

Décision n°2024.0147/DC/SEM du 30 mai 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité **TRUQAP (capivasertib)**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 30 mai 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les 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 la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire **ASTRAZENECA** pour la spécialité **TRUQAP (capivasertib)**, reçue le 7 février 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 16 février 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 16 février 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 19 février 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 3 et 26 avril 2024 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 10 et 30 avril 2024 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 28 février 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 7 mai 2024 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 mai 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament **TRUQAP (capivasertib)**, dans l'indication « 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 hormonaux (RH), HER2 négatif, 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 (voir rubrique 5.1).

- Chez les femmes en pré/péréménopause, le traitement par TRUQAP plus fulvestrant doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).
- Pour les hommes, il doit être envisagé d'administrer un agoniste de la LHRH selon les normes de pratique clinique en vigueur. ».

Le laboratoire **ASTRAZENECA** a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication « 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 oestrogènes (RE), HER2 négatif, 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 (voir rubrique 5.1).

- Chez les femmes pré ou péréménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

- Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée »

étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication retenue par l'ANSM constitue une maladie grave et invalidante dès lors qu'il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie, impacts corroborés par les associations de patients.

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où d'autres alternatives thérapeutiques sont disponibles et prises en charge au même stade de la stratégie thérapeutique telles que l'association évérolimus + exémostane, la chimiothérapie et le trastuzumab déruxtécane. 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 de TRUQAP (capivasertib).
- 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 dans la mesure où la population de l'étude était hétérogène (traitement antérieur par un inhibiteur de l'aromatase avec ou sans inhibiteur de CDK4/6) et le choix du comparateur (fulvestrant seul) discutable au regard des alternatives existantes. Une supériorité statistique a été démontrée en matière de survie sans progression par rapport au fulvestrant seul mais avec un gain jugé cliniquement modeste (différence absolue des médianes de survie sans progression de 3-4 mois) et aucun bénéfice clinique n'a été démontré sur la survie globale, dans un contexte de cancer avancé (données immatures). L'ajout de TRUQAP (capivasertib) au fulvestrant est marqué par un surcroît de toxicité des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (42,8% vs. 15,7%), des EI graves (16,1% vs. 8,0%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (13,0% vs. 2,3%) et des décès liés à un EI (1% vs. 0,3%), ainsi que des EI d'intérêts particuliers comme l'hyperglycémie (16,9% vs. 4,0%), les diarrhées (72,4% vs. 20,3%) et les éruptions cutanées (38% vs. 7,1%) parmi les plus fréquents. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de la qualité de vie (critère de jugement exploratoire). Aussi, TRUQAP (capivasertib), en association au fulvestrant n'a pas été considéré comme susceptible d'apporter un changement substantiel que ce soit en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel). Par conséquent, TRUQAP (capivasertib) ne comble pas le besoin médical partiellement couvert.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points. Il souligne que le plan de développement, malgré la réalisation d'une étude de phase III randomisée, n'est pas adapté en ce qu'il ne permet pas d'étayer la présomption d'un bénéfice substantiel pour les patients dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante (cf. points précédents).

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « 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 oestrogènes (RE), HER2 négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

- Chez les femmes pré ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).
- Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut être que rejetée.

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 30 mai 2024.

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

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

capivasertib

TRUQAP 160 mg et 200 mg,

Comprimés pelliculés

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 15 mai 2024

- Cancer du sein
- Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce 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 oestrogènes (RE), HER2 négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie (voir rubrique 5.1¹).

Chez les femmes pré ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée. »

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

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dans l'indication considérée. 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 ans. Il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie, impacts corroborés par les associations de patients.

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où d'autres alternatives thérapeutiques sont disponibles, accessibles et prises en charge par la solidarité nationale telles que l'association évérolimus + exemestane, la chimiothérapie, les inhibiteurs de PARP, et le trastuzumab dérux-técan.

Ces alternatives disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas une perte de chance pour les patients au regard de l'apport prévisible de TRUQAP (capivasertib).

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

TRUQAP (capivasertib) 160 mg et 200 mg comprimés pelliculés, en association au fulvestrant dans l'indication considérée, n'est pas présumé innovant dans la mesure où :

- la population de l'étude était hétérogène (traitement antérieur par un inhibiteur de l'aromatase avec ou sans inhibiteur de CDK4/6) et le choix du comparateur (fulvestrant seul) discutable au regard des alternatives existantes ;
- une supériorité statistique a été démontrée en termes de survie sans progression par rapport au fulvestrant seul mais avec un gain jugé cliniquement modeste (différence absolue des médianes de survie sans progression de 3-4 mois) ;
- aucun bénéfice clinique n'a été démontré sur la survie globale, dans un contexte de cancer avancé (données immatures) ;
- l'ajout de TRUQAP (capivasertib) au fulvestrant est marqué par un surcroît de toxicité des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (42,8% vs. 15,7%), des EI graves (16,1% vs. 8,0%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (13,0% vs. 2,3%) et des décès liés à un EI (1% vs. 0,3%), ainsi que des EI d'intérêts particuliers comme notamment l'hyperglycémie (16,9% vs. 4,0%), la diarrhée (72,4% vs. 20,3%) et les éruptions cutanées (38% vs. 7,1%).
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée de la qualité de vie (critère de jugement exploratoire).

¹ Rubrique 5.1 du RCP

- Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible pour évaluer son apport par rapport aux autres alternatives disponibles dans la stratégie actuelle.

Par conséquent, TRUQAP (capivasertib), en association au fulvestrant n'a pas été considéré comme susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge actuelle que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel). Malgré la réalisation d'une étude de phase 3 randomisée, celle-ci n'étaye pas la présomption d'un bénéfice substantiel pour les patients dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante (cf. points précédents). Par conséquent, TRUQAP (capivasertib) n'est pas susceptible de combler le besoin médical partiellement couvert.

Sommaire

1. Environnement médical	7
1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
1.2 Prise en charge actuelle	7
1.3 Couverture du besoin médical	13
2. Synthèse des données	13
2.1 Données disponibles	13
2.2 Synthèse des données d'efficacité	14
2.2.1 Etude CAPItello-291	14
2.3 Profil de tolérance	19
2.3.1 Données de l'étude clinique CAPItello-291	19
2.3.2 Les données du PGR	21
2.4 Programme d'études	21
3. Discussion	21
4. Conclusions de la Commission de la Transparence :	22
4.1 Maladie grave, rare ou invalidante	22
4.2 Absence de traitement approprié	23
4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	23
4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	23
4.5 Recommandations	23
5. Annexes	24

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « 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 hormonaux (RH), HER2 négatif, 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 (voir rubrique 5.1 du RCP^{Erreur ! Signet non défini.}). » – Chez les femmes en pré/périménopause, le traitement par TRUQAP plus fulvestrant doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). – Pour les hommes, envisagez d'administrer un agoniste de la LHRH selon les normes de pratique clinique en vigueur. » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication suivante (date : 07/05/2024) : « 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 oestrogènes (RE), HER2 négatif, 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 (voir rubrique 5.1¹). » Chez les femmes pré ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considéré ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	capivasertib (L01EX27) – TRUQAP 160 milligrammes, comprimés pelliculés (CIP : code non disponible à ce jour) – TRUQAP 200 milligrammes, comprimés pelliculés (CIP : code non disponible à ce jour)
Laboratoire	AstraZeneca (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	TRUQAP ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament soumis à prescription hospitalière. – Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

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]

Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée de TRUQAP est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle (dose journalière totale de 800 mg), pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement. [...] » TRUQAP doit être co-administré avec le fulvestrant. La dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg administrée les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Voir le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du fulvestrant pour plus d'informations. [...] Le traitement par capivasertib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. »
Classe pharmacothérapeutique	Le capivasertib est un inhibiteur puissant et sélectif de l'activité kinase des 3 isoformes de la sérine/thréonine kinase AKT (AKT1, AKT2 et AKT3).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : NR – Pour les Etats-Unis : la Food & Drug Administration (FDA) a approuvé le 16 novembre 2023², TRUQAP (capivasertib) : « en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH+/HER2-, localement avancé ou métastatique, et présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN (détectable par un test approuvé par la FDA), à la suite d'une progression après au moins un traitement à base d'hormonothérapie en cas de métastases ou de récurrence au cours ou dans les 12 mois suivant la fin d'une thérapie adjuvante. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 15 mai 2024. • Date d'adoption : 15 mai 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite de l'Association Patients en Réseau – PeR) – Expertise externe : Non

²FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-capivasertib-fulvestrant-breast-cancer>

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer du sein est une tumeur maligne des cellules des canaux galactophoriques et des lobules de la glande mammaire. Dans la majorité des cas (95%), la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales (adénocarcinome). Le cancer du sein se distingue en gravité et en prise en charge suivant la présence ou non des récepteurs hormonaux et récepteurs HER-2.

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 un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patientes³.

Épidémiologie

En France, il s'agit du cancer le plus fréquent chez les femmes avec 61 214 cas estimés en 2023⁴. 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'homme⁵. 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 parmi les cancers du sein et représenteraient environ 60 à 70% des cas⁶. 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 ans⁷. Le taux de survie globale des cancers du sein métastatiques ou localement avancés à 5 ans est de l'ordre de 38%⁸.

1.2 Prise en charge actuelle

Au stade avancé (localement avancé ou métastatique), la prise en charge doit avoir pour objectif de prolonger la survie globale avec un maintien ou une amélioration de la qualité de vie.

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.

³ 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.

⁴ 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>

⁵ 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.

⁶ 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

⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de PIQRAY (alpelisib) en date du 20/01/2021

⁸ 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).

Selon les recommandations internationales^{9,10,11} et nationales^{12,13,14}, la prise en charge du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique est décrite ci-dessous.

La 1^{ère} ligne de traitement repose 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), avec une démonstration d'un gain en survie globale pour l'abémaciclib et le ribociclib.

L'hormonothérapie seule peut être recommandée chez certains patients, notamment les patients avec des comorbidités. En cas de défaillance multiviscérale imminente, la chimiothérapie (en mono ou polychimiothérapies) est recommandée en première intention. Chez les patientes pré-ménopausées, le traitement par hormonothérapie au stade métastatique doit s'accompagner d'une suppression ovarienne (chirurgicale ou par agoniste de la LH-RH).

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 la 1^{ère} ligne d'hormonothérapie, la séquence optimale de traitement n'est actuellement pas consensuelle, du fait de l'absence de données suffisamment robustes :

- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) avec mutation BRCA1/2, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) sont recommandés en première intention (olaparib ou talazoparib).
- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) sans mutation BRCA1/2, une deuxième ligne d'hormonothérapie est recommandée : le fulvestrant seul, l'évérolimus en association à l'exémestane ou au fulvestrant, ou une hormonothérapie associée ou non à un inhibiteur de CDK 4/6 (si les patients n'ont pas reçu d'inhibiteur de CDK 4/6 en 1^{ère} ligne).
- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) avec mutation PI3K, l'association fulvestrant et alpelisib est recommandé.
- Les chimiothérapies (capecitabine, paclitaxel, doxorubicine ou éribuline) sont également des alternatives thérapeutiques à considérer en cas d'échec à une 1^{ère} ligne de traitement par hormonothérapie associée aux inhibiteurs CDK 4/6, notamment en cas de rechute précoce.

A noter que bien que recommandée par les dernières recommandations de l'ESMO (2021), l'association évérolimus/fulvestrant n'a pas d'AMM à ce jour dans cette indication en France et n'a donc pas fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence.

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.

⁹ 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).

¹⁰ NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 4.2023. (2023).

¹¹ 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>

¹² Bachelot T et al. Référentiels du cancer du sein du Réseau régional de cancérologie ONCO-AURA. (2021).

¹³ Réseau régional de cancérologie du Grand Est. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein. (2019).

¹⁴ Cottu, P., Delaloge, S. & Gligorov, J. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement. (2021).

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation

Les alternatives thérapeutiques de TRUQAP (capiservatib) sont les traitements recommandés chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/ HER2-, **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.

➔ Traitements médicamenteux

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-oestrogènes				
NOLVADEX (tamoxifène) AstraZeneca et gé- nériques	Traitement du carcinome mammaire [...] des formes évoluées avec progression lo- cale et/ou métastatique [...].	19/09/2018 (Inscription)	Important	Sans objet
FASLODEX (fulvestrant) AstraZeneca et ses génériques	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métas- tasé, chez la femme méno- pausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traite- ment adjuvant par un anti-es- trogène ou de progression de la maladie sous traitement par antiestrogène	11/10/2017 (RI)	Important	Sans objet
		13/10/2004 (ins- cription)	Important	ASMR IV dans la stratégie thé- rapeutique
Inhibiteurs de l'aromatase				
AROMASINE (exémestane) Pfizer et génériques	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturel- lement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes	11/10/2017 (RI) 10/05/2000	important	NA ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX, ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE, (avis du 10/05/2000)
ARIMIDEX (anastrozole) ASTRA ZENECA et ses génériques	Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormo- naux positifs chez la femme ménopausée [...]	5/01/2005 (inscription) 02/12/2015 (RI)	Important	SMR III par rapport au tamoxi- fène NA

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
FEMARA (létrozole) NOVARTIS et ses génériques	Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes	05/01/2005 (inscription) 02/12/2015 (RI)	Important	ASMR III par rapport au tamoxifène
Inhibiteur mTOR				
AFINITOR (évérolimus) Novartis en association à l'exémestane	Traitement du cancer du sein avancé avec RH+/HER2-, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase	10/07/2019 (Rééval.)	Modéré	ASMR V en association à l'exémestane par rapport aux comparateurs étudiés (exémestane ou capécitabine)
Inhibiteurs de CDK4/6				
IBRANCE (palbociclib) Pfizer en association à un inhibiteur de l'aromatase	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- : - en association à un inhibiteur de l'aromatase ou - en association au fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	18/10/2023 (Rééval.) 20/03/2019 (Rééval.) 03/05/2017 (Inscription)	Femmes ménopausées sans atteinte viscérale: Important -en association au létrozole pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents -en association au fulvestrant Insuffisant dans les autres cas	Femmes ménopausées sans atteinte viscérale : En association au létrozole : ASMR IV par rapport au létrozole seul en 1 ^{ère} ligne métastatique. En association au fulvestrant : ASMR V chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces) antérieurement par hormonothérapie et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
VERZENIOS (abémaciclib) Lilly	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	03/02/2021 (Rééval.)	Important En association au fulvestrant, chez les femmes ménopausées sans atteintes viscérales symptomatique menaçant le pronostic vital -en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante -en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie.	ASMR IV en association au fulvestrant / au fulvestrant seul
KISQALI (ribociclib) Novartis	Traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie	02/12/2020 (rééval.)	Important En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie	ASMR IV en association au fulvestrant / au fulvestrant seul

Anticorps conjugué

ENHERTU (trastuzumab dé-ruxtécán) Daiichi Sankyo	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	24/05/2023 (extension d'indication)	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie
--	---	--	-----------	--

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteurs de PARP				
LYNPARZA (olaparib) ASTRAZENECA	traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients devaient avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP).	11/12/2019 (EI)	Important	ASMR V par rapport à une-monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine ou éribuline)
TALZENNA (talazoparib) PFIZER	Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs devaient également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie.	11/12/2019 (EI)	Important	ASMR V par rapport à une-monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine ou éribuline)
ORSERDU (élacestrant) PHARMA BLUE	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)	En cours d'évaluation par la Commission de la Transparence		

Les chimiothérapies (notamment capécitabine, paclitaxel, doxorubicine ou éribuline¹⁵) sont également des alternatives thérapeutiques disponibles, ayant une AMM dans le périmètre de l'indication considérée, et sont à considérer en cas de présentation agressive de la maladie.

L'anticorps conjugué ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) qui a obtenu une AMM le 18/01/2021 n'était pas disponible à la date de réalisation de l'étude de TRUQAP (capivasertib) (date de début d'inclusion : 16/04/2020) compte tenu d'un développement concomitant (ce produit est un CCP mis il n'est pas attendu de comparaison avec TRUQAP (capivasertib)).

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la spécialité HALAVEN (éribuline) du 23/09/2015.

ORSERDU (élacestrant) a reçu un avis défavorable¹⁶ à l'autorisation d'accès précoce préAMM dans l'indication suivante : « 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) ». Ce produit dispose désormais d'une AMM et est en cours d'évaluation par la Commission de la Transparence.

➔ Le traitement suivant n'est pas considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

PIQRAY (alpelisib) car bien que disposant, d'une AMM dans « Traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, **présentant une mutation PIK3CA**, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie », cette spécialité a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (20/01/2021)¹⁷.

➔ Traitements non médicamenteux

Sans objet

1.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc 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.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation de TRUQAP (capivasertib) repose sur une étude de phase III (CAPItello-291), qui est multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles. Elle a comparé l'efficacité et la tolérance du capivasertib associé au fulvestrant par rapport au placebo associé au fulvestrant chez des patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique, après une récurrence ou une progression pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase avec ou sans inhibiteur de CDK4/6.

A noter qu'une étude en soutien de l'AMM, de phase Ib/II (FAKTION) en double aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, a été fournie par le laboratoire dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique. Compte tenu de son moindre niveau de preuve, cette étude ne sera pas décrite.

¹⁶ 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 (élacestrant)

¹⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'autorisation d'accès précoce de PIQRAY (alpelisib) en date du 20/01/2021

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude CAPitello-291

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer, la supériorité du capivasertib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant en termes de survie sans progression chez des patients ayant un cancer du sein localement avancé (inopérable) ou métastatique, RH+/HER2-, après récurrence ou progression pendant ou après un traitement par inhibiteur de l'aromatase, avec ou sans inhibiteur de CDK4/6.

L'étude a débuté le 16 avril 2020 (1^{er} patient inclus) et les données disponibles sont celles de l'analyse principale de la survie sans progression (SSP) au cut-off du 15 août 2022. L'étude est toujours en cours et d'autres analyses sont attendues avec l'analyse intermédiaire et finale de la survie globale (SG).

Principaux critères d'inclusion

- femmes adultes **pré/péri ménopausées** (si pouvant être traitées par un agoniste de la LHRH) **ou ménopausées** et hommes adultes ≥18 ans ;
- cancer du sein confirmé histologiquement **RH+/HER2-** ;
- **cancer métastatique ou localement avancé avec une preuve radiologique ou objective de récurrence ou progression** (le cancer doit avoir progressé pendant ou après le traitement le plus récent). La maladie localement avancée ne doit pas avoir pu faire l'objet d'une résection à visée curative (les patients qui ont été jugés éligibles à des techniques chirurgicales ou ablatives à la suite d'une réduction potentielle de la stadification avec le traitement de l'étude n'étaient pas éligibles) ;
- **les patients devaient avoir reçu un traitement à base d'inhibiteur de l'aromatase** (en monothérapie ou en association) et présenter les caractéristiques suivantes :
 - récurrence ou progression du cancer du sein pendant le traitement ou dans les 12 mois suivant la fin du traitement (néo)adjuvant avec un inhibiteur de l'aromatase,ou
 - progression pendant un traitement antérieur par inhibiteur de l'aromatase administré comme traitement du cancer localement avancé ou métastatique (sans que ce soit nécessairement le traitement le plus récent) ;
- maladie mesurable selon les critères (RECIST v1.1) et/ou au moins une lésion osseuse lytique ou mixte (lytique et sclérotique) ;
- échantillon de tumeur d'un cancer primaire ou récidivant pour un test central ;
- échelle de statut de performance (ECOG) à 0 ou 1.

Principaux critères d'exclusion

- les patients **ne pouvaient pas avoir reçu plus de 2 lignes de traitement par hormonothérapie** pour une maladie localement avancée ou métastatique ;
- les patients **ne pouvaient pas avoir reçu plus de 1 ligne de chimiothérapie** pour une maladie localement avancée ou métastatique.

Traitements reçus

Un total de 708 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe capivasertib/fulvestrant (n = 355)**
- **Groupe placebo/fulvestrant (n = 353)**

Les patients ont reçu un traitement jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Population de l'étude

Parmi les 708 patients de l'étude atteints d'un cancer du sein RH-positif HER2-négatif deux populations étaient définies dans cette étude CAPItello-291 :

- **la population ITT** : correspondant à la population totale de l'étude
- **la population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN** : 289/708 (40,8%) patients avaient des tumeurs avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN, correspondant à la population sollicitée pour la présente demande d'accès précoce.

Les principales caractéristiques des patients de l'étude ont été :

L'âge médian des 708 patients était de 58 ans (min-max : 26-90 dont environ 25% avaient plus de 65 ans). Les femmes représentaient 99% des patients inclus dont 57,5% étaient caucasiennes et 26,7% étaient asiatiques. L'indice de performance ECOG était de 0 chez 65,7% des patients et de 1 chez 34,2% des patients.

Concernant les caractéristiques de la maladie :

Les patients étaient majoritairement des femmes ménopausées (77,3%), le cancer était pour la majorité au stade métastatique (98,2%), avec un statut RE+/RP+ (70,8%) et une hormonorésistance secondaire (63%). Dans la population totale de l'étude 40,8% (289/708) des patients avaient une (des) altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN et 15% (106/708) avaient un statut mutationnel indétectable.

Concernant les antécédents de traitements :

Tous les patients avaient reçu une hormonothérapie (100 % un traitement à base d'IA et 44,1 % du tamoxifène). Un traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 a été rapporté chez 70,1 % des patients. Une chimiothérapie pour une maladie localement avancée (inopérable) ou métastatique a été rapportée chez 18,2 % des patients. Le nombre de lignes antérieures (incluant les hormonothérapies et chimiothérapies) a été : d'aucune ligne antérieure (12,6%), d'une ligne antérieure (62,6%) de deux lignes antérieures (21,2%) et de trois lignes antérieures (4,5%).

Tableau 1 : Antécédents de traitement par classe thérapeutique (population ITT et population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN)

	Population ITT		Population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN	
	fulvestrant + capivasertib (n = 355)	fulvestrant + placebo (n = 353)	fulvestrant capivasertib (n = 155)	+ fulvestrant + placebo (n = 134)
Immunothérapie	3 (0,8%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0
Hormonothérapie	355 (100%)	353 (100%)	155 (100%)	134 (100%)
Inhibiteur de l'aromatase	355 (100%)	353 (100%)	155 (100%)	134 (100%)
Tamoxifène	157 (44,2%)	155 (43,9%)	69 (44,5%)	57 (42,5%)
Chimiothérapie cytotoxique	210 (59,2%)	212 (60,1%)	92 (59,4%)	84 (62,7%)
Thérapie ciblée	247 (69,6%)	249 (70,5%)	113 (72,9%)	93 (69,4%)
Inhibiteur CDK4/6	247 (69,6%)	249 (70,5%)	113 (72,9%)	93 (69,4%)
Thérapie anti-angiogénique	11 (3,1%)	9 (2,5%)	3 (1,9%)	3 (2,2%)
Inhibiteur de PARP	5 (1,4%)	0	1 (0,6%)	0
Biothérapie	5 (1,4%)	8 (2,3%)	2 (1,3%)	5 (3,7%)
Thérapie expérimentale	0	2 (0,6%)	0	0

Autre	25 (7,0%)	33 (9,3%)	11 (7,1%)	10 (7,5%)
-------	-----------	-----------	-----------	-----------

Tableau 2 : Description des traitements antérieurs (population ITT et population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN)

	Population ITT			Population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN		
	fulvestrant + capivasertib (n = 355)	fulvestrant + placebo (n=353)	Total (n=708)	fulvestrant + capivasertib (n= 155)	fulvestrant + placebo (n= 134)	Total (n =289)
Inhibiteur CDK 4/6						
Traitement (néo)adjuvant uniquement	2 (0,6%)	5 (1,4%)	7 (1,0%)	0	2 (1,5%)	2 (0,7%)
Traitement pour tumeur localement avancée (inopérable) / métastatique	245 (69,0%)	244 (69,1%)	489 (69,1%)	113 (72,9%)	91 (67,9%)	204 (70,6%)
Autre	3 (2,8%)	1 (1,0%)	4 (1,9%)	1 (2,4%)	0	1 (1,2%)
Chimiothérapie						
Traitement (néo)adjuvant uniquement	145 (40,8%)	148 (41,9%)	293 (41,4%)	62 (40,0%)	61 (45,5%)	123 (42,6%)
Traitement pour forme localement avancée (inopérable) / métastatique	65 (18,3%)	64 (18,1%)	129 (18,2%)	30 (19,4%)	23 (17,2%)	53 (18,3%)
Chimiothérapie (néo)adjuvant						
Oui	180 (50,7%)	170 (48,2%)	350 (49,4%)	79 (51,0%)	67 (50,0%)	146 (50,5%)
Non	175 (49,3%)	183 (51,8%)	358 (50,6%)	76 (49,0%)	67 (50,0%)	143 (49,5%)
Lignes de traitement antérieures à base d'hormonothérapie pour les formes localement avancée (inopérable) ou métastatique						
0	39 (11,0%)	54 (15,3%)	93 (13,1%)	13 (8,4%)	20 (14,9%)	33 (11,4%)
1	287 (80,8%)	252 (71,4%)	539 (76,1%)	131 (84,5%)	96 (71,6%)	227 (78,5%)
2	29 (8,2%)	47 (13,3%)	76 (10,7%)	11 (7,1%)	18 (13,4%)	29 (10,0%)
Lignes de traitement antérieures par hormonothérapie pour les formes localement avancée (inopérable) ou métastatique – comprenant un inhibiteur de l'aromatase						
0	42 (11,8%)	56 (15,9%)	98 (13,8%)	15 (9,7%)	21 (15,7%)	36 (12,5%)
1	301 (84,8%)	275 (77,9%)	576 (81,4%)	136 (87,7%)	103 (76,9%)	239 (82,7%)
2	12 (3,4%)	22 (6,2%)	34 (4,8%)	4 (2,6%)	10 (7,5%)	14 (4,8%)
Lignes de traitement antérieures pour les formes localement avancée (inopérable) ou métastatique (incluant les hormonothérapies et chimiothérapies) ^a						
0	37 (10,4%)	52 (14,7%)	89 (12,6%)	12 (7,7%)	20 (14,9%)	32 (11,1%)

1	235 (66,2%)	208 (58,9%)	443 (62,6%)	107 (69,0%)	79 (59,0%)	186 (64,4%)
2	73 (20,6%)	77 (21,8%)	150 (21,2%)	31 (20,0%)	29 (21,6%)	60 (20,8%)
3	10 (2,8%)	16 (4,5%)	26 (3,7%)	5 (3,2)	6 (4,5%)	11 (3,8%)

^a Le traitement hormonal adjuvant a été comptabilisé comme une ligne distincte

Critères de jugement

→ **Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur** définie comme le délai entre la randomisation et la progression, telle qu'évaluée par l'investigateur selon les critères RECIST v1.1, ou le décès, quelle qu'en soit la cause, évaluée :

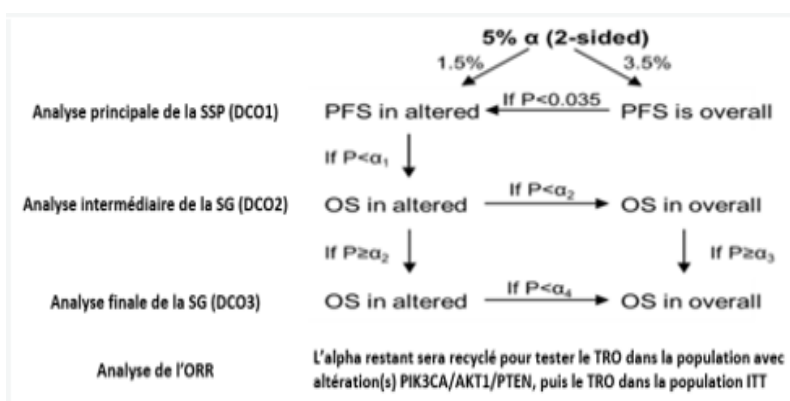
- **dans la population totale (population ITT)**
- **dans la population de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN (population sollicitée) :**

→ **Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :**

1. **Survie globale (SG)**, définie comme le délai entre la randomisation et le décès (toutes causes confondues), dans la population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN puis dans la population ITT ;
2. **Taux de réponse objective (TRO)**, défini comme le taux de patients avec au moins une réponse complète ou une réponse partielle selon les critères RECIST v1.1, dans la population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN puis dans la population ITT ;

Ces critères ont été testés avec une méthode prédéfinie de gestion de la multiplicité du risque alpha (α bilatéral de 0,05) appliquée à une analyse séquentielle hiérarchique et réallocation du risque alpha (figure ci-dessous).

Figure 1 : séquence hiérarchique de l'étude CAPItello-291



Résultats sur le critère de jugement principal

Au cut-off du 15 août 2022 (analyse principale de la SSP), avec un suivi médian de 14,9 mois dans le groupe capivasertib + fulvestrant et de 14,3 mois dans le groupe placebo + fulvestrant les résultats ont été les suivants :

→ **La survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur**

- **dans la population totale (population ITT) :**

A cette date d'analyse, un total de 258 (72,7%) événements ont été observés dont 249 progressions et 9 décès dans le groupe capivasertib + fulvestrant et 293 (83%) événements dont 281 progressions et 12 décès dans le groupe placebo + fulvestrant.

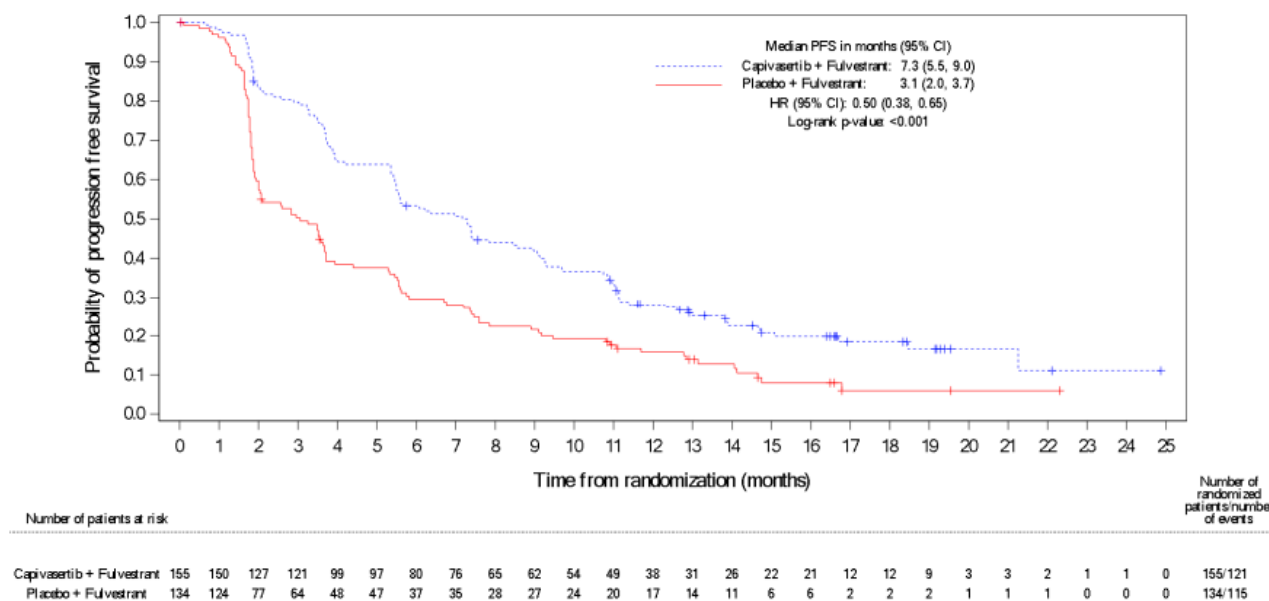
La supériorité du traitement par capivasertib + fulvestrant en SSP a été démontrée dans la population ITT par rapport au placebo + fulvestrant (HR= 0,60, IC_{95%} [0,51 ; 0,71] ; p<0,001). La médiane de SSP, évaluée par l'investigateur, a été de 7,2 mois dans le groupe capivasertib + fulvestrant et de 3,6 mois dans le groupe placebo + fulvestrant, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de +3,6 mois.

– **dans la population de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN (population sollicitée) :**

A cette date d'analyse, un total de 121 événements ont été observés (78,1%) dont 115 progressions et 6 décès dans le groupe capivasertib + fulvestrant et 115 événements (85,8%) dont 108 progressions et 7 décès dans le groupe placebo + fulvestrant.

La supériorité du traitement par capivasertib + fulvestrant a été démontrée par rapport au placebo + fulvestrant (HR= 0,50, IC_{95%} [0,38 ; 0,65] ; p<0,001). La médiane de SSP, évaluée par l'investigateur, a été de 7,3 mois dans le groupe capivasertib + fulvestrant et de 3,1 mois dans le groupe placebo + fulvestrant, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de +4,2 mois.

Figure 2 : représentation de Kaplan Meier de la SSP dans la population avec altérations de l'étude CAPitello-291



A titre informatif (compte tenu du caractère exploratoire de ces résultats), les résultats étaient cohérents dans les analyses en sous-groupes. Les bornes supérieures de l'intervalle de confiance du HR selon le statut sur la ménopause et selon la région étaient néanmoins supérieures à 1.

Dans la population de patients sans altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, le HR était de 0,79 [IC_{95%} : 0,61 – 1,02].

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

A cette date d'analyse (15/08/2022), dans la mesure où :

- l'analyse intermédiaire de la survie globale (SG), en tant que critère de jugement secondaire hiérarchisé, aura lieu lors du prochain gel de base, lorsqu'environ 394 événements de SG auront été observés dans la population ITT avec une maturité similaire dans la population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN (maturité de 56%) et que l'analyse finale de la SG aura lieu avec une maturité d'environ 70% (492 événements auront été observés) dans la population ITT.
- le taux de réponse objective (TRO) est un critère secondaire hiérarchisé testé après la survie globale dans la séquence hiérarchique.

Les résultats sur la survie globale (SG) et sur le taux de réponse objective (TRO) sont considérés comme exploratoires à ce stade de l'étude, et ne seront par conséquent pas présentés dans le présent avis.

Qualité de vie

L'analyse de la qualité de vie a été évaluée dans l'étude CAPItello-291 en tant que critères de jugements secondaires (le délai de détérioration de l'état de santé globale (ECOG), et la variation du score sur les questionnaires EORTC QLQ-C30, EORTC CLC-BR23), dans la population ITT et dans la population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN.

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

2.3 Profil de tolérance

2.3.1 Données de l'étude clinique CAPItello-291

Dans l'étude CAPItello-291, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe capivasertib + fulvestrant que dans le groupe placebo + fulvestrant (différence de fréquence > 10% entre les groupes) ont été :

- les troubles gastrointestinaux (diarrhées [72,4% vs. 20,0%], nausées [34,6% vs. 15,4%], diminution de l'appétit [16,6% vs. 6,3%], et vomissements [20,6% vs. 4,9%]),
- les troubles dermatologiques (rashes [22,0% vs. 4,3%] et rash maculopapuleux [16,1% vs. 2,6%])
- la fatigue (20,8% vs. 12,9%).
- et les hyperglycémies (16,3% vs. 3,7%).

Événements indésirables de grades ≥ 3

La proportion de patients ayant présenté des EI de grades ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (42,8%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (15,7%).

Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents (> 2%) ont été dans le groupe capivasertib + fulvestrant par rapport au groupe placebo + fulvestrant : les diarrhées (9,3% vs. 0,3%), le rash maculopapuleux (6,2% vs. 0%), les rashes (5,4% vs. 0,3%), l'hyperglycémie (2,3% vs. 0,3%) et l'hypokaliémie (2,3% vs. 0%).

Événements indésirables graves (EIG)

La proportion de patients ayant présenté au moins un EIG a été plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (16,1%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (8,0%).

Les EIG les plus fréquents dans le groupe capivasertib + fulvestrant ont été la diarrhée (6 patients, 1,7% vs. 1 patient, 0,3% dans le groupe placebo), les rashes maculo-papuleux (5 patients, 1,4% vs.

aucun dans le groupe placebo), les vomissements (4 patients, 1,1% vs. 2 patients, 0,6% dans le groupe placebo) et l'insuffisance rénale aiguë (3 patients, 0,8% vs. aucun dans le groupe placebo).

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

La proportion de patients avec des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement a été plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (13,0%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (2,3%).

Décès

Au total, quatre patients (1,1%) du groupe capivasertib + fulvestrant sont décédés en raison d'EI (infarctus aigu du myocarde, hémorragie cérébrale, pneumonie par aspiration et septicémie) et un patient (0,3%) du groupe placebo + fulvestrant est décédé en raison d'un EI (COVID-19). Tous ces décès ont été évalués par l'investigateur comme n'étant pas liés au traitement de l'étude.

EI d'intérêt particulier

Les EI d'intérêt particulier dans cette étude étaient l'hyperglycémie, la diarrhée, les rashes, l'allongement de l'intervalle QT, la pneumonie infectieuse, la stomatite et l'infection urinaire.

Hyperglycémie

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à l'hyperglycémie était plus élevée dans le groupe traité par capivasertib + fulvestrant (16,9%) que dans le groupe traité par placebo + fulvestrant (4,0%) dont 2,0% de grade 3 dans le groupe capivasertib + fulvestrant vs. 0,3% dans le groupe placebo + fulvestrant et 1 EI de grade 4 dans le groupe capivasertib + fulvestrant.

Diarrhée

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à la diarrhée était plus élevée dans le groupe traité par capivasertib + fulvestrant (72,4%) que dans le groupe traité par placebo + fulvestrant (20,3%) dont 9,3% de grade 3 dans le groupe capivasertib + fulvestrant vs. 0,3% dans le groupe placebo + fulvestrant.

Rash

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés aux éruptions cutanées était plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (38,0%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (7,1%) dont 12,1% de grade 3 dans le groupe capivasertib + fulvestrant vs. 0,3% dans le groupe placebo + fulvestrant.

Allongement du QT

La proportion des patients ayant eu des événements classés dans la catégorie de l'allongement de QT a été de 3,1% dans le groupe capivasertib + fulvestrant, soit 11 patients correspondant à l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme (3 patients), la syncope (6 patients), les convulsions et l'arythmie ventriculaire (1 patient chacun).

Huit patients ont présenté des EI de grade 3 : syncope (6 patients, 1,7%), prolongation de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et convulsions (chacun chez 1 patient, 0,3%).

A noter qu'aucun EI lié à un allongement de l'intervalle QT n'a été observé dans le groupe placebo + fulvestrant.

Pneumonie infectieuse

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à des pneumonies infectieuses a été comparable (2,3%) dans le groupe capivasertib + fulvestrant et (2,6%) dans le groupe placebo + fulvestrant avec respectivement 0,6% vs. 0,9% d'EI de grade 3.

Stomatite

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à la stomatite était plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (20,0%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (5,7%). Huit stomatites de

grade 3 ont été rapportées dans le groupe traité par capivasertib comme suit : stomatite (7 patients, 2,0%) et inflammation des muqueuses (1 patient, 0,3%).

Infection urinaire

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à des infections urinaires était plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (14,1%) que dans le groupe traité par placebo + fulvestrant (6,9% avec 7 infections urinaires de grade 3 rapportées dans le groupe traité par capivasertib + fulvestrant.

2.3.2 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de TRUQAP (capivasertib) est présenté dans le tableau ci-dessous (version 1) :

Risques importants identifiés	Hyperglycémie
Risques importants potentiels	Complications aiguës de l'hyperglycémie
Informations manquantes	Aucune

2.4 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Le plan de développement du TRUQAP (capivasertib) dans l'indication faisant l'objet de la demande d'AP repose déjà sur l'étude comparative de phase III (CAPItello-291). Aucune autre étude n'est prévue dans le plan de développement dans l'indication évaluée selon les informations transmises par le laboratoire à la date de la présente évaluation.

3. Discussion

Au total, TRUQAP (capiservatib) en association au fulvestrant a démontré sa supériorité statistiquement significative par rapport au fulvestrant seul, dans une étude randomisée, en double aveugle (CAPItello-291) en termes de survie sans progression chez 708 patients ayant un cancer du sein localement avancé (inopérable) ou métastatique, RH+/HER2-, après récurrence ou progression pendant ou après un traitement par inhibiteur de l'aromatase, avec ou sans inhibiteur de CDK4/6 :

- dans la population ITT (population totale de l'étude)
- dans la population avec altérations (population sollicitée représentant 40,8% de la population totale)

Un gain cliniquement pertinent jugé modeste, respectivement de 3,6 mois et 4,2 mois (estimations ponctuelles) dans ces deux populations a été observé avec un court recul (suivi médian < 15 mois).

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

- la population incluse dans l'étude CAPItello-291 est hétérogène en termes notamment d'histoire de la maladie, d'antécédents de traitement, et de nombre de lignes de traitement (aucune ligne antérieure (12,6%), une ligne antérieure (62,6%), deux lignes antérieures (21,2%) et trois lignes antérieures (3,7%)). Ont été ainsi inclus dans cette étude des patients ayant reçu (70%) ou non reçu (30%) un traitement antérieur par des inhibiteurs de CDK4/6¹⁸ alors même que les

¹⁸ Le protocole de l'étude CAPItello permettait d'inclure ou non des patients antérieurement traités par des inhibiteurs de CDK4/6 (un minimum de 51% patients avec des inhibiteurs de CDK4/6 était requis).

inhibiteurs de CDK4/6 étaient disponibles à la date d'inclusion de l'étude (2020) et que leur utilisation associée à l'hormonothérapie est consensuelle en 1^{ère} ligne ;

- le choix du comparateur (fulvestrant seul) est discutable dans la mesure où d'autres alternatives telles que l'association évérolimus/exémestane, ou encore la chimiothérapie existent, ce qui ne permet pas de connaître la place de cette association dans la stratégie thérapeutique actuelle. Par ailleurs le statut mutationnel BRCA et HER2 faible n'est pas connu ; pour ces sous-groupes de patients, un comparateur est disponible, ce qui remet en cause le choix du comparateur unique.
- le sous-groupe de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN, faisant l'objet de l'indication sollicitée, a été défini en post-randomisation (par amendement au protocole en juin 2022 et après la fin des inclusions en octobre 2021), avec de possibles déséquilibres entre les groupes traités sur des facteurs pronostiques, à l'origine d'un biais de confusion potentiel ;
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats sur la survie globale à ce premier cut-off du 15/08/22 (données immatures) correspondant à l'analyse principale de la survie sans progression ;
- compte tenu du caractère exploratoire des résultats de qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie ;
- on a observé un surcroît de toxicité suite à l'ajout du capiservatib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul, marqué par des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (42,8% vs. 15,7%), des EI graves (16,1% vs. 8,0%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (13,0% vs. 2,3%) et des décès liés à un EI (1% vs. 0,3%), ainsi que des EI d'intérêts particuliers comme l'hyperglycémie (16,9% vs. 4,0%), les diarrhées (72,4% vs. 20,3%) et les éruptions cutanées (38% vs. 7,1%) parmi les plus fréquents.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, l'impact supplémentaire de TRUQAP (capiservatib) en association au fulvestrant sur la mortalité et la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé 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 TRUQAP (capiservatib) dans l'indication concernée.

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

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante dans l'indication considérée.

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 ans. Il s'agit d'une maladie avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie, impacts corroborés par les associations de patients.

4.2 Absence de traitement approprié

Il existe des traitements appropriés dans l'indication considérée dans la mesure où d'autres alternatives thérapeutiques sont disponibles, accessibles et prises en charge par la solidarité nationale telles que l'association évérolimus + exémestane, la chimiothérapie, les inhibiteurs de PARP et le trastuzumab déruxécane.

Ces alternatives disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas une perte de chance pour les patients au regard de l'apport prévisible de TRUQAP (capivasertib).

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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

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

TRUQAP (capivasertib) 160 mg et 200 mg comprimés pelliculés, en association au fulvestrant dans l'indication considérée, n'est pas présumé innovant dans la mesure où :

- la population de l'étude était hétérogène (traitement antérieur par un inhibiteur de l'aromatase avec ou sans inhibiteur de CDK4/6) et le choix du comparateur (fulvestrant seul) discutable au regard des alternatives existantes ;
- une supériorité statistique a été démontrée en termes de survie sans progression par rapport au fulvestrant seul mais avec un gain jugé cliniquement modeste (différence absolue des médianes de survie sans progression de 3-4 mois) ;
- aucun bénéfice clinique n'a été démontré sur la survie globale, dans un contexte de cancer avancé (données immatures) ;
- l'ajout du capivasertib au fulvestrant est marqué par un surcroît de toxicité des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (42,8% vs. 15,7%), des EI graves (16,1% vs. 8,0%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (13,0% vs. 2,3%) et des décès liés à un EI (1% vs. 0,3%), ainsi que des EI d'intérêts particuliers comme notamment l'hyperglycémie (16,9% vs. 4,0%), la diarrhée (72,4% vs. 20,3%) et les éruptions cutanées (38% vs. 7,1%).
- aucune conclusion formelle ne peut être tirée de la qualité de vie (critère de jugement exploratoire).
- Par ailleurs, aucune donnée n'est disponible pour évaluer son apport par rapport aux autres alternatives disponibles dans la stratégie actuelle.

Par conséquent, TRUQAP (capivasertib), en association au fulvestrant n'a pas été considéré comme susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge actuelle que ce soit en termes d'efficacité (y compris de qualité de vie), de tolérance, de commodité d'emploi ou de parcours de soins (impact organisationnel). Malgré la réalisation d'une étude de phase 3 randomisée, celle-ci n'étaye pas la présomption d'un bénéfice substantiel pour les patients dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante (cf. points précédents). Par conséquent, TRUQAP (capivasertib) n'est pas susceptible de combler le besoin médical partiellement couvert.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de TRUQAP (capivasertib) dans l'indication : «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 oestrogènes (RE), HER2 négatif, présentant une ou

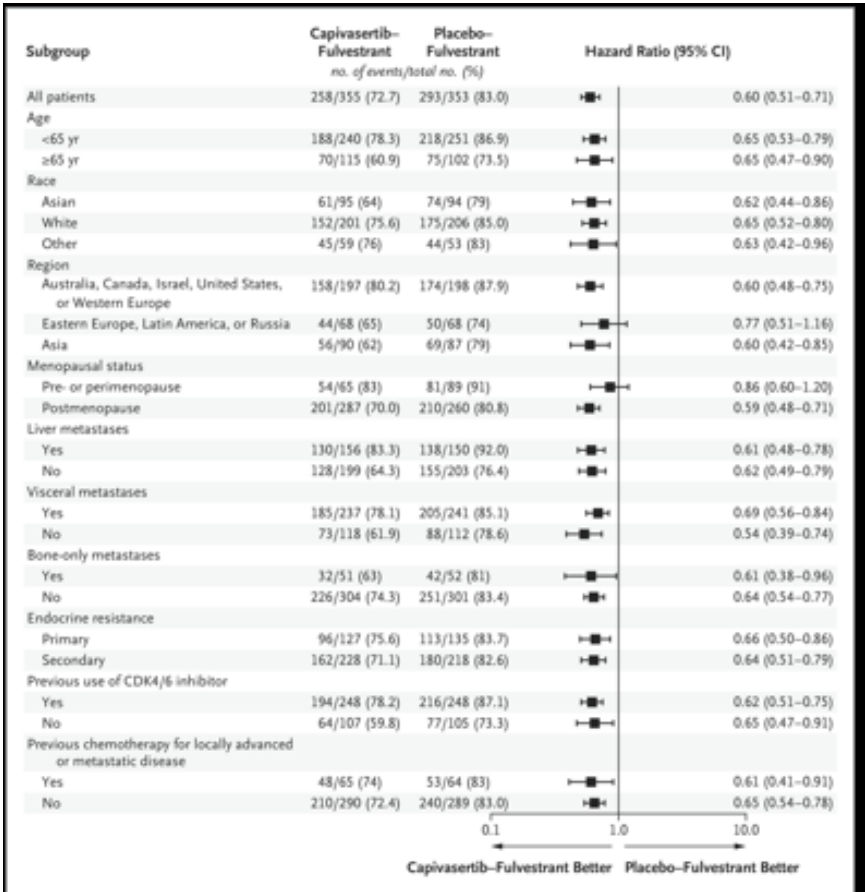
plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, à la suite d’une récédive ou d’une progression pendant ou après un traitement à base d’hormonothérapie (voir rubrique 5.1¹⁹).

Chez les femmes pré ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l’hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

Pour les hommes, l’administration d’un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée ».

5. Annexes

Figure 3 Analyses en sous-groupe de l'étude CAPitello-291



¹⁹ Rubrique 5.1 du RCP