



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. ORSERDU - Audition – Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons faire entrer le laboratoire PHARMA BLUE.

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

(M. Jonathan Finzi, M. Bruno Schoentjes et M. le Pr Joseph Gligorov rejoignent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour, messieurs du laboratoire PHARMA BLUE. Nous allons revoir avec vous, dans le cadre de cette audition, le dossier d'ORSERDU. Notre chef de projet va présenter le dossier, puis vous aurez précisément un quart d'heure pour votre présentation. Ensuite, nous aurons dix minutes de discussion si cela est nécessaire.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire dans le cadre d'une audition pour ORSERDU, à base d'élaçestrant, qui a été évalué par la commission au mois de mai avec l'indication que je vais vous partager. L'indication est la monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux œstrogènes, HER2- avec la mutation activatrice du gène ESR1, chez des patients en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur du CDK4/6.

C'était une demande d'inscription sur les deux listes, ville et hôpital, comme c'est une voie orale. L'AMM de ce produit a été obtenue le 15 septembre 2023. Par ailleurs, ce produit a fait l'objet d'une demande d'accès précoce pour l'AMM qui a été refusée en février 2024 pour les motifs de critère d'innovation qui n'était pas rempli, d'existence d'alternatives thérapeutiques identifiées par la CT, reprise dans le projet de décision du Collège, et sur le troisième critère, à savoir qu'il existe des traitements appropriés.

Pour le droit commun, la commission a conclu à un SMR modéré et une ASMR V par rapport à l'hormonothérapie seule qui était le comparateur de l'étude fournie, et il n'y a pas eu d'ISP proposée dans le projet d'avis de la CT.

Quel était le contenu de ce dossier ? C'était une phase 3 randomisée, qui s'appelle EMERALD. C'est une phase 3 versus monohormonothérapie qui était réalisée aussi en ouvert. Il y avait un total de 478 patients qui étaient randomisés pour cette étude. Les patients étaient RH+, HER2- et avaient une progression après une ligne d'hormonothérapie plus inhibiteur de CDK4/6.

C'était une population hétérogène par rapport au ESR1, la mutation, puisqu'on avait environ la moitié qui était mutée et l'autre non. Les critères qui étaient dans cette étude étaient la PFS en critère principal, l'OS en critère hiérarchisé, et il y avait une planification d'une analyse tenant compte du statut ESR1. Les autres critères en dehors de la PFS et de l'OS, notamment la qualité de vie, étaient des critères exploratoires.

Quels sont les résultats ? Pour le critère principal, comme vous le voyez, sur la population ESR1 qui était la population retenue pour l'AMM, donc le sous-groupe retenu pour l'AMM de ce

produit, le delta était de moins de 2 mois, 1,91 mois de delta sur les médianes de survie sans progression.

Sur la survie globale, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, que ce soit dans le sous-groupe ESR1 qui était retenu par l'AMM ou dans l'analyse qui a regroupé toute la population de l'étude. La qualité de vie était un critère exploratoire.

Sur le plan de la tolérance, les arrêts de traitement pour événement indésirable ont concerné 15 % du groupe élacestrant, 5 % du groupe comparateur. Concernant les événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3, il y en a 27 % dans le groupe expérimental et 20 % dans le groupe comparateur. Les principaux événements indésirables relevés étaient de type gastro-intestinal. Le profil de tolérance était similaire entre les deux sous-groupes, négatif ou positif.

Quelles sont les limites qui ont été relevées dans le projet d'avis ? C'était d'abord la pertinence du groupe contrôle qui était discutable et considérée comme infrathérapeutique pour les raisons suivantes : la non-inclusion dans les comparateurs d'autres possibilités de traitement, notamment l'association d'évérolimus avec d'autres produits ou bien la monochimiothérapie. Je vous rappelle que dans les critères d'inclusion de cette étude, le huitième critère incluait des patients n'ayant pas reçu plus d'une ligne de chimiothérapie cytotoxique pour le cancer du sein au stade avancé ou métastatique. Cela laissait donc la possibilité de faire une poursuite de traitement par des cytotoxiques dans cette étude.

Le deuxième élément était la proportion de patients qui étaient dans le groupe contrôle, cela comptait 30 patients dont 60 % avaient déjà reçu un traitement antérieur par inhibiteur d'antiaromatase, et qui ont été remis à ce traitement.

Sur la pertinence clinique, le deuxième élément qui était relevé était le delta de PFS qui était de moins de 2 mois avec absence de gain en OS, notamment dans l'analyse finale pour cette étude. Je rappelle que dans cette étude, il n'y avait pas de cross-over qui était permis. Nous n'aurons donc pas plus de data puisque nous étions sur une analyse finale de l'OS. Il n'y a pas plus de data attendues pour l'OS dans cette étude.

Il n'y avait pas de données robustes puisque la qualité de vie était un critère exploratoire. Elle n'était pas hiérarchisée comme l'OS.

Voilà les éléments qui ont conduit la commission à conclure à un SMR modéré et à une absence d'ASMR pour ce produit.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

M. FINZI.- Merci beaucoup, bonjour à tous. Je suis Jonathan Finzi, Directeur de l'accès au marché du laboratoire MENARINI STEMLINE, PHARMA BLUE étant notre exploitant. Je suis avec Bruno Schoentjes, notre directeur médical, et un expert externe, le Professeur Joseph Gligorov qui est oncologue médical à l'Institut universitaire de cancérologie.

Nous avons effectivement sollicité cette audition pour ORSERDU car nous revendiquons aujourd'hui une ASMR IV par rapport à l'hormonothérapie seule. J'insiste sur le « par rapport à l'hormonothérapie seule » parce que cela va être un sujet important dans l'audition. Vous

le savez et cela a été rappelé, l'AMM de ce médicament vise des femmes qui ont un cancer du sein métastatique, qui sont déjà en échec d'une hormonothérapie, mais associée à un inhibiteur de CDK4/6 et la commission s'est notamment interrogée sur l'utilisation de l'hormonothérapie à ce stade.

Globalement, quelle hormonothérapie, pour qui, pour quoi ? Nous avons demandé au Professeur Gligorov de revenir sur ces points parce qu'en réalité ce sont des discussions de pratique clinique, et également de discuter les données d'EMERALD au regard de la prise en charge actuelle des femmes qui sont justement éligibles de nouveau à cette hormonothérapie.

Je vais lui laisser la parole.

M. le Pr GLIGOROV.- Bonjour à toutes et à tous. Rapidement, mes liens d'intérêts sont à retrouver sur transparence.gouv.fr. Je vais d'emblée rentrer dans le vif du sujet qui est celui de la prise en charge des patientes métastatiques avec un cancer du sein RH positif, donc récepteur aux œstrogènes positif avant tout, et HER2- au sens historique du terme, c'est-à-dire sans amplification ou sans immunohistochimie à trois voies.

Globalement aujourd'hui, dans cette population-là, il y a trois paramètres importants que l'on prend en considération quand on traite ces patientes en situation métastatique. Le premier, c'est la présentation de la maladie (la question de savoir si elle est symptomatique, quelle est la rapidité d'évolution, quel est le type de métastase que l'on a à traiter), et le pronostic vital imminent qui, en gros, suggère une crise viscérale et qui nous amène, dans de rares cas qui sont estimés aux alentours de 5 % de la population, pas plus, à utiliser d'emblée un traitement qui n'est pas antihormonal même si les patients sont hormonodépendants.

Ensuite, dans un deuxième point, dans cette population RH+, la question qui se pose sur le degré d'hormonodépendance, c'est l'expression des récepteurs aux œstrogènes, en termes de degré de positivité que l'on a sur la tumeur initiale voire sur des prélèvements en biopsie, la fonctionnalité de ces récepteurs aux œstrogènes, s'ils sont mutés ou pas mutés, avec un élément relativement récent dans l'histoire de l'évolution de la connaissance des cancers du sein métastatiques, et l'efficacité des traitements antihormonaux antérieurs. Qu'on le veuille ou non, l'expérience d'un traitement antihormonal qui a été effectif préalablement est un argument fort que l'on utilise en clinique pour réintroduire un traitement antihormonal de deuxième voire de troisième ligne.

Enfin le dernier point, qui n'est pas le moins important, est celui de la volonté des patients, c'est-à-dire d'avoir un traitement efficace, mais aussi qui permette de vivre dans les meilleures conditions possibles. On rappelle que la médiane de survie d'une femme en situation métastatique avec un cancer du sein RH+ aujourd'hui est aux alentours de 5 à 6 ans, ce qui veut dire qu'il va falloir vivre plusieurs années avec des traitements au long cours qui, s'ils engendrent des effets secondaires et s'ils s'écartent d'une qualité de vie et surtout d'un mode de vie lui permettant de profiter de ce temps qu'on lui offre avec les traitements, vont impacter bien évidemment les stratégies thérapeutiques. C'est pour cela que nous privilégions simplicité, confort, qualité de vie, et bien évidemment survie quand les données de survie sont très importantes, ce qui existe dans quelques cas, mais malheureusement pas toujours.

La plupart des sociétés savantes que j'ai énumérées ici et les différents groupes de réflexion d'experts sur le plan national ou international ont conclu au fait que :

- le traitement antihormonal dans la population RH+/HER2- est, en l'absence de signe de résistance, le traitement à privilégier jusqu'à épuisement des thérapeutiques, c'est-à-dire qu'il n'y a pas trop de discussion sur le fait qu'il faille utiliser ces traitements antihormonaux de façon successive ;
- la première ligne de traitement, eu égard à l'importance des inhibiteurs de CDK4/6 aujourd'hui en termes d'impact sur la survie sans progression mais également sur la survie globale pour certaines des molécules, est à privilégier également dès la première ligne ;
- en seconde ligne, après progression, s'il n'y a pas d'indication à un traitement éventuel par chimiothérapie, si la patiente est considérée comme toujours éligible à un traitement antihormonal, ce qui est la grande majorité des cas, on peut utiliser un traitement antihormonal en monothérapie ou éventuellement en association.

Globalement, les recommandations vont vers l'inhibiteur de CDK4/6 en association avec un traitement antihormonal. C'est ce traitement antihormonal que l'on discute en termes de molécules, qui peut être soit un inhibiteur de l'aromatase si la patiente n'avait pas été préalablement traitée par inhibiteur d'aromatase en situation adjuvante, soit le fulvestrant si les patients ont une rechute sous inhibiteur d'aromatase en situation adjuvante.

En revanche, à la progression, si les patientes n'ont pas eu d'inhibiteur de CDK4/6, c'est là qu'on les utilisera, mais aujourd'hui, très clairement, en France et dans la plupart des pays où l'on a accès à ces médicaments, les patientes l'ont déjà eu en première ligne. En deuxième ligne, se pose la question de savoir quel traitement antihormonal utiliser, avec différentes options thérapeutiques que nous allons voir dans un instant et malheureusement sans démonstration de l'intérêt d'une association en termes de bénéfice, tant sur la survie sans progression que sur la survie globale, notamment après inhibiteur de CDK4/6, puisqu'il n'y a pas de données randomisées, prospectives, claires, en dehors de l'étude EMERALD, qui démontrent aujourd'hui l'intérêt d'une deuxième ligne en termes de stratégie thérapeutique chez les patientes prétraitées par inhibiteur de CDK4/6.

Vous aviez évoqué à très juste titre plusieurs éléments. L'un était le fait qu'on utilise une deuxième ligne ou pas en monothérapie. Encore une fois, les éléments de la littérature ne plaident pas de façon systématique à l'utilisation d'une thérapeutique ciblée. D'ailleurs, les recommandations de l'ESMO en ce qui concerne la valeur et l'intérêt des traitements associés, comme l'évérolimus par exemple — voire les inhibiteurs de PI3kinase — amènent des scores (que l'on appelle l'ESMO-MCBS score) relativement faibles, témoignant d'un impact assez important sur le plan négatif des effets secondaires de ces médicaments, mais pas d'impact démontré en termes de survie globale. On considère qu'il y a à peu près un tiers des patients qui vont arrêter les traitements par évérolimus en association à cause de ces effets secondaires. En gros, il y a 70% d'événements indésirables de grade 3-4 dans l'étude BOLERO-6, qui était une des études importantes d'enregistrement.

Par contre, ce que l'on sait, c'est que lorsqu'on va utiliser du fulvestrant en première ligne associé à un inhibiteur de CDK4/6, on va utiliser un inhibiteur de l'aromatase ensuite. Quelle est la légitimité si les patientes ont déjà eu un inhibiteur de l'aromatase ? C'est qu'on change de classe. Je vous rappelle que dans les inhibiteurs de l'aromatase, il y a les stéroïdiens et les non stéroïdiens. On ne rechallenge pas avec le même inhibiteur de l'aromatase en termes de famille si la patiente l'a déjà eu, mais par contre, on passe d'un stéroïdien à un non stéroïdien et inversement, donc ce n'est pas tout à fait la même classe thérapeutique, au sens propre du terme. Ce sont des inhibiteurs de l'aromatase mais stéroïdiens versus non stéroïdiens. Si les patientes ont eu un inhibiteur de l'aromatase en première ligne, on passera au fulvestrant.

Y a-t-il des biomarqueurs d'intérêt ? Potentiellement, oui. On sait très bien que les mutations sur la voie PI3kinase/AKT/mTOR sont associées à des mécanismes potentiels de résistance, mais aussi d'intérêt de certaines thérapeutiques. On a évoqué l'alpelisib, inhibiteur de PI3kinase. Il y a d'autres médicaments qui arrivent, mais avec des profils de tolérance excessivement compliqués à gérer, en tout cas en pratique quotidienne par rapport à ce qu'on a jusqu'à présent et qui font qu'aujourd'hui, ces médicaments, même s'ils sont reconnus dans les guidelines, ne sont pas considérés comme des médicaments avec un rapport bénéfice/risque très important, encore une fois à l'ESMO, le CBS score à 2.

Il y a une deuxième mutation qui est apparue il y a une quinzaine d'années, qui est assez importante puisqu'elle montre qu'elle émerge au fur et à mesure de l'évolution de la maladie. C'est la mutation du récepteur aux œstrogènes qui va amener une activation de ce récepteur indépendamment de la stimulation œstrogénique et qui a amené un nouveau concept de développement de médicaments qui permettent d'inhiber la fonctionnalité de ce récepteur aux œstrogènes autoactivé par cette mutation, et l'élacestrant a été un médicament développé comme un nouveau traitement antihormonal, avec une affinité particulière pour ce récepteur aux œstrogènes muté, permettant donc de répondre à la question de l'intérêt de bloquer ce récepteur aux œstrogènes muté.

De ce fait, l'étude EMERALD a été construite avec, me semble-t-il, un élément important, comme vous l'avez remarqué vous-même tout à l'heure, qui est qu'on inclut des patients qui ont tous reçu des inhibiteurs de CDK4/6 en première ligne de traitement, et c'est un élément essentiel puisque cela correspond aux pratiques aujourd'hui. Il est hors de question de remettre en question, pour les cliniciens, l'utilisation des inhibiteurs de CDK4/6 et la question que l'on se pose est de savoir ce que l'on fait après, donc on a besoin d'études répondant à cette question.

La deuxième chose, c'est que c'était dans une population éligible à une hormonothérapie seule et j'ai rappelé à l'instant que ces patients sont globalement les patients que l'on voit tous les jours, que l'on peut parfaitement définir comme une population pour laquelle il n'y a pas de démonstration claire de l'utilisation d'une thérapie ciblée associée, quand bien même il y aurait une mutation de PI3kinase. Pour parler clairement, en France, il n'y a pas d'accès aux inhibiteurs de PI3kinase aujourd'hui donc de toute façon, ces patientes ne sont pas éligibles à une bithérapie spécifique avec un marqueur théranostique, donc elles étaient éligibles à un traitement antihormonal seul.

Les facteurs de stratification, c'était la mutation de ce récepteur aux œstrogènes, a fortiori puisque ce médicament cible ce récepteur aux œstrogènes muté, et il y avait donc une

randomisation 1 pour 1 entre l'élacestrant et un traitement au choix de l'investigateur qui était soit du fulvestrant, puisque les patientes avaient reçu un inhibiteur de l'aromatase au préalable, soit un autre inhibiteur de l'aromatase qui était globalement, encore une fois, un inhibiteur de l'aromatase qui n'était pas de la même famille que l'inhibiteur de l'aromatase que les patientes avaient reçu au préalable.

Les critères d'évaluation principaux, vous les avez rappelés. C'est la survie sans progression, aussi bien dans la population ESR1 muté que dans la population générale. Globalement, sur cette population que vous voyez ici sur le tableau, je vous rappelle que la majorité des patientes dans le bras contrôle avaient reçu, pour la population ESR1 muté qui est celle d'intérêt dont nous parlons aujourd'hui, du fulvestrant. 30 patientes avaient reçu un inhibiteur de l'aromatase.

Quand on voit le type de thérapies antérieures que les patientes avaient reçu, vous voyez que pour le fulvestrant, la grande majorité avait reçu des inhibiteurs de l'aromatase, alors que pour les inhibiteurs de l'aromatase, la grande majorité avait reçu du fulvestrant, mais encore une fois, la population majoritaire dans le bras contrôle est une population avec du fulvestrant.

Vous avez rappelé les résultats en survie sans progression. J'aimerais juste revenir sur un point. Effectivement, la survie sans progression médiane est de 3,8 mois versus 1,9 mois, mais ce que l'on voit, c'est cette deuxième partie de la courbe qui est un élément important que l'on a toujours en considération dans la prise en charge du cancer du sein métastatique et notamment dit hormonodépendant ou qui pourrait être éligible à un traitement antihormonal. C'est la décomposition de ces courbes depuis maintenant une vingtaine d'années avec l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase en deux populations :

- celle que l'on considère comme finalement non hormonosensible sous traitement, dont la part variable entre 30 % et 40 % de la population dépend du nombre de lignes de traitement, que l'on n'arrive pas à identifier tout à fait correctement sur des critères uniquement biologiques ;
- cette population dite hormonosensible, où l'on voit que les courbes se détachent, et pour lesquelles le bénéfice que l'on va induire au moment de l'obtention de la réponse se prolonge dans le temps avec, on a l'impression, un bénéfice soutenu par rapport au bras contrôle qui perdure dans le temps et qui amène à considérer ces stratégies thérapeutiques dans une population qu'il faut peut-être mieux définir, mais en tout cas dans une population qui bénéficie de ce traitement.

Enfin, c'est une analyse exploratoire. Dans la pratique, en tout cas la mienne et celle de mes collègues avec qui nous discutons régulièrement – et nous l'avons d'ailleurs discutée aux recommandations de Saint Paul pas plus tard qu'en janvier dernier –, le fait d'avoir un traitement initial en première ligne ou la ligne antérieure qui a permis un long contrôle de la maladie avec un traitement antihormonal (au moins 12 mois ou au moins 18 mois) amène cette fois-ci à un bénéfice beaucoup plus conséquent de l'utilisation de l'élacestrant par rapport au bras contrôle. C'est cela qui, à mon sens, aujourd'hui, amènera les cliniciens à une sélection de population, c'est-à-dire à plutôt orienter l'utilisation de ce traitement, au-delà de

la mutation ESR1, dans une population qui a déjà été considérée comme bénéficiant d'un traitement antihormonal et non pas la population générale au sens que vous entendez.

Deuxièmement, il a été soulevé le fait que certaines patientes avaient reçu des inhibiteurs de l'aromatase. Si on exclut cette population dans le bras contrôle et qu'on regarde le fulvestrant comparé à l'élastrant, là aussi, ce sont des cousins, comme ce que je disais tout à l'heure sur les inhibiteurs d'aromatase stéroïdiens versus non stéroïdiens. Ce sont des cousins, mais ce n'est pas la même molécule puisque c'est même supérieur au fulvestrant dans cette population-là donc on voit bien qu'on est sur un médicament qui a une spécificité d'action chez les patientes mutées ESR1.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je suis désolé, il vous faut conclure.

M. le Pr GLIGOROV.- Je conclus. Sur le plan de la tolérance, vous l'avez évoqué, il y a quelques troubles digestifs au moment de l'initiation, mais globalement c'est un schéma simple, avec un comprimé, pas de suivi clinique et biologique. C'est une voie orale et c'est globalement très bien supporté par les patients quand on l'a utilisé en accès compassionnel. C'est recommandé par les différentes sociétés savantes actuelles.

M. FINZI.- Je vais faire la conclusion sur le niveau d'ASMR. Je vais être bref, je vais essayer de faire le lien entre ce qui a été dit et la doctrine. Nous demandons aujourd'hui une ASMR IV par rapport à l'hormonothérapie. Sur quelle base ? C'est premièrement sur la qualité de la démonstration puisque c'est la seule étude de phase 3 en post-CDK4/6 inhibiteurs. Cela veut dire que toutes les alternatives directes qui sont utilisées dans ce stade le sont sans données qui permettent d'étayer leur efficacité.

La population de l'étude EMERALD est la bonne population. Elles sont toutes en échec du traitement de référence. Ce sont des patientes qui ont été présumées hormonosensibles et candidates à une hormonothérapie, c'était un critère d'inclusion. Ce qu'elles ont reçu comme hormonothérapie dans le bras contrôle correspond à ce à quoi l'on s'attend dans la vraie vie, avec majoritairement du fulvestrant, mais pas que. Pour celles qui ont déjà reçu du fulvestrant — cela peut arriver — elles reçoivent un inhibiteur de l'aromatase.

Que retenir sur les résultats de l'étude ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de conclure. Nous avons tout entendu, vous avez passé votre temps et je crois qu'il faut conclure si on veut être équilibré par rapport à tous les laboratoires qui viennent en audition, donc concluez, s'il vous plaît.

M. FINZI.- Ok. Nous avons regardé la doctrine. Un bénéfice en efficacité et une tolérance acceptable qui ont été rappelés, c'est une situation d'ASMR IV. Nous nous sommes permis une comparaison avec un autre dossier où le SMR modéré et l'ASMR IV viennent valoriser une qualité de démonstration et une médiane de PFS du même ordre de grandeur en prenant en compte le contexte particulier des courbes et l'écartement. Notre spécificité, pour faire écho à la doctrine, ce sont les conditions de soins améliorées, la voie orale qui a été mise en avant très fortement par les patients dans leur contribution, et la facilité d'utilisation qui a été rapportée.

Pour nous, une ASMR IV permet de valoriser le fait qu'élacéstrant par rapport à l'hormonothérapie seule est plus efficace et moins contraignant. Du fait de cette efficacité et de cette tolérance, cela répond à l'objectif thérapeutique recommandé. Les recommandations, c'est de maintenir l'hormonothérapie pour repousser la chimiothérapie, et cela s'adresse à une population bien définie dans les recommandations, celle qui n'est pas éligible d'emblée à la chimiothérapie. Je pense qu'on ne peut pas dire qu'il n'y aurait pas d'amélioration d'élacéstrant par rapport à l'hormonothérapie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre point de vue. Sylvie Chevret ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur les résultats que vous nous avez montrés. Pouvez-vous par exemple afficher la diapositive 13 ? Vous mettez en avant des doubléments de taux de survie sans progression. Je voulais quand même insister sur ce que vous appelez les deux populations et le fait qu'il n'a pas été possible de les distinguer au départ.

On voit quand même une allure des courbes particulière, avec une chute des taux de survie sans événement très importante dans les deux premiers mois, puis qu'il reste à peu près un tiers des malades qui sont exposés encore aux événements à trois mois. Je voulais mettre en avant surtout l'imprécision que vous avez sur ces estimations, puisque notamment à 1 an, quand vous mettez ce petit point noir pour montrer la différence des estimations, il n'y a qu'un seul sujet dans le groupe contrôle. Je voulais quand même revenir là-dessus.

Deuxièmement, comme la proportionnalité des risques peut être mise un peu en défaut, vu l'allure des courbes, dans la diapositive 15, vous nous avez montré des estimations d'effets à des temps différents donc je voulais vérifier. Est-ce que ces résultats sont basés sur des méthodes de landmark ? Comment ont été estimés ces résultats que vous montrez ?

M. FINZI.- Ce sont des analyses de Kaplan-Meier qui ont été refaites. Ce que nous vous présentons ici, ce sont les médianes de survie sans progression et les intervalles de confiance.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais je vous demande comment vous avez sélectionné les individus en disant « au moins 6 mois », « au moins 12 mois » ou « au moins 18 mois ». Je pense que là, ce sont des HR qui viennent de modèles de Cox. Est-ce que ces délais de survie ont été calculés depuis la randomisation où à partir du landmark que vous nous présentez ? Sinon, vous sélectionnez des gens sur le futur, d'après ce que je comprends.

M. FINZI.- J'espère répondre exactement. Ce qui a été fait, c'est que les populations ont été regrouper, de la même façon que dans l'analyse principale, mais en sélectionnant les populations en fonction de la durée antérieure de l'inhibiteur de CDK4/6, donc depuis la randomisation.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'accord, donc je comprends que c'était la durée antérieure. En revanche, vous n'avez pas stratifié le tirage au sort sur cette durée.

M. le Pr GLIGOROV.- Non, cela n'a pas été fait puisqu'en gros, aujourd'hui, les critères d'inclusion dans les études et dans la plupart des essais randomisés ne tiennent pas compte de la durée d'efficacité antérieure.

On définit les populations en termes de résistance ou d'efficacité sur des critères anciens mais qui ne sont pas des critères incluant les inhibiteurs de CDK4/6. Les recommandations qui viennent de sortir il y a quinze jours sur le plan international sur la définition de la résistance primaire et secondaire ne les incluent toujours pas, parce qu'il y a très peu de données dans la littérature.

Pour être honnête, pour avoir participé à cette discussion, nous avons poussé pour pouvoir utiliser les données, notamment de cette étude EMERALD afin de pouvoir intégrer les inhibiteurs de CDK4/6 dans un des facteurs définissant les critères de résistance (en gros non répondeur ou répondeur en fonction d'un cut-off à 12 mois et la communauté internationale a considéré qu'il n'y avait que cette étude qui est très intéressante mais qu'on ne pouvait pas extrapoler et qu'on ne pouvait pas, pour l'instant, prendre ce critère en considération pour pouvoir dire,

pour toutes les patientes, « les résistantes c'est moins de 12 mois, les sensibles c'est plus de 12 mois ». De façon concrète, en pratique clinique, aujourd'hui, la durée de contrôle antérieur par traitement antihormonal influe très clairement l'efficacité des lignes ultérieures de traitement antihormonal.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais c'est dommage que cela n'ait pas été fait dans cet essai. C'est un peu le problème que l'on a avec des populations mélangées et des analyses qui sont faites sans tenir compte des biais de confusion potentiels, puisque la randomisation n'a pas tenu compte de ce facteur.

M. le Pr GLIGOROV.- L'essai a été construit à un moment donné où les données de survie sans progression et l'impact de la durée de survie sans progression sur la survie globale des inhibiteurs de CDK4/6 n'était pas connus. En gros, l'impact de plus d'un an ou moins d'un an de réponse à un inhibiteur de CDK4/6, c'est quelque chose qui est connu depuis un an. C'est une étude à laquelle nous avons participé sur le plan international et qu'on a présentée à San Antonio au congrès de cancérologie mammaire, mais qui n'était pas connue, au préalable. C'est suite à un certain nombre de données récentes, et vous l'avez évoqué vous-même ce sont des données exploratoires.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais en même temps, si vous dites que vous avez sélectionné des gens qui n'étaient pas hormonosensibles, en faisant cela, et c'est ce que je comprends comment l'expliquez-vous ?

M. le Pr GLIGOROV.- Attention, ce n'est pas qu'elles ne sont pas hormonosensibles. La définition de l'hormonosensibilité, c'est la présence des récepteurs aux œstrogènes dans une population qui pourrait bénéficier d'un traitement antihormonal. C'est cela, les critères d'inclusion. En gros, pour une dame qui n'a pas de maladie menaçante, aujourd'hui il n'y a pas d'autres critères, que ce soit sur le plan biologique ou sur le plan clinique.

Par contre, l'influence de la durée de traitement préalable et de l'efficacité de ce traitement préalable sur les lignes ultérieures, elle est connue, mais sans pouvoir le dire de façon précise en termes de cut-off. Ces études, et notamment celle-ci, et nous espérons d'autres études futures, vont amener un peu plus de granularité, d'expertise et de précision quant à savoir quels sont les cut-off que l'on pourrait prendre en considération, mais au moment où cette

étude a été menée, il n'y avait malheureusement pas de données évidentes sur l'impact de la durée de contrôle par inhibiteur de CDK4/6 de la maladie sur l'efficacité d'une ligne ultérieure. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Hugues Blondon, avec des questions courtes et des réponses courtes s'il vous plaît.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Merci. Vous nous avez rappelé que la médiane de survie des patients était d'environ 5 à 6 ans au stade où ils ont été inclus dans l'étude. Je voulais savoir quel était votre point de vue sur un bénéfice en survie sans progression inférieur à 2 mois sans bénéfice en survie globale pour l'histoire naturelle.

M. le Pr GLIGOROV.- Je fais une réponse courte. 5 à 6 ans, c'est entre le moment où on pose la maladie métastatique et où elles décèdent. Là, ce n'est pas cela, puisque ce sont des patients qui ont déjà été traités.

La deuxième chose, c'est que vous savez comme moi qu'une médiane en tant que telle, c'est une information qui nous donne un degré d'intérêt potentiel d'un médicament, mais le choix thérapeutique que l'on fait en situation clinique dépend d'un certain nombre d'autres critères et pas uniquement de la médiane, mais de la tolérance et de la population qui semble être la plus adéquate en termes d'utilisation de ce médicament, raison pour laquelle je pense que le tableau qu'il y a devant vous amène à dire « on utilisera probablement ce médicament chez des patients qui ont eu un contrôle très long par inhibiteur de CDK4/6, au moins 12 mois, et porteurs de mutation ».

Pour les autres, je pense que ni moi ni mes collègues ne sommes intéressés pour utiliser que ce soit ce médicament ou un autre médicament, pour parler clairement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Nous avons bien entendu vos arguments. Nous allons réfléchir et délibérer.

(M. Jonathan Finzi, M. Bruno Schoentjes et M. le Pr Joseph Gligorov quittent la séance.)

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

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En fait, ils n'ont rien dit de nouveau.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- La présentation était bonne, l'argumentaire bien développé, mais ils n'ont pas apporté d'élément nouveau qui nous amène à changer notre évaluation. Je ne sais pas si l'un ou l'une d'entre vous a envie d'intervenir, mais en ce qui concerne la discussion que nous avons eue en Bureau, il ne nous semblait pas pertinent de changer notre évaluation. S'il n'y a pas de commentaire, je vous propose de voter sur le maintien ou le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour le maintien de l'avis et 1 abstention.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire