



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 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. TRUQAP - Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à TRUQAP. C'est un accès précoce pré-AMM qui va nous être présenté par notre chef de projet avec comme experts Sylvie et Julien. Il y a aussi une contribution d'associations de patients.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez à présent examiner la spécialité TRUQAP, capivasertib, en accès précoce pré-AMM. Ce produit a eu une balance bénéfice/risque positive de l'ANSM ainsi qu'une opinion positive du CHMP dans l'indication suivante. TRUQAP est indiqué en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes, HER2 négatif et présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie. Chez les femmes préménopausées ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés à un agoniste de LHRH et pour les hommes, l'administration d'un agoniste de LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée.

Il est à noter que le périmètre revendiqué par le laboratoire est légèrement plus large, puisqu'au lieu de parler des récepteurs à l'œstrogène positifs, il indique dans son libellé qu'il s'agit des récepteurs hormonaux positifs, donc d'œstrogène comme de progestérone.

Il n'y a pas eu d'accès compassionnel octroyé pour ce produit.

Le traitement d'un cancer du sein RH+/HER2-, phénotype le plus fréquent, repose sur l'administration en première ligne d'une hormonothérapie (inhibiteur d'aromatase ou fulvestrant) associée à un inhibiteur de CDK 4/6. C'est aujourd'hui le traitement de référence en première ligne et, dans certains cas particuliers, notamment en cas de comorbidités ou chez les sujets âgés, une monohormonothérapie peut être recommandée. Chez les patients avec une défaillance viscérale imminente, une chimiothérapie sera plutôt recommandée.

En deuxième ligne, la séquence optimale est moins consensuelle. Les données sont moins robustes et dépendent notamment du traitement antérieur. Les patients qui auront une mutation BRCA recevront un inhibiteur de PARP. En cas de non-mutation BRCA, on dispose de l'association évérolimus-exémestane, d'une monohormonothérapie qui peut être possible ou d'une monochimiothérapie. Il est à noter que l'association fulvestrant + alpelisib a eu un avis insuffisant de la commission de transparence et ORSERDU a reçu un refus d'accès précoce pré-AMM.

Les anticorps monoclonaux peuvent être également administrés et sont recommandés pour des lignes plus avancées, en particulier TRODELVY qui est indiqué après deux chimiothérapies. Pour ce dossier, le laboratoire a fourni l'étude CAPITello-291, qui est une étude de phase 3, et l'étude FAKTION, de phase 1-2. Nous allons décrire ici uniquement l'étude de phase 3 puisque l'étude de phase 1-2 est de moins bon niveau de preuve avec notamment un risque alpha de 20 %.

Cette étude de phase 3 va comparer le capivasertib associé au fulvestrant versus le fulvestrant seul chez des patients ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique. Les

patients devaient avoir une progression après ou pendant une hormonothérapie avec ou sans inhibiteur de CDK 4/6. Ils devaient tous avoir au moins une progression à base d'inhibiteur d'aromatase, soit après la fin d'un traitement adjuvant dans un délai de 12 mois, soit après un traitement antérieur par inhibiteur d'aromatase. Ils devaient avoir au maximum deux hormonothérapies, et avoir au maximum reçu une chimiothérapie.

Au final, les patients inclus dans cette étude avaient pour environ 40 % les altérations de la population d'intérêt concernée par la population revendiquée. Les femmes étaient préménopausées ou périménopausées pour 20 %, et pour le reste, pour la majorité, ménopausées. Les métastases viscérales étaient retrouvées chez 70 % des patients. Les patientes avaient reçu un inhibiteur de CDK 4/6 pour 70 % et pour 30 % n'en avaient pas reçu. Concernant le nombre de lignes antérieures, elles étaient majoritairement en deuxième ligne pour 62 %, mais il y avait des patientes en troisième voire quatrième ligne. Il y a eu 20 % de patients qui avaient eu une chimiothérapie antérieure.

Au cut-off de l'analyse principale de la survie sans progression, cette étude a démontré une amélioration de la survie sans progression de 3-4 mois selon la population étudiée, totale ou seulement avec altération, qui était la population correspondant à l'indication sollicitée. Il n'y avait pas de démonstration de la survie globale et une analyse intermédiaire et analyse finale est prévue pour cette survie globale. La tolérance était marquée par un surcroît de toxicité avec l'ajout du fulvestrant ou capivasertib. Vous avez ici la représentation de Kaplan Meier de la survie sans progression. Les censures étaient essentiellement administratives et la survie sans progression était portée majoritairement par les événements de progression.

En analyse en sous-groupes, les résultats exploratoires étaient globalement cohérents avec l'analyse principale. On peut noter une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 1 selon la région et le statut ménopausique. Au final, l'étude a inclus une population hétérogène, en termes d'histoire de la maladie, d'antécédents de traitement et de nombre de lignes de traitement. En particulier les patients ont pu recevoir, pour 70 %, des inhibiteurs de CDK 4/6, mais un tiers n'en ont pas reçu.

Aujourd'hui, le traitement de première ligne est avec une association des inhibiteurs de CDK 4/6, puisqu'il y a un gain démontré en survie globale pour KISQALI et VERZENIOS, et ces produits étaient disponibles à la date de l'étude qui a démarré en 2020.

Ensuite, le comparateur unique est discutable. Il y a d'autres traitements disponibles (évérolimus-exémestane, la chimiothérapie) et la proportion de patients avec mutation BRCA ou HER2 faible n'était pas disponible. Le sous-groupe avec altérations a été défini après la randomisation par amendement en juin 2022 et après la fin des inclusions des patients en octobre 2021. Il y a donc un possible déséquilibre entre les groupes traités, avec des facteurs de confusion possibles.

La pertinence clinique de la taille d'effet est discutable, 3-4 mois, sans impact démontré sur la survie globale, il y a un surcroît de toxicité et une absence de conclusion formelle sur la qualité de vie. Pour ce dossier, nous avons sollicité Sylvie Chevreton et Julien Peron, et nous avons une contribution d'association de patients.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Nous allons commencer par l'association.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Il s'agit donc de l'association Patients en Réseau que nous avons déjà vue plusieurs fois, association non agréée qui revendique plus de 20 000 utilisateurs de son réseau social privé. Ils reviennent évidemment sur l'impact important pour les patients et pour la famille d'un diagnostic de cancer du sein métastatique, qu'il soit primaire ou avec récurrence.

Ensuite, ils reviennent sur le traitement de première ligne en citant le fulvestrant et les anti-CDK, palbociclib, abémaciclib et ribociclib, et un inhibiteur sélectif de mTOR, l'évérolimus. Ils rappellent que les inhibiteurs de CDK 4/6 sont administrés par voie orale une fois par jour. Ils citent les effets secondaires. Dans les arguments, ils disent que la résistance à l'hormonothérapie et aux inhibiteurs de CDK 4/6 peut intervenir rapidement, dans les six mois.

Pour le médicament considéré aujourd'hui, l'appréciation est positive parce que les patients souhaitent préserver au maximum leur qualité de vie avant d'avoir une ligne de chimiothérapie. C'est le plébiscite sur la forme orale. En même temps il est dit plus tard que le plan de prise de ce médicament est peu habituel avec deux comprimés de 200 milligrammes deux fois par jour pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement, ce qui peut donc engendrer des oublis, retards ou même des doubles prises. Je passe sur les effets secondaires.

En l'occurrence, ils disent aussi que les traitements actuels ne ciblent pas les voies de signalisation dont nous avons parlé. En conclusion, pour l'association, c'est une arme supplémentaire pour celles qui ont une résistance primaire ou secondaire au traitement endocrinien et qui va permettre de préserver leur qualité de vie quotidienne et professionnelle notamment grâce aux formes orales et pour retarder la chimiothérapie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Jean-Pierre. Julien ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Je ne vais pas revenir extensivement sur la maladie qu'on a déjà évaluée et discutée plusieurs fois, le cancer du sein métastatique RH positif. Il faut juste avoir en tête que les mutations PI3-kinase/AKT, les mutations inactivatrices de PTEN, représentent environ 40 % des patientes et que la présence d'une altération est associée à un pronostic un peu moins bon. Il a déjà été décrit assez rapidement la stratégie de traitement. Je vais revenir un tout petit peu dessus parce qu'il me semble que c'est intéressant dans le cadre de l'évaluation.

La première ligne de traitement de la maladie métastatique ou avancée est relativement consensuelle. En tout cas quoi qu'il arrive, ce qui est consensuel, c'est de faire une hormonothérapie. C'est a priori non discutable. En France, dans la grande majorité des cas, l'hormonothérapie sera associée à un anti-CDK 4/6, puisqu'ils ont bien démontré une très nette amélioration de la survie sans progression, une amélioration de la survie globale, en tout cas pour le ribociclib, et une tolérance relativement acceptable.

Là où c'est plus compliqué, c'est en deuxième ligne de traitement, puisqu'au final il y a le choix entre plein de choses. On évalue actuellement et on va continuer d'évaluer plusieurs dossiers dans cette situation où de nombreux industriels développent des stratégies pour essayer de combler l'interstice entre la première ligne d'hormonothérapie + CDK 4/6 et le début de la chimiothérapie.

Qu'est-ce qui est disponible ? Ce sont les inhibiteurs de PARP si on a une mutation BRCA. Il est assez consensuel de les placer ici, j'ai envie de dire, et si on n'a pas la mutation de BRCA, ce qui est la grande majorité des patientes, on a le choix.

On peut faire une hormonothérapie simple en monothérapie — en tout cas chez les patientes qui ont déjà eu des anti-CDK 4/6 — et c'est souvent le fulvestrant en monothérapie qui est utilisé. Cela a le gros avantage d'être bien supporté. Cela a l'inconvénient d'être assez peu efficace, avec un taux de réponse quasiment nul et un taux de survie sans progression faible, mais c'est vrai qu'il y a certaines patientes qui en bénéficient avec une durée de progression assez prolongée et, du fait de la relativement bonne tolérance du traitement, si jamais cela permet de contrôler la maladie, c'est bien.

Les alternatives sont l'association d'une hormonothérapie à l'évérolimus ou une chimiothérapie.

C'est un peu compliqué d'exprimer les choses simplement parce que les recommandations européennes de l'ESMO et les différentes recommandations nationales continuent de promouvoir l'utilisation d'au moins deux lignes d'hormonothérapie avant de passer à la chimiothérapie. C'est un argument qui est historique, qui a été développé initialement à l'époque où les chimiothérapies étaient exclusivement intraveineuses, ce qui n'est plus le cas actuellement avec la capécitabine, et à l'époque où les hormonothérapies étaient toutes indiquées en monothérapie et donc toutes bien tolérées.

Il me semble que cet argument est plus discutable maintenant que l'hormonothérapie est souvent associée à une thérapie ciblée de type évérolimus, ce qui fait un traitement qui n'est pas mieux supporté qu'une chimiothérapie orale de type capécitabine, voire plutôt moins bien. En plus, elle est discutable également du fait de l'arrivée de molécules disponibles à des stades plus avancés de la maladie, en tout cas après chimiothérapie, qui ont démontré des temps de contrôle de la maladie et des bénéfices en survie globale conséquents, donc retarder l'utilisation de ces traitements est au moins discutable.

Néanmoins, il faut reconnaître que les recommandations européennes continuent de recommander de façon claire l'utilisation de deux lignes au moins d'hormonothérapie. On peut même constater que de façon surprenante dans les recommandations européennes, la chimiothérapie a complètement disparu des radars en dehors de la situation de crise viscérale, ce qui est un peu déroutant.

Le capivasertib, on en a déjà présenté les principaux résultats. Il y avait un plan d'analyse, mais je pense que Sylvie reviendra dessus juste après donc je ne vais pas aller en détail. Il prévoyait une division du risque alpha entre la population globale et la population avec une altération moléculaire. Elle prévoyait une analyse de la survie sans progression puis de la survie globale. L'analyse de la survie globale ne peut être considérée que comme exploratoire, il y a très peu de risque alpha qui a été dépensé, et c'est en tout cas une analyse très précoce qui est actuellement disponible de la survie globale.

On peut dire qu'il y a un bénéfice en survie sans progression qui se retrouve à la fois dans la population avec altération moléculaire et, de façon peut-être un peu moins importante, dans la population en ITT. Il y a en gros un bénéfice de trois mois en termes de différence des

médianes de survie sans progression. C'est une différence qui est à peu près comparable à ce qu'on avait observé auparavant dans les dossiers alpelisib (lequel était restreint à la population avec mutation de PI3-kinase) et dans le dossier évérolimus, qui concernait l'indication globale puisque le bénéfice était indépendant de la présence ou de l'absence d'une mutation PI3-kinase ou autre.

Si on regarde la survie globale, c'est une analyse exploratoire qui a été demandée par la FDA, donc très précoce. Ce qu'on peut dire, c'est qu'il n'y a pas d'effet défavorable vis-à-vis de l'alpelisib, que s'il y a une différence numérique, elle est plutôt en faveur du bras expérimental, ce qui est toujours un peu rassurant, mais en tout cas ce n'est pas statistiquement significatif.

Quand on regarde le taux de réponse, on constate un meilleur taux de réponse avec le capivasertib, avec 29 % de taux de réponse versus 10 % avec le fulvestrant + placebo. On voit que le taux de réponse est très faible, comme je l'ai déjà évoqué, avec l'hormonothérapie seule. Il y a des analyses de qualité de vie qui ont été présentées, qui sont exploratoires.

Je vous rappelle que c'est un essai en aveugle, donc c'est exploratoire, mais avec, au moins, des données en aveugle. Le délai jusqu'à dégradation définitive de la qualité de vie semble meilleur dans le bras capivasertib, encore une fois de façon exploratoire, ce qui est également plutôt rassurant tout en étant faiblement conclusif puisqu'exploratoire.

Il ne semble pas y avoir de dégradation de la qualité de vie moyenne sous traitement entre les deux bras de traitement. Au niveau de la tolérance, clairement, l'ajout du capivasertib fait que c'est moins bien supporté que le fulvestrant en monothérapie. C'est attendu. Les principaux problèmes de tolérance sont des événements gastrointestinaux (vomissements, nausées, diarrhées), une hyperglycémie qu'on avait déjà observée avec l'alpelisib, et des éruptions cutanées déjà observées avec l'alpelisib également. Il n'y a pas eu de surmortalité toxique évidente.

Si on se permet des comparaisons indirectes ou des retours d'expérience, on a l'impression que cela semble quand même mieux supporté en tout cas que l'évérolimus et probablement que l'alpelisib même si c'est plus incertain.

En conclusion, le capivasertib est une molécule qui peut sembler a priori plus utile que l'alpelisib et l'évérolimus, car, si on fait des comparaisons numériques indirectes, cela semble pouvoir entraîner des durées de contrôle de la maladie un peu plus prolongées par rapport aux deux autres, et cela pourrait améliorer la survie, mais c'est très exploratoire par rapport au fulvestrant seul.

Néanmoins, il n'y a pas de démonstration de l'effet sur la survie globale. On peut espérer, mais en tout cas pour l'instant, il n'y a clairement pas de démonstration. L'ampleur du bénéfice en survie sans progression reste globalement comparable à ce qu'on avait déjà observé avec l'alpelisib et l'évérolimus. C'est un poil supérieur numériquement, mais cela reste globalement du même ordre d'échelle.

Un intérêt du dossier par rapport au dossier d'alpelisib et celui d'évérolimus est que dans ce dossier, une majorité des patientes — 70 % — avaient été prétraitées par anti-CDK 4/6, ce qui

correspond à la population actuellement vue en pratique courante, ce qui n'était évidemment pas le cas des dossiers précédents puisque c'était des développements antérieurs à l'arrivée des anti-CDK 4/6. Il est possible que le capivasertib soit mieux toléré que l'évérolimus, mais ce ne sont pas les analyses du dossier qui permettent d'arriver à cette conclusion puisque c'est une comparaison très indirecte.

On peut critiquer le choix du comparateur, puisque dans cette situation clinique, au final, l'utilisation de la capécitabine n'aurait pas été choquante en bras comparateur, en tout cas à mon sens. Néanmoins, le comparateur choisi, fulvestrant, n'est certainement pas celui qui est associé à la meilleure survie sans progression par rapport à toutes les molécules disponibles, mais je pense qu'on doit le considérer comme acceptable puisque c'est celui qui est clairement inscrit dans les recommandations européennes. C'est un comparateur acceptable, le moins performant en termes de survie sans progression, mais qui reste acceptable.

Si on regarde les critères de l'accès précoce, sur le caractère rare, grave ou invalidant, la réponse est « oui » sans discussion. La problématique première et évidente à mon sens, c'est la présence de traitements appropriés. À mon avis, il y en a. On peut retenir au moins les chimiothérapies et l'hormonothérapie + évérolimus.

Du coup, le caractère innovant devient également très discutable, notamment du fait que ce qui est démontré en termes de survie sans progression, cela reste un bénéfice d'ampleur modérée en survie sans progression, et il n'y a pas de bénéfice formellement démontré en survie globale ou en qualité de vie, le tout assorti d'une charge toxique non négligeable. Il est donc très discutable de considérer que c'est innovant. Dans ce contexte, on peut probablement différer l'initiation de ce traitement.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Julien. Sylvie ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais juste ajouter deux ou trois choses. La première, c'est que la population incluse, c'était les femmes qui avaient progressé après ou pendant l'hormonothérapie. Je ne sais pas si tu en as assez parlé, Julien, mais cela me gêne quand même de penser que si ces femmes progressent sous hormonothérapie, dans le bras contrôle elles se retrouvent encore avec l'hormonothérapie alors qu'elles ont progressé pendant.

Je voulais quand même revenir sur le choix de ce comparateur. Je voudrais quand même vous montrer les courbes de PFS parce qu'outre le fait qu'à la fin de l'étude, au bout de 24 mois, il y a moins de 10 % de femmes qui sont vivantes sans progression, donc je pense que ce n'est pas un traitement qui va améliorer énormément le pronostic de ces femmes en termes de progression, la deuxième chose, c'est que la différence entre les courbes est quand même essentiellement portée par les progressions précoces.

Vous voyez que, si je remonte les courbes bleues, elles vont se retrouver collées aux courbes jaunes. Ce saut correspond pour moi justement à ces femmes qui sont réfractaires à l'hormonothérapie et je me demande dans quelle mesure on ne pouvait pas l'anticiper par rapport à la population incluse. C'est ce que je voulais dire sur l'effet du traitement sur la progression, à la fois par rapport au fait qu'on a choisi une population qui avait progressé pendant l'hormonothérapie et le fait que la différence qu'on met en évidence, qui est faible

sur le critère de jugement, est liée aux non répondeurs à l'hormonothérapie dans le bras contrôle.

À droite, je vous ai mis le forest plot qui, de façon complètement étonnante, est présenté sur des pourcentages d'événements et pas sur les HR de progression. J'ai demandé le test d'interaction et il est effectivement significatif, mais je ne sais pas trop sur quelle méthode cela a été fait, sur quel modèle. Toujours est-il que la différence d'effet entre les deux populations avec ou sans ces altérations est significative. C'est-à-dire qu'effectivement, il y a une possible interaction quantitative de l'effet qui est plus prononcé dans le groupe de femmes incluses avec une altération ciblée.

Enfin, si je reviens sur les points méthodologiques dont je voulais vous parler, ce qui m'a quand même frappée, c'est encore une fois le nombre d'amendements au protocole qui ont été faits alors que les inclusions sont terminées. Je vous rappelle que les inclusions se sont terminées en octobre 2021 et toutes ces modifications de choix de population première, de contrôle du risque alpha où l'on change la méthode, c'est un amendement de février 2022, donc qui est quand même arrivé après la fin des inclusions, ce qui pose toujours une petite question sur l'indépendance de ce qui est présenté par rapport aux données.

Je me permets de vous signaler que jusqu'à présent, chaque fois qu'un amendement a conduit à une modification de population cible, cela s'est toujours fait avec des résultats en faveur de ce changement, ce qui m'interpelle un peu s'il y a une vraie indépendance de ce choix aux données, d'autant plus que ce qui est frappant ici sur le choix de la population cible tantôt totale tantôt avec une altération, celle qui est mise en premier, la hiérarchie diffère selon les critères de jugement. Pour la survie, c'est le sous-groupe avec altération. Pour la réponse, c'est la population globale, par exemple.

Je voulais juste insister sur l'effet faible qui est lié à une différence précoce dans une population où, potentiellement, les femmes étaient de façon possiblement attendue. Je voudrais l'avis de Julien là-dessus sur un état réfractaire à l'hormonothérapie.

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Ce sont des patientes réfractaires aux inhibiteurs de l'aromatase et qui sont du coup switchées vers du fulvestrant, donc théoriquement une autre hormonothérapie. En soi, on ne peut donc pas dire qu'elles sont attendues réfractaires au fulvestrant. Le seul truc, et c'est là où je te rejoins, c'est qu'on commence à avoir beaucoup d'essais qui nous sont produits où, justement, le bras comparateur choisi a été le fulvestrant. On comprend pourquoi, c'est plus facile de se comparer au fulvestrant qu'à autre chose dans cette situation vue la faiblesse de la survie sans progression et dans le contrôle de la maladie.

Je suis clairement convaincu que ce n'est pas le traitement qui apporte la meilleure survie sans progression, c'est évident. Après, je suis en délicatesse pour dire que c'est une erreur dans le sens où toutes les recommandations internationales le retiennent comme une alternative thérapeutique et tous les essais qui se positionnent dans cette situation choisissent le fulvestrant comme bras comparateur, et encore, c'est le meilleur choix, parce qu'on verra un peu plus tard un dossier où le comparateur est encore moins bon.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si on reprend la diapositive suivante, si tu regardes les courbes, que penses-tu du fait que la différence est liée à cette chute initiale ? Est-ce que

cela ne peut pas s'expliquer justement par des femmes qui sont réfractaires à l'hormonothérapie ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Si, la plupart des patientes qui sont réfractaires aux inhibiteurs d'aromatase, en réalité, ne répondent pas non plus au fulvestrant. Le taux de réponse est de 5 %. Quasiment 50 % des patientes progressent d'emblée. Je vais être parfaitement honnête. Dans ma pratique clinique personnelle, en dehors de situations de patientes avec de franches comorbidités ou de patientes très âgées, je n'utilise pas le fulvestrant en monothérapie comme un standard clinique. Je n'en pense pas réellement du bien, personnellement.

Après, il est recommandé partout, et quand on regarde les études de vraie vie, je vois qu'il est quand même assez utilisé en pratique courante. Je n'ai plus le chiffre exact en tête, mais j'avais été étonné, quand j'avais vu ces études de pratique clinique en France, du fait que le fulvestrant en monothérapie semblait quand même assez plébiscité, certainement du fait de sa très bonne tolérance et du fait que quelque part, les oncologues et leurs patientes doivent faire un pari en se disant « si jamais cela marche, ne serait-ce que pour contrôler 6, 8 ou 10 mois la maladie, ce seront toujours 10 mois de gagnés avec une molécule qui est très bien tolérée », et ça, c'est vrai. La principale problématique de tolérance du fulvestrant sont les piqûres elles-mêmes qui ont lieu une fois par mois en dehors du premier mois de traitement donc si jamais cela marche, on a gagné beaucoup au niveau de la tolérance, mais cela marche rarement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Clémence ?

Mme le Dr BASSE, membre de la CT.- J'ai juste un commentaire. On nous demande un accès précoce pré-AMM. Ce qui me dérange un peu c'est la classe pharmaceutique. Cela reste un inhibiteur de la voie PIK3/AKT/mTOR donc comme l'a dit Julien, je suis d'accord, j'ai du mal à dire que c'est un traitement complètement innovant, et il existe en effet des alternatives à ce stade de la maladie, avec par exemple l'évérolimus qui pourrait éventuellement être un comparateur de classe. En tout cas, j'ai du mal à valider l'accès précoce pré-AMM sur les éléments que nous avons.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup à nos experts. J'ai une remarque qui est aussi une question sur la pertinence d'utiliser des guidelines internationales comme élément de réflexion.

Dans les domaines que je connais, il y a parfois des conflits entre des groupes qui essaient de positionner des molécules par exemple dans des développements académiques concurrents sans se baser vraiment sur les preuves. Sinon, il y a souvent aussi un problème parce qu'on préjuge un effet classe qui arrange probablement aussi un peu les industriels, parce qu'il n'y a pas de positionnement d'une molécule à une autre sur le niveau de preuve. Je ne sais pas quelle est ta réflexion, Julien. Est-ce que parce que c'est implémenté dans des conférences internationales et des conférences de consensus, c'est correct ? Considères-tu vraiment que ce soit un argument parfaitement valable ?

M. le Dr PERON, membre de la CT.- Comme je l'ai discrètement fait remarquer, je suis personnellement un peu étonné du fait que la chimiothérapie ait disparu des radars des recommandations alors qu'elle est également plébiscitée en pratique courante et qu'il n'y a aucune raison légitime de la faire disparaître, mais il reste difficile de ne pas regarder ce que raconte ce qui est supposé être une conférence de consensus.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Je vous propose que nous votions sur l'accès précoce dans sa globalité au vu des échanges et que nous revenions sur chacun des items si c'est négatif.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Vous avez voté à l'unanimité contre l'autorisation d'accès précoce.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste pour préciser, l'indication sera celle de la balance bénéfice/risque de l'ANSM puisque l'indication du laboratoire est un peu plus large. C'était juste une précision.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison de le préciser. Absolument. Il faut que nous votions maintenant sur les quatre critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Pour le premier critère concernant la maladie grave ou invalidante, vous étiez 20 votants et il y a 20 voix pour. Concernant l'absence de traitement approprié, il y a 1 voix pour et 19 voix contre. Concernant le médicament présumé innovant, il y a 20 voix contre. Concernant la mise en œuvre du traitement qui ne peut être différée, il y a 20 voix contre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. C'est un refus d'accès précoce, à notre niveau en tout cas.