le sens où on aurait pu imaginer un essai sous placebo, la contrainte étant néanmoins qu'il y a des injections intramusculaires mensuelles pour réaliser le fulvestrant et que du coup, il paraît difficile éthiquement de réaliser des injections intramusculaires régulières, qui sont forcément pénibles, d'un produit placebo.

Le bras comparateur est particulier parce que ce n'est pas un bras comparateur par fulvestrant, donc sous-entendu chez des patientes qui n'ont pas été mises en échec par fulvestrant. Là, c'était versus un traitement standard, mais le traitement standard bien borné, parce que le traitement standard, c'est forcément soit le fulvestrant en monothérapie, soit un inhibiteur de l'aromatase en monothérapie.

Alors on pourrait se dire « bon, très bien, comme cela, les patientes qui ont déjà eu du fulvestrant reçoivent l'inhibiteur de l'aromatase et vice versa ». Le problème, c'est qu'en règle générale, les patientes qui ont déjà eu du fulvestrant ont également déjà eu auparavant des inhibiteurs de l'aromatase, donc en pratique, un certain nombre de patientes étaient déjà résistants à ces deux classes d'hormonothérapie.

Au total, il y a eu 239 patientes incluses dans le groupe élacestrant, dont un peu plus de la moitié avec une mutation d'ESR1, et 238 patientes dans le groupe standard, dont 113 ESR1 mutés.

Ce que je voulais illustrer dans les tableaux, c'est que chez les patientes du bras contrôle qui ont reçu un inhibiteur de l'aromatase, on voit qu'environ 40 % ou 50 % d'entre elles avaient

déjà été mises en échec d'un inhibiteur de l'aromatase au stade métastatique. C'est quand même un vrai problème.

Les patientes chez qui c'est le fulvestrant qui a été choisi, globalement, n'avaient pas été prétraitées par fulvestrant. Comprenez que je trouve un peu délicat que cela n'ait pas été inclus dans les critères d'exclusion de l'étude, les patientes qui avaient déjà été résistantes à la fois aux inhibiteurs de l'aromatase et au fulvestrant. On aurait pu imaginer un critère d'exclusion de l'étude.

Ensuite, concernant les résultats, c'est positif en survie sans progression. Vous voyez une ampleur d'effet ici, dans la population globale de l'étude, qu'on soit ESR1 muté ou pas, avec des courbes de survie sans progression qui se séparent un peu en faveur du groupe élécestrant. Vous voyez que dans les deux bras de traitement, la grande majorité des patientes progressent dès la première évaluation, donc s'il y avait besoin, on illustre à nouveau l'inefficacité de cette stratégie de deuxième ligne d'hormonothérapie chez une majorité des patientes. On voit quand même un petit nombre de patientes, disons 20%, qui ont l'air d'avoir un contrôle relativement prolongé de la maladie.

Il est à noter que cette différence est statistiquement significative et qu'elle correspond à un bénéfice de 0,88 mois en médiane. Forcément, si on regarde la médiane, on voit bien que c'est l'endroit où les courbes sont très proches. Le bénéfice semblait encore moins bon chez les patientes qui n'avaient pas de mutation ESR1, d'où la restriction.

On en arrive du coup au sous-groupe des patientes qui avaient une mutation d'ESR1. Le bénéfice semble un poil plus important en termes d'ampleur d'effet, ok. Cela explique probablement la restriction de la population. Il y a une analyse exploratoire parce qu'ici, le suivi était relativement court. Il était de 0,5 mois. Avec 1 an de plus de suivi, les données sont confirmatoires et le hazard ratio était à 0,54.

Il n'y a pas de différence en survie globale. Là, je pense qu'il n'est pas vraiment utile de commenter la séparation minime des deux courbes de survie. C'est pareil chez les patientes avec une mutation d'ESR1. Il y a une petite séparation visuelle des courbes de survie, mais rien de statistiquement significatif.

Au niveau de la tolérance, c'est là qu'il y a quand même une grande différence par rapport à toutes les alternatives que nous avons déjà discutées. C'est que c'est un traitement quand même bien supporté, bien mieux supporté qu'un traitement par évérolimus, par alpelisib, par capivasentib. C'est indiscutable.

On retrouve des événements indésirables qui semblent plutôt liés au mode d'administration. C'est-à-dire qu'il y a plus de douleurs au point d'injection dans le bras contrôle parce qu'il y a beaucoup de patients qui ont reçu du fulvestrant, et il y a plus de nausées, donc d'effets digestifs, dans le groupe des patients traités par SERD.

En conclusion, les problèmes de l'étude sont les suivants. C'est un bras contrôle très certainement sous-optimal. Je suis plus critique dans la méthodologie de cette étude notamment du fait de la possibilité de traiter les patientes par inhibiteur de l'aromatase alors que les patientes étaient résistantes aux inhibiteurs de l'aromatase. Je suis plus critique que

le choix du simple fulvestrant, qui est critiquable mais à mon sens acceptable. Encore une fois, il est à peu près évident que s'il y avait eu un bras contrôle réellement au choix des investigateurs, c'est-à-dire autorisant la chimiothérapie ou l'évérolimus, la survie sans progression du bras contrôle aurait été meilleure.

Le bénéfice en survie sans progression, vous l'avez vu, est de faible ampleur en valeur absolue. Il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice en survie globale, en qualité de vie. Je n'ai même pas parlé des données de qualité de vie. Elles sont tellement exploratoires dans cet essai ouvert qu'à mon avis, elles ne méritent pas de s'y attarder vraiment.

Je fais un petit commentaire sur la recherche de mutations d'ESR1 sur sang circulant, qui est faisable, qu'on sait faire, mais dont le seuil de ce qu'on appelle une positivité n'est pas encore consensuel.

Une fois que j'ai fait ces critiques, je dois quand même reconnaître que ce médicament a l'avantage d'être bien supporté et d'être par la bouche. Il y a en vraie vie, notamment chez des patientes avec comorbidités ou des patientes avec des maladies très faiblement agressives, certaines patientes chez qui on considère qu'il n'est pas raisonnable de les exposer à des traitements à haute toxicité, et ce sont ces patientes qui pour l'instant reçoivent effectivement du fulvestrant en monothérapie, et donc l'élaçestrant, avec le dossier qui nous est apporté, semble quand même montrer qu'il fait au moins aussi bien que le fulvestrant.

Le niveau de tolérance montre des différences, certes, mais vraiment, je le mettrais dans le même niveau de charge toxique que le fulvestrant. Il y a l'avantage qui est parfois important de la voie orale parce qu'autant, il y a certaines patientes qui supportent correctement les intramusculaires répétés, autant il y a certaines patientes pour lesquelles c'est très difficilement supportable. Du coup, j'aurais envie de valoriser ce dossier.

À mon avis, je ne vois pas comment on peut vraiment valoriser l'ASMR, ce qui fait que j'aurais tendance à proposer une ASMR V, et en faisant bien attention à dire que c'est une ASMR V versus hormonothérapie seule. C'est-à-dire qu'il ne faut pas inclure tout ce qui est disponible à côté. C'est une ASMR V versus hormonothérapie seule. Par contre, j'alignerais volontiers le SMR sur le fulvestrant, avec du coup un SMR important.

Par contre, il faudrait probablement mettre des sortes de garde-fous, s'il y en a, en précisant que c'est un traitement qui n'est apparemment pas adapté chez les patients qui ont une maladie agressive ou qui pourrait menacer leurs fonctions ou leur vie en cas de progression.

M. Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais revenir sur l'essai rapidement, d'abord parce que là encore, il y a des amendements en cours d'essai, un peu avant la fin des inclusions, cette fois, qui ont conduit à modifier le critère de jugement principal avec deux populations, les mutés en premier, et puis toute la population après qui est apparue en post hoc, avec un critère de PFS et une censure possiblement informative, puisque les changements de traitement, les visites manquées, sont censurés.

D'autre part, il y a le critère secondaire clef qui est la survie, qui suit aussi les deux mêmes populations, hiérarchisé, mais avec à chaque fois un contrôle d'alpha par rapport aux deux populations qui n'utilise pas la même méthode. Allez savoir pourquoi.

Je voulais revenir quand même sur les résultats de PFS. Moi, je trouve que les résultats sont proches de celui qu'on a vu ce matin. Là encore, on retrouve, et encore de façon plus excessive que ce matin, une diminution drastique de la PFS, comme l'a dit Julien, à la première évaluation. Comme je le soulignais, cela me semble être la mise en évidence de patientes qui sont résistantes cette fois-ci aux deux classes, ou à l'une ou l'autre, enfin peu importe. Là, on descend encore plus bas que ce matin. Il y en a encore plus.

Par ailleurs, pour le coup, je vous rappelle qu'on arrive quand même à 24 mois avec des taux de PFS dans les deux populations qui avoisinent les 10 % ou 20 %, mais les 20 % sont sur 5 malades à partir de 15 mois, donc on ne va pas dire qu'on a un niveau de preuve ou une précision faramineuse sur ce taux.

On a droit à une mesure d'effet qui utilise cette fois-ci la différence de RMST. C'est-à-dire qu'au lieu de travailler sur les taux de survie ou sur les médianes, on vous donne des moyennes en sachant, comme vous le voyez sur la figure, que les suivis maximaux des deux bras ne sont pas les mêmes, ce qui pose une forme de questionnement sur le fait que la différence de RMST ait été calculée par extrapolation sur la courbe du bas. Je vous l'avais déjà dit la première fois. C'est-à-dire qu'on a surestimé la différence de RMST entre les deux groupes.

Je trouve que comme la population des mutées est incluse dans la population totale, la confrontation des deux résultats est toujours compliquée puisque cela dépend vraiment de la proportion de mutés dans l'ensemble, puisqu'elle est incluse dedans.

On voit en revanche que le test d'interaction est presque significatif et comme on sait que ce sont des tests peu puissants, je trouve qu'on a quand même une information qui n'est pas négligeable, plutôt que visuelle. Julien, pour dire que statistiquement, on a quand même des arguments assez forts pour dire que les formes qui avaient une mutation ESR1, ce sont elles qui, dans la population globale, apportent cette différence qui reste significative sur l'ensemble des malades. J'ai quand même l'impression que l'effet est plus important chez celles qui sont mutées par rapport aux non-mutées.

Sur la suite, il y a la survie qui n'est pas significative, puisque c'est une analyse intermédiaire et que, de leur façon de contrôler le risque d'erreur, les seuils de signification ne sont pas vérifiés, dans aucune des deux populations.

Enfin, pour les études de vraie vie, c'est de la vraie vie américaine, puisque ce sont des données qui viennent cette fois de deux cohortes, et contrairement à ce qu'on peut espérer, ce sont des cohortes qui sont rétrospectives, et puis il n'y a pas de comparaison indirecte qui soit faite ni présentée. Ce sont juste des comparaisons visuelles, disons, sur les données de ces cohortes pour nous donner des résultats pour qu'on en tire, j'imagine, des conclusions visuelles.

Ce que j'en vois, c'est qu'elles avaient des objectifs purement descriptifs, donc je pense qu'il faut s'en tenir là, d'autant que comme vous le voyez, en fonction des traitements qu'ont reçu

les malades dans la cohorte, le suivi, c'est-à-dire les estimations de ce qu'ils appellent la PFS de vraie vie, la rw-PFS, est toujours sur des sous-ensembles. C'est-à-dire que ce sont toujours uniquement les malades qui ont bénéficié d'un suivi, donc il y a un biais de sélection en plus qui me semble non négligeable dans ces estimations.

C'est pareil pour la deuxième étude, cette fois de la cohorte COMMOD0, où il y a en plus une espèce de schéma d'étude compliqué avec une recherche d'une période antérieure qui me semble assez source de confusions et de biais supplémentaires.

Voilà. Je ne voulais rien ajouter spécifiquement sur cette molécule.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Y a-t-il des questions ou commentaires ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je demanderais volontiers à Julien même si ce ne sont pas les mêmes malades et les mêmes mutations, comment il positionne le niveau de preuve qu'il a sur ORSERDU par rapport à ce qu'on a pu voir par exemple avec CAPITELLO ce matin.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- La grosse différence entre les deux, qui est énorme, c'est la tolérance. C'est que le capivasertib est beaucoup moins bien supporté que l'élaeestrant.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si tu parles d'efficacité, c'est moins bien.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Voilà, j'ai l'impression que c'est peut-être un peu moins bien que ce matin, mais c'est indirect. Par contre la philosophie de traitement rentre vraiment dans les recommandations, comme je vous ai dit ce matin, qui sont un peu datées, mais qui disaient « tant que les patientes n'ont pas une maladie menaçante, maintenez un traitement par hormonothérapie tant que possible ».

Je vous rappelle que ce sont des recommandations qui ont été faites à l'époque où il n'y avait que des hormonothérapies simples, donc rien de formidablement efficace, et le principe était de dire « voilà, on a certaines patientes chez qui cela suffit, qui du coup ont une bonne qualité de vie parce que le traitement n'est pas trop engageant en termes de charge toxique », et du coup, l'élaeestrant entre vraiment dans cette philosophie.

C'est-à-dire que si ça marche, quelque part, on a gagné, parce que les patientes auront une tolérance bonne, alors qu'avec le capivasertib, on n'est plus vraiment dans cette philosophie. On est dans un traitement qui va engager la qualité de vie des patientes, avec des effets secondaires au quotidien.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'accord, mais on ne peut pas dire que la quantité d'effet soit importante. Si ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Ah non, je n'ai pas dit cela.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si, parce que tu dis que tu es prêt à donner un SMR important.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour moi, quand la quantité d'effet n'est pas importante, pour une maladie grave...

M. le Dr PERON, membre de la CT.- C'est la quantité d'effet par rapport à un traitement qui a lui-même un SMR important. La quantité d'effet, pour moi, c'est l'ASMR. Le SMR, c'est le bénéfice/risque. Pour un médicament qui est bien supporté, sans effet secondaire majeur, j'avoue que je suis assez à l'aise avec cette proposition.

Mme MASIA, pour la HAS.- La doctrine précise aussi que le niveau de SMR peut être modulé en matière de pertinence de la démonstration au regard de l'étude et notamment du choix du comparateur, donc en effet, si le comparateur est infrathérapeutique, la question peut se poser de moduler le niveau de SMR.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Merci.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Encore une fois, les comparateurs plus efficaces sont moins bien supportés. C'est dans la philosophie de se dire « ok, il y a encore des indications pour le fulvestrant », et la vraie vie montre qu'il y en a beaucoup, donc si on accepte le fulvestrant, l'hormonothérapie seule comme une stratégie qui existe, et c'est le cas, du coup, par rapport à cette monohormonothérapie, cela fait au moins aussi bien et cela a l'avantage d'éviter les piqûres intramusculaires. Je ne suis pas en train de fantasmer sur une efficacité majeure, et encore une fois je propose une ASMR V. Par contre, il me semble que le SMR important est justifié.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Julien, tu disais aussi dans ton rapport que l'on pouvait même envisager un SMR insuffisant.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- En fait, le SMR insuffisant, c'est si jamais on imagine que du coup, cela devient le traitement pour toutes les patientes, c'est-à-dire en gros en première ligne l'inhibiteur de l'aromatase, le toremifène, et en deuxième ligne, l'élacestrant dès qu'on a la mutation ESR1. Là, je serais inquiet de la perte de chance, parce qu'il y a clairement des patientes qui ont des maladies agressives et chez qui il ne faut pas mettre une monohormonothérapie. C'est pour cela que j'évoquais le SMR insuffisant dans la conclusion, mais à partir du moment où on borde en disant « ce n'est pas recommandé en cas de maladie agressive, ce n'est pas recommandé en cas de maladie symptomatique menaçante, que ce soit sur la fonction ou sur la vie », donc en gros les indications actuelles du fulvestrant, à ce moment-là, c'est bon.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas. En lisant la doctrine, j'avais l'impression que c'était plutôt un SMR modéré et une ASMR IV qu'une ASMR V et un SMR important.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela me rappelle une discussion de tout à l'heure. Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Tu veux restreindre le libellé ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Non. Tu n'avais pas prévu de restreindre le libellé.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Non.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Comment vont être inscrites ces précautions d'usage ? Vont-elles être entendues par les cliniciens parce que c'est l'expertise des cliniciens ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je pense que tous les cliniciens qui ont l'habitude de soigner les cancers du sein métastatiques sont convaincus du fait que sur une maladie agressive, il ne faut pas mettre une monohormonothérapie. On ne trouvera pas un seul expert pour dire l'inverse, mais, parce que ce ne sont pas toujours de grands experts qui voient les malades, la façon dont je pense qu'il faut le faire, ce n'est pas en restreignant le libellé puisqu'à mon avis nous n'avons pas de raison de faire cela, mais en précisant quelque part dans la stratégie que vu le risque de progression d'emblée sous ce traitement, il n'est pas convenable pour des patients présentant une maladie agressive ou menaçante. C'est plutôt comme cela que je voyais les choses.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Écoutez, nous allons voter. Au Bureau nous étions effectivement un peu gênés par la faiblesse de l'efficacité de ce produit, donc nous avons tendance à restreindre un peu le SMR, voire pour certains à donner un SMR insuffisant dans le contexte de la première partie de ta conclusion. Cela reste très ouvert. Je pense que nous pouvons voter, nous avons entendu les arguments. Nous votons l'ISP, le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Vous avez voté à 18 voix pour une absence d'ISP. Concernant le SMR, il y a 12 voix pour un SMR modéré, 4 voix pour un SMR faible, 1 voix pour un SMR important et 1 voix pour un SMR insuffisant. Il y avait 18 voix pour une ASMR de niveau V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc une absence d'ISP, un SMR modéré et ASMR V. Y a-t-il d'autres points à aborder ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Mon. C'est juste pour vous dire que je ne pense pas l'adopter sur table.