



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 JANVIER 2021

alpelisib

PIQRAY 50 mg, comprimé pelliculé
PIQRAY 150 mg, comprimé pelliculé
PIQRAY 200 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis défavorable au remboursement en association au fulvestrant pour le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, ayant une mutation PIK3CA, et ayant progressé après une hormonothérapie en monothérapie.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En l'absence de traitement jusque-là disponible dans la prise en charge spécifique des patients porteurs de la mutation PIK3CA, ces patients sont traités indépendamment de leur statut mutationnel.

Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) étaient recommandés en 1^{ère} ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Aujourd'hui, les recommandations actuelles de pratique clinique préconisent pour une majorité des patientes l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase. Elles placent l'association hormonothérapie + inhibiteurs de CDK4/6 comme le standard actuel de traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé. KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est aussi une option thérapeutique chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.

En 2^{ème} ligne du stade avancé et dans le cas d'une progression après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie administrée en monothérapie, l'association d'une hormonothérapie à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée. La supériorité des inhibiteurs de CDK4/6 dans le cadre de leur association à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne notamment par fulvestrant en comparaison à cette dernière a été démontrée en termes de survie sans progression avec toutefois un surcroît de toxicité. Un gain en survie globale a aussi été démontré pour KISQALI (ribociclib) et VERZENIOS (abémaciclib) .

Place du médicament

Selon son AMM, PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant est indiqué après une hormonothérapie administrée en monothérapie dans le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- ayant une mutation PIK3CA. Ce libellé d'AMM restreint a été accordé en l'absence de données robustes suffisantes pour conclure à l'efficacité de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant après un traitement par hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK 4/6¹. En effet, seulement 20 patientes, soit 6% des patientes de l'étude de phase III SOLAR-1, avaient été antérieurement traitées par inhibiteur de CDK4/6.

Compte tenu de :

- la démonstration d'un bénéfice de l'association alpelisib + fulvestrant par rapport à l'hormonothérapie en monothérapie (fulvestrant) en termes de survie sans progression mais sans impact démontré sur la survie globale, sans donnée robuste de qualité de vie et au prix d'une toxicité significative avec notamment des événements métaboliques (hyperglycémie), digestifs (diarrhée) et cutanés (éruptions) et des événements indésirables de grades 3-4 rapportés chez 76,1% des patients versus 35,5% des patients du groupe fulvestrant seul et,
- l'évolution de la stratégie qui fait désormais de l'association de l'hormonothérapie aux inhibiteurs de CDK4/6 le standard actuel de traitement pour la majorité des patients et rend le comparateur de l'étude (fulvestrant en monothérapie) acceptable à la date de début de l'étude mais non cliniquement pertinent à l'heure actuelle,

la Commission de la Transparence considère qu'à ce jour, dans le champ précis de son indication d'AMM, la place de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant dans la stratégie thérapeutique actuelle ne peut être déterminée.

¹ EMA. Assessment report – PIQRAY - EMA/321881/2020. 28 May 2020

Motif de l'examen	Inscription
Indication(s) concernée(s)	En association au fulvestrant pour le 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).
SMR	INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	PIQRAY (alpelisib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Selon son AMM, PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant est indiqué après une hormonothérapie administrée en monothérapie dans le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- ayant une mutation PIK3CA. Ce libellé d'AMM restreint a été accordé en l'absence de données robustes suffisantes pour conclure à l'efficacité de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant après un traitement par hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK 4/6¹. En effet, seulement 20 patientes, soit 6% des patientes de l'étude de phase III SOLAR-1, avaient été antérieurement traitées par inhibiteur de CDK4/6.</p> <p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'un bénéfice de l'association alpelisib + fulvestrant par rapport à l'hormonothérapie en monothérapie (fulvestrant) en termes de survie sans progression mais sans impact démontré sur la survie globale, sans donnée robuste de qualité de vie et au prix d'une toxicité significative avec notamment des événements métaboliques (hyperglycémie), digestifs (diarrhée) et cutanés (éruptions) et des événements indésirables de grades 3-4 rapportés chez 76,1% des patients versus 35,5% des patients du groupe fulvestrant seul et, - l'évolution de la stratégie qui fait désormais de l'association de l'hormonothérapie aux inhibiteurs de CDK4/6 le standard actuel de traitement pour la majorité des patients et rend le comparateur de l'étude (fulvestrant en monothérapie) acceptable à la date de début de l'étude mais non cliniquement pertinent à l'heure actuelle, <p>la Commission de la Transparence considère qu'à ce jour, dans le champ précis de son indication d'AMM, la place de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant dans la stratégie thérapeutique actuelle ne peut être déterminée.</p>
Population cible	Sans objet

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de PIQRAY (alpelisib), comprimé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans son indication octroyée le 27 juillet 2020 (AMM centralisée), à savoir : « en association au fulvestrant pour le 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. »

L'alpelisib est le premier inhibiteur de la PI3K ciblant la mutation PIK3CA. Les PI3K sont des enzymes exprimées de façon ubiquitaire qui agissent comme des transducteurs de signaux clés de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR, l'une des voies principales de l'oncogénèse mammaire.

Le laboratoire avait fait la demande auprès de l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) d'une indication plus large, à savoir « après traitement par hormonothérapie ». Compte tenu de l'absence de données robustes suffisantes pour conclure à une efficacité de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant après traitement par hormonothérapie associée à un inhibiteur CDK4/6, le CHMP (Comité des médicaments à usage humain) a octroyé l'indication uniquement « après traitement par hormonothérapie en monothérapie »².

L'alpelisib a fait l'objet d'une ATU nominative - ATUn (de décembre 2018 à février 2020) puis de cohorte - ATUc (depuis février 2020), « en association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, porteurs de la mutation *PIK3CA*, après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique (incluant un inhibiteur de l'aromatase (IA) pour l'ATUn puis dans le cadre de l'ATUc un IA et un inhibiteur CDK4/6) sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement et ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique ni de cancer du sein inflammatoire. Si le ou la patient(e) n'est pas éligible à au moins 2 lignes des traitements disponibles en situation métastatique, une justification devra être apportée pour l'accès à alpelisib. ».

02 INDICATIONS

« Piqray est indiqué en association au fulvestrant pour le 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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« La dose recommandée d'alpelisib est 300 mg (2x comprimés pelliculés de 150 mg) administrés une fois par jour en continu. Piqray doit être pris immédiatement après la prise de nourriture, approximativement à la même heure chaque jour (voir rubrique 5.2). La dose journalière maximale recommandée pour Piqray est 300 mg.

[...]

² EMA. Assessment report – PIQRAY - EMA/321881/2020. 28 May 2020

Piqray doit être administré en association avec le fulvestrant. La dose recommandée de fulvestrant est 500 mg administrée par voie intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Veuillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit du fulvestrant.

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable. Des modifications de la posologie peuvent être nécessaires pour améliorer la tolérance. »

04 BESOIN MEDICAL

Avec une incidence estimée à 58 968 nouveaux cas par an en 2018, le cancer du sein est la maladie tumorale la plus fréquente chez la femme (31,2 %) et serait à l'origine de 18,2 % des décès féminins liés à un cancer^{3,4}.

La prise en charge de cette maladie au stade localement avancé ou métastatique doit avoir pour objectif d'améliorer la qualité de vie et la survie globale⁵. La stratégie thérapeutique dépend essentiellement des caractéristiques histologiques de la tumeur, des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, du site des localisations métastatiques, du délai avant la rechute et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux (RH) et/ou récepteurs à l'HER2)⁵.

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie. En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie.

Des mutations du gène codant pour la sous-unité catalytique PI3K p110 α , le gène *PIK3CA*, jouent un rôle important dans la résistance à l'hormonothérapie. On retrouve une mutation de ce gène dans 30 à 40% des cancers du sein RH+/HER2-^{6,7}. Des données sur la valeur pronostique de la mutation PIK3CA ont indiqué une valeur péjorative dans le cancer du sein métastatique^{2,8,9}.

En l'absence de traitement jusque-là disponible dans la prise en charge spécifique des patients porteurs de la mutation PIK3CA, ces patients sont traités indépendamment de leur statut mutationnel.

Pour les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) sont recommandés en 1^{ère} ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. L'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase est recommandé par les recommandations internationales^{10,11} ainsi que la Commission de la Transparence (depuis 2017 pour IBRANCE, 2018 pour KISQALI et fin 2018 pour

³ Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Juillet 2013. InVS

⁴ 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. Résultats préliminaires. Rapport. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019

⁵ HAS/INCa - Guide affection longue durée - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, janvier 2010

⁶ Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. Nature. 2012;490(7418):61-70.

⁷ Campbell RA, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. J Biol Chem. 2001 Mar 30;276(13):9817-24.

⁸ Sobhani N, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018 Jun;119(6):4287-4292.

⁹ Mosele F, et al. Outcome and Molecular Landscape of Patients With PIK3CA-mutated Metastatic Breast Cancer. Ann Oncol. 2020 Mar;31(3):377-386

¹⁰ Cardoso F, Senkus E, Costa A et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). Ann of Oncol 2020

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast cancer. Version 4.2020. May 2020

VERZENIOS). KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est aussi une option thérapeutique chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante. Le tamoxifène reste une option de 1^{ère} ligne. A noter que le fulvestrant en monothérapie dispose également d'une AMM en 1^{ère} ligne au stade avancé chez les patientes ménopausées et non pré-traitées par hormonothérapie (tous stades confondus).

En cas de progression de la maladie sous inhibiteur de l'aromatase en monothérapie ou en association à un inhibiteur de CDK4/6, chez les femmes ménopausées, les traitements qui pourront être proposés selon le traitement reçu en première ligne et le profil de la patiente sont le fulvestrant seul ou en association à un inhibiteur de CDK 4/6, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Chez les patientes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (goséréline ou leucoproréline) doit être associé à ces hormonothérapies^{10,11}. Concernant l'association d'une hormonothérapie à un inhibiteur de CDK4/6, en deuxième ligne en échec à une hormonothérapie administrée en monothérapie, KISQALI (ribociclib), VERZENIOS (abémaciclib) et IBRANCE (palbociclib) disposent d'une indication. Leur supériorité dans le cadre de leur association à une hormonothérapie de deuxième ligne notamment par fulvestrant a été démontrée en comparaison au fulvestrant seul en termes de survie sans progression avec toutefois un surcroît de toxicité. Un gain en survie globale a aussi été démontré pour KISQALI (ribociclib) et VERZENIOS (abémaciclib)¹². Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

Malgré l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, la médiane de survie globale dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique est de 2,5 à 4 ans.

De ce fait, le besoin médical n'est que partiellement couvert dans le cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives qui améliorent la survie globale et la qualité de vie de ces patientes.

¹² Les gains rapportés en survie globale pour KISQALI (ribociclib, étude MONALEESA-3) et VERZENIOS (abémaciclib, étude MONARCH-2) en association au fulvestrant font l'objet de réévaluations en cours par la Commission de la Transparence.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Selon son AMM, les comparateurs cliniquement pertinents de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant sont les traitements utilisés dans la prise en charge du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées et chez les hommes, ayant progressé après une hormonothérapie par inhibiteur de l'aromatase administrée en monothérapie au stade avancé.

05.1 Médicaments

A la date de réalisation de l'étude (23 juillet 2015), le fulvestrant en monothérapie était un comparateur acceptable. Néanmoins, à la date du présent avis et au regard des recommandations actuellement en vigueur^{10,11}, la Commission considère que les comparateurs cliniquement pertinents de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant en 2^{ème} ligne après une hormonothérapie administrée en monothérapie sont les hormonothérapies en association aux inhibiteurs de CDK4/6. Au regard des toxicités connues des inhibiteurs de CDK4/6, un traitement par fulvestrant ou exémestane en monothérapie pourrait être proposé à ce stade de la stratégie thérapeutique uniquement en deuxième intention chez des patientes non éligibles à une hormonothérapie en association à un inhibiteurs CDK4/6 (par exemple un âge ou des comorbidités rendant la patiente inéligible à ce type de traitement). Les hormonothérapies en monothérapie ne sont donc pas retenues comme comparateurs cliniquement pertinents.

Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
Anti-estrogène						
FASLODEX (fulvestrant) en association au palbociclib <i>AstraZeneca</i>	Non	En association avec le palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie	20/03/2019	Important uniquement chez les femmes ménopausées, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces).	ASMR V dans la stratégie thérapeutique	Oui
Inhibiteurs des protéines kinases CDK4/6						
VERZENIOS	Non	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs, et HER2 négatifs en association [...] avec le fulvestrant [...] chez	12/12/2018 (Inscription) <i>En cours de réévaluation</i>	Important chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme.	ASMR V dans la stratégie thérapeutique <i>En cours de réévaluation</i>	Oui

Spécialité (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui/Non	Indication	Date du dernier avis	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
(abémaciclib) en association au fulvestrant <i>Lilly</i>		les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.				
IBRANCE (palbociclib) en association au fulvestrant <i>Pfizer</i>	Non	Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs, et HER2 négatifs, [...] en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.	20/03/2019 (Réévaluation)	Important chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme	ASMR V par rapport au fulvestrant seul	Oui
KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant <i>Novartis Pharma</i>	Non	Traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs en association avec [...] le fulvestrant [...] chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.	10/07/2019 (Extension d'indication) <i>En cours de réévaluation</i>	Important chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme	ASMR V par rapport au fulvestrant seul <i>En cours de réévaluation</i>	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

La chimiothérapie est habituellement réservée aux patientes ayant une forme agressive du cancer du sein ou avec une atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme et n'est donc pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Au regard des recommandations actuelles, les comparateurs cliniquement pertinents de PIQRAY (alpelisib) dans son indication d'AMM sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité PIQRAY (alpelisib) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable à celui de l'AMM européenne, a savoir : *"PIQRAY is a kinase inhibitor indicated in combination with fulvestrant for the treatment of postmenopausal women, and men, with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, PIK3CA-mutated, advanced or metastatic breast cancer as detected by an FDA-approved test following progression on or after an endocrine-based regimen."*

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non : préciser	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (demande non soumise)	
Allemagne	En cours	
Pays-Bas	En cours	
Belgique	En cours	
Espagne	En cours	
Italie	En cours	

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de PIQRAY (alpelisib) repose essentiellement sur les données de l'**étude de phase III (SOLAR-1)** de supériorité, contrôlée, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, en association au fulvestrant, conduite chez 341 femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/HER2- avec mutation PIK3CA (cohorte « PIK3CA muté ») et ayant progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase. Cette étude a également inclus 231 patients pour lesquels la tumeur était non-mutée PIK3CA (cohorte « PIK3CA WT ») afin d'évaluer la preuve de concept d'un bénéfice thérapeutique de l'association alpelisib + fulvestrant chez ces patients.

Le laboratoire a également fourni les résultats de la cohorte A de l'étude de phase II (BYLieve), en ouvert, non comparative, en association au fulvestrant (cohortes A et C). Les patients inclus avaient été préalablement traités par un inhibiteur de l'aromatase en association à un inhibiteur de CDK 4/6 (cohorte A) ou par une chimiothérapie systémique ou un inhibiteur de l'aromatase en monothérapie (cohorte C). A la date du présent avis, les données de la cohorte C n'étaient pas disponibles. Les données de la cohorte A ont été transmises par le laboratoire mais ne sont pas retenues dans la mesure où l'AMM de PIQRAY (alpelisib) le réserve uniquement en cas d'échec à une hormonothérapie administrée en monothérapie.

Le laboratoire a également fourni les données issues des ATU nominatives ainsi que du premier rapport périodique de l'ATU de cohorte (cf. Données d'utilisation).

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude SOLAR-1

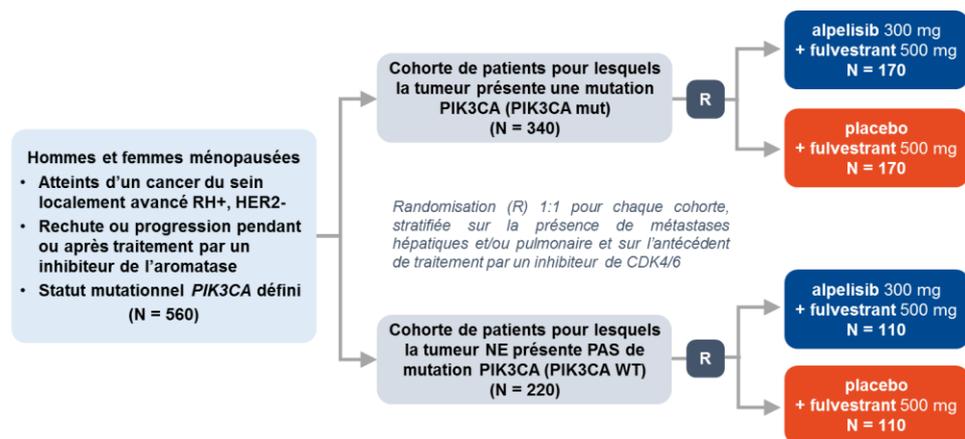
Référence	SOLAR-1 : A Phase III randomized double-blind, placebo controlled study of alpelisib in combination with fulvestrant for men and postmenopausal women with hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer which progressed on or after aromatase inhibitor treatment
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02437318
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'alpelisib par rapport au placebo, tous deux en association avec le fulvestrant, en termes de survie sans progression (PFS) évaluée par les investigateurs, chez des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein avancé ayant des récepteurs hormonaux positifs (RH+) et des récepteurs HER2 négatifs (HER2-), et ayant progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, multi-cohorte, comparative versus placebo, en association avec le fulvestrant. La randomisation (1:1) était stratifiée sur les 2 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - la présence de métastases hépatiques et/ou pulmonaires (oui/non) ; - les antécédents de traitement par un inhibiteur de CDK4/6 (oui/non).
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 23 juillet 2015 Dates de l'extraction de base pour la 1 ^{ère} analyse intermédiaire prévue au protocole, constituant l'analyse principale de PFS : <ul style="list-style-type: none"> - 23 décembre 2016 pour les analyses d'efficacité de la cohorte de patients sans mutation PIK3CA ; - 12 juin 2018 pour les analyses d'efficacité de la cohorte de patients ayant une mutation PIK3CA et pour les analyses de tolérance des cohortes de patients avec et sans mutation PIK3CA. Date de l'extraction de base pour la 2 ^{ème} analyse intermédiaire : 30 septembre 2019 Date de l'analyse finale de survie globale : 23 avril 2020 Etude conduite dans 275 centres répartis dans 33 pays (dont 17 centres en France ayant inclus 54 patients).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Femmes ou hommes âgés d'au moins 18 ans ; - Patients ayant un diagnostic de cancer du sein à un stade avancé (récidive locorégionale non éligible à un traitement par chirurgie et/ou radiothérapie ou métastatique) ; - Patients ayant des signes objectifs ou radiologiques de progression ou de rechute pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase ; - Existence d'une confirmation histologique et/ou cytologique en pratique locale de l'expression positive des récepteurs à l'œstrogène (ER+) et/ou à la progestérone (PgR+) ; - Patients atteints d'un cancer du sein HER2-négatif (HER2)¹³ - Avec échantillon tumoral permettant l'analyse du statut mutationnel <i>PIK3CA</i> ; - Femmes ménopausées¹⁴, - Patients ayant une maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1 ou à défaut, la présence d'une lésion lytique osseuse prédominante ; - ECOG de 0 ou 1 ; - Patients ayant une fonction médullaire et un bilan biologique normaux * <p>* Pour être inclus, les patients devaient avoir un taux de glucose plasmatique à jeun (GPJ) ≤ 140 mg/dL (7,7 mmol/L) et un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ≤ 6,4% (amendement 2). Il était toutefois recommandé aux patients ayant des taux de GPJ ≥ 100 mg/dL et/ou d'HbA1c ≥ 5,7% (taux pour les sujets</p>

¹³ défini par un test d'hybridation *in situ* négatif ou par un statut en immunohistochimie (IHC) de 0, 1+ ou 2+. En cas de statut 2+ en IHC, un test d'hybridation *in situ* négatif (FISH, CISH ou SISH) est requis

¹⁴ selon l'un de ces critères : (i) patientes ayant subi une ovariectomie bilatérale ou (ii) d'au moins 60 ans ou (iii) si âgée de moins de 60 ans, aménorrhéique depuis au moins 12 mois (en l'absence d'une chimiothérapie, de la prise de tamoxifène ou de torémifène ou de suppression ovarienne) et présentant des taux d'hormone folliculo-stimulante et d'œstradiol dans les limites de la normale pour des femmes ménopausées

<p>Principaux critères de non inclusion</p>	<p>pré-diabétiques) lors de la phase de sélection de changer leurs modes de vie selon les recommandations de l'association américaine des diabétiques (DA, American Diabetes Association).</p> <p>Patients ayant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une tumeur de type inflammatoire ; - une atteinte viscérale symptomatique, ou toute autre atteinte rendant les patients inéligibles à une hormonothérapie ; - reçu précédemment une chimiothérapie ou recevant de façon concomitante un autre traitement antinéoplasique ; - un score de Child-Pugh B ou C ; - reçu une radiothérapie dans les 4 semaines précédant la randomisation ou une radiothérapie palliative locale dans les 2 semaines précédant la randomisation et dont les EI de grade ≥ 1 ne seraient pas encore résolus (à l'exception de l'alopécie) et/ou ayant reçu une irradiation \geq à 25% de leur moelle osseuse ; - des métastases au niveau du système nerveux central (SNC), à moins qu'elles ne présentent les 3 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o délai d'au moins 28 jours entre la fin du traitement des métastases du SNC (incluant la radiothérapie et/ou la chirurgie) et le début de l'étude, o lésion stable au moment de la phase de sélection, o le patient ne reçoit pas de corticostéroïdes et/ou d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques ; - traitement en cours ou ayant reçu des corticostéroïdes systémiques au cours des 2 semaines ayant précédés le début de l'étude.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les hommes et les femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein avancé RH⁺/HER2⁻ ayant progressé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase inclus dans l'étude SOLAR-1 étaient réparties en 2 cohortes de patients (Figure 1) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte « PIK3CA muté » : patients pour lesquels la tumeur présentait une mutation du gène <i>PIK3CA</i> ; - Cohorte « PIK3CA WT » : patients pour lesquels la tumeur <u>NE</u> présentait <u>PAS</u> de mutation du gène <i>PIK3CA</i>. <p>L'étude était structurée en 4 phases :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase de sélection (jusqu'à 28 jours avant la randomisation) au cours de laquelle les critères d'inclusion et de non-inclusion étaient validés, et les échantillons tumoraux étaient collectés et envoyés dans un laboratoire désigné par Novartis entre 21 et 35 jours avant la randomisation afin d'établir le statut mutationnel <i>PIK3CA</i> de la tumeur ; - Phase de traitement au cours de laquelle les patients recevaient le traitement de l'étude (alpelisib + fulvestrant ou placebo + fulvestrant) (Figure 1) ; - Phase de suivi post-traitement au cours de laquelle les patients ayant arrêté le traitement à l'étude pour une autre raison que la progression de la maladie ou le retrait de consentement étaient suivis : <ul style="list-style-type: none"> o toutes les 8 semaines (± 1), pendant les 18 premiers mois, puis toutes les 12 semaines (± 1) ensuite (jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement, la date de perte de vue, la décision du patient/) afin d'évaluer l'efficacité ; o jusqu'à 30 jours après la dernière administration du traitement de l'étude (sauf en cas de décès, de retrait du consentement ou de perte de vue) afin d'évaluer la tolérance ; - Phase de suivi de la survie au cours de laquelle tous les patients étaient suivis pour la survie après l'arrêt du traitement de l'étude jusqu'à ce que le nombre final d'événements de survie globale soit atteint ou jusqu'à l'arrêt de l'étude. Le suivi de la survie était réalisé toutes les 12 semaines (± 1) ou avant si une mise à jour des données de survie était nécessaire pour des besoins réglementaires ou de suivi de tolérance.

Figure 1. Schéma de l'étude SOLAR-1



Les patients ont été randomisés entre les deux groupes de traitement (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

Groupe alpelisib + fulvestrant :

- Alpelisib, à la dose quotidienne de 300 mg, administré par voie orale,
- Fulvestrant, à la dose de 500 mg (2 injections de 5 mL/jour) aux jours 1 et 15 du 1^{er} cycle, puis au jour 1 (\pm 3 jours) des cycles de 28 jours suivants, administré par voie intramusculaire.

Groupe placebo + fulvestrant :

- Placebo administré par voie orale une fois par jour,
- Fulvestrant, à la dose de 500 mg (2 injections de 5 mL/jour) aux jours 1 et 15 du 1^{er} cycle, puis au jour 1 (\pm 3 jours) des cycles de 28 jours suivants, administré par voie intramusculaire.

Les patients recevaient le traitement de l'étude jusqu'à progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable, le décès ou l'arrêt du traitement à l'étude quelle qu'en soit sa cause (retrait du consentement, perte de vue, fin de l'étude). Des ajustements de doses étaient prévus pour les patients ne tolérant pas les doses prévues au protocole pour l'alpelisib et le placebo. Aucun ajustement de dose n'était possible pour le fulvestrant.

Le cross-over du placebo + fulvestrant à l'alpelisib + fulvestrant n'était pas permis dans cette étude.

Traitements concomitants :

Les traitements concomitants suivants étaient autorisés :

- Les traitements nécessaires à la prise en charge des EI, des symptômes du cancer et des maladies concomitantes ainsi que les soins de support, tels que les médicaments contre la douleur, les antiémétiques et les antidiarrhéiques ;
- Les biphosphonates et le dénosumab, à la condition que le patient était traité par des doses stables pendant au moins 2 semaines avant la randomisation et continuait à être traité à des doses stables pendant le traitement de l'étude ;
- Les traitements de l'hyperglycémie, selon les recommandations de l'ADA, en cas de développement d'une hyperglycémie au cours de l'étude. Les patients recevant des antidiabétiques oraux principalement métabolisés par le CYP2C9 et le CYP2C8, incluant le répaglinide, la rosiglitazone, le glipizide et le tolbutamide, étaient suivis pour l'hypoglycémie, l'alpelisib étant apparu comme étant un faible inhibiteur de ces enzymes in vitro ;
- Les facteurs de croissance hématopoïétiques, suivant les recommandations de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) ;
- Les agents réducteurs d'acidité ;
- Les corticostéroïdes. Toutefois, des doses élevées chroniques de corticostéroïdes, tels que la dexaméthasone ou la prednisone, pouvant prolonger ou aggraver l'hyperglycémie, qui est un EI commun des patients traités par des inhibiteurs de PI3K, les patients prenant ces traitements devaient être suivis attentivement ;

Traitements étudiés

	<ul style="list-style-type: none"> - La radiothérapie locale dans un but analgésique ou pour les lésions lytiques à risque de fracture. <p>Les traitements concomitants suivants étaient interdits :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les traitements avec un risque connu de torsades de pointes ; - Les autres traitements antinéoplasiques ou d'investigation ; - Les préparations/médicaments à base de plantes et les compléments alimentaires (à l'exception des vitamines).
<p>Critère de jugement principal</p>	<p><u>La survie sans progression (PFS) dans la cohorte « PIK3CA muté »*, évaluée par les investigateurs</u> et définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la maladie évaluée par les investigateurs ou du décès du patient (toutes causes confondues).</p> <p>L'analyse principale a été réalisée sur la base d'une évaluation radiologique, conformément aux critères RECIST 1.1.</p> <p>Le critère de jugement principal a été évalué dans la population des patients randomisés (population FAS, <i>Full Set Analysis</i>).</p> <p><i>* Le statut mutationnel PIK3CA était défini à partir d'un échantillon tumoral.</i></p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critère de jugement secondaire <u>hiérarchisé</u> :</p> <p>Survie globale (OS) dans la cohorte « PIK3CA muté », définie par le délai entre la date de randomisation et la date de décès du patient (toutes causes confondues).</p> <p>Principaux critères de jugement secondaires <u>non hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la survie sans progression (PFS) dans la cohorte « PIK3CA WT », évaluée par les investigateurs (critère de preuve de concept) ; - la survie globale (OS) dans la cohorte « PIK3CA WT », - le taux de réponse objective (ORR) dans les cohortes « PIK3CA muté » et « PIK3CA WT », évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients obtenant une réponse complète (CR) ou partielle (PR) au cours du traitement ; - le taux de bénéfice clinique (CBR) dans les cohortes « PIK3CA muté » et « PIK3CA WT », évalué par les investigateurs et défini par la proportion de patients obtenant une CR, une PR ou une maladie stable (SD) pendant au moins 24 semaines ; - le délai jusqu'à la détérioration définitive du score de performance ECOG dans les cohortes « PIK3CA muté » et « PIK3CA WT » ; - la tolérance évaluée notamment par la nature, la fréquence et la sévérité des événements indésirables (EI) et des anomalies biologiques, selon la classification CTCAE 4.03 ; - l'évolution de la qualité de vie dans les cohortes « PIK3CA muté » et « PIK3CA WT », évaluée par le délai jusqu'à une détérioration de 10% et par la variation des scores par rapport à l'instauration, sur les domaines du questionnaire validé spécifique au cancer QLQ-C30¹⁵ ; - la survie sans progression (PFS) chez les patients avec un statut mutationnel PIK3CA évalué à partir d'ADN tumoral circulant, muté, et non muté. <p><u>Autres critères de jugement exploratoires</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le délai d'obtention de la réponse (TTR) dans les cohortes « PIK3CA muté » et « PIK3CA WT », mesuré entre la date de randomisation et la date d'obtention d'une réponse complète (CR) ou d'une réponse partielle (PR) ;

¹⁵ Le questionnaire EORTC QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé de 30 questions, qui a été conçu pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. Il représente un des questionnaires les plus communément utilisés dans les essais cliniques en oncologie. Il est composé de 3 échelles de scores :

- une échelle de scores sur 5 dimensions fonctionnelles qui évalue la capacité physique, la capacité à travailler, l'état cognitif, l'état émotionnel et le fonctionnement social. Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie dans ces dimensions ;
- une échelle de scores sur 9 symptômes qui évalue l'asthénie, la douleur, les nausées/vomissements, la dyspnée, les troubles du sommeil, la perte d'appétit, la constipation, la diarrhée et l'impact financier de la maladie et du traitement pour le patient. Une diminution du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie au vu des symptômes concernés;
- une échelle de scores représentant la qualité de vie globale (2 items). Une augmentation du score sur ces items montre une amélioration de la qualité de vie globale.

	<ul style="list-style-type: none"> - la durée de la réponse (DOR) dans les cohortes « PIK3CA muté » et « PIK3CA WT », mesurée à partir de la date d'obtention d'une réponse complète (CR) ou d'une réponse partielle (PR) jusqu'à la date d'observation d'une progression de la maladie ou du décès du patient en lien avec le cancer ; - l'évolution de la qualité de vie, évaluée par la variation des scores par rapport à l'instauration du module spécifique aux douleurs cancéreuses BPI-SF¹⁶ ainsi que de l'état de santé des patients, évalué par la variation des scores par rapport à l'instauration sur le questionnaire générique à 5 domaines de l'EQ-5D-5L¹⁷. <p><i>Concernant la cohorte « PIK3CA WT », seuls les résultats du critère de jugement d'efficacité de preuve de concept (survie sans progression) seront présentés dans ce dossier, l'AMM n'ayant pas été retenue pour cette sous-population.</i></p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Calcul du nombre de patients nécessaires : La PFS médiane dans le groupe placebo + fulvestrant a été estimée à :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6,5 mois dans la population générale des patients atteints d'un cancer du sein avancé RH⁺/HER2¹⁸, - environ 7,0 mois chez les patients pour lesquels la tumeur présentait une mutation de la PIK3CA, - environ 7,4 mois chez les patients pour lesquels la tumeur NE présentait PAS de mutation de la PIK3CA. <p>Il était attendu que le traitement par alpelisib + fulvestrant se traduise dans les deux cohortes par une réduction de 40% du <i>Hazard Ratio</i> (HR) (correspondant à une augmentation de la médiane PFS de 7,0 mois à 11,67 mois dans la cohorte « PIK3CA muté » et de 7,4 mois à 12,33 mois dans la cohorte « PIK3CA WT », sous l'hypothèse d'un modèle exponentiel).</p> <p>Patients de la cohorte « PIK3CA muté » : Pour un HR réel de 0,6 (sous l'hypothèse alternative), un total de 243 événements de PFS était nécessaire pour rejeter l'hypothèse nulle (HR = 1) avec une puissance de 83,8% et un niveau de significativité global unilatéral de 2,0% en utilisant un test de log-rank. En supposant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - que 10% des sujets seraient perdus de vue pour l'analyse finale de la PFS - que 40% des sujets inclus auraient un statut PIK3CA muté, - un taux d'inclusion de 12 patients par mois pendant les 6 premiers mois (5 patients avec un statut PIK3CA muté/mois), de 35 par mois jusqu'à 12 mois (14 avec un statut PIK3CA muté) puis de 59 sujets par mois par la suite (24 avec un statut PIK3CA muté), <p>un total de 340 sujets devait être inclus dans la cohorte « PIK3CA muté ».</p> <p>Patients de la cohorte « PIK3CA WT » : La preuve de concept d'un bénéfice thérapeutique de l'association alpelisib + fulvestrant en termes de PFS chez les patients de la cohorte « PIK3CA WT » nécessitait :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une estimation du HR ≤ 0,60 pour la PFS, - des preuves solides que le traitement résulte en un HR supérieur à la valeur fixée pour la démonstration d'un bénéfice (probabilité postérieure [HR<1] ≥ 90%). <p>Sur la base de ce double critère, un minimum de 102 événements de PFS était requis. Selon les hypothèses de taux d'inclusion, du taux de perdus de vue pour l'analyse finale de la PFS et de la proportion de patients avec un statut PIK3CA muté citées ci-dessus, 220 patients devraient être inclus dans la cohorte « PIK3CA WT » pour observer les 102 événements de PFS requis sur environ 18 mois (pour un HR observé de 0,6 et une médiane de PFS dans le groupe placebo + fulvestrant de 7,4 mois).</p>

¹⁶ Le BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*) est un questionnaire d'auto-évaluation des douleurs cancéreuses. Il est composé de 15 items et explore les principales dimensions de la douleur : l'intensité, le soulagement, l'incapacité fonctionnelle, le retentissement social, la vie de relation, la détresse psychologique

¹⁷ Le questionnaire EQ-5D-5L est un questionnaire générique à 5 dimensions évaluant l'état de santé des patients sur les critères de la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, les douleurs/gêne et l'anxiété/dépression.

¹⁸ Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Oct 20;28(30):4594-600.

	<p>L'analyse visant à estimer le HR sera effectuée après l'observation d'environ 102 événements de PFS. Pour un HR réel égal à 1, la probabilité d'obtenir une conclusion positive serait de 0,005, elle serait de 0,813 pour un HR de 0,5 et de 0,491 pour un HR de 0,6.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Méthode d'analyse statistique du critère principal (PFS) : L'analyse principale d'efficacité pour la comparaison de la survie sans progression entre les deux groupes de traitement était basée sur les données de la cohorte « PIK3CA muté » et a été réalisée avec un niveau de significativité unilatéral de 2,0%.</p> <p>Un total de trois analyses était prévu pour ce critère :</p> <ul style="list-style-type: none"> • une analyse intermédiaire de futilité après avoir observé environ 97 événements (progression ou décès) (correspondant à une fraction d'information de 40%), • une analyse intermédiaire de supériorité après avoir observé environ 185 événements de PFS (fraction d'information de 76%) • une analyse finale de PFS après avoir observé environ 243 événements. <p>Un test du log-rank stratifié a été utilisé pour comparer les deux groupes de traitement. Une fonction de dépense du risque alpha selon la méthode de Haybittle-Peto a également été utilisé afin d'ajuster le niveau de significativité lors de chacune des analyses définies ci-dessus. Le seuil de p-value lors de l'analyse finale de la PFS pour déclarer une significativité statistique était de 0,0199.</p> <p>Le Hazard Ratio (HR) était estimé en utilisant un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. Un modèle de Kaplan-Meier était utilisé pour tracer les courbes de survie sans progression.</p> <p>Pour les patients sans progression ou non décédés au moment de l'analyse principale ou en cas de progression après plus de deux évaluations tumorales non réalisées, les données étaient censurées à la date de la dernière évaluation tumorale pertinente.</p> <p>Des analyses complémentaires ainsi que des analyses de sensibilité avec différentes méthodes de censure des données étaient prévues au protocole afin d'évaluer la robustesse du résultat de l'analyse principale, notamment au travers de l'utilisation des données issues d'une lecture centralisée indépendante (BIRC) sur un échantillon de 40% des patients.</p> <p>Des analyses en sous-groupes de la PFS pouvaient être effectuées dans la cohorte « PIK3CA muté » (si la comparaison entre les groupes était significative sur le critère principal) pour chacun des facteurs de stratification ainsi que des facteurs suivants : âge, ethnie, score de performance ECOG à l'inclusion, lésions mesurables ou non à l'inclusion, hormonothérapie antérieure pour la maladie métastatique.</p> <p>Méthode d'analyse statistique du critère secondaire clé hiérarchisé (OS) : L'analyse du critère de jugement secondaire clé de survie globale devait être réalisée en utilisant une méthode séquentielle hiérarchique avec un niveau de significativité unilatéral de 2,0%. Si la supériorité de l'alpelisib par rapport au placebo, tous deux en association avec le fulvestrant, était démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité était testée sur le critère de jugement secondaire clé. A l'inverse si la supériorité de l'alpelisib ne pouvait pas être démontrée sur le critère de jugement principal alors la significativité n'était pas testée pour le critère secondaire clé.</p> <p>Un maximum de 4 analyses de la survie globale était prévu au protocole, en utilisant une fonction de dépense du risque alpha selon la méthode de Lan Demets/O'Brien-Fleming, permettant d'ajuster le niveau de significativité lors de chaque analyse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - à l'analyse finale du critère principal de PFS (66 décès), - après l'observation de 101 décès, - après l'observation de 151 décès, - après l'observation de 178 décès, constituant l'analyse finale pour le critère d'OS. <p>Pour les patients non décédés au moment de l'analyse, les données étaient censurées</p> <p>L'analyse de l'OS était basée sur un test du log-rank stratifié unilatéral. Le Hazard Ratio (HR) était estimé en utilisant un modèle stratifié des risques proportionnels de Cox. Un modèle de Kaplan-Meier était utilisé pour tracer les courbes de survie globale.</p>

Méthode d'analyse statistique des autres critères secondaires non hiérarchisés et des critères exploratoires :

Les comparaisons entre les groupes sur les critères d'ORR et de CBR ont été réalisées en utilisant un test unilatéral de Cochran Mantel Haenszel stratifié.

Le délai de détérioration définitif du score de performance ECOG a été évalué selon une méthode de Kaplan-Meier. La comparaison entre les groupes a été réalisée au moyen d'un test du log-rank stratifié unilatéral.

Les données de qualité de vie ont été décrites, pour chaque échelle utilisée, pour les patients avec au moins une évaluation à l'instauration et une autre au cours du traitement. La comparaison de l'évolution des scores entre les groupes depuis l'inclusion a été faite selon un modèle linéaire à effets mixtes. De plus, les délais jusqu'à détérioration d'au moins 10% de la qualité de vie ou de l'état de santé mesurée par rapport à l'inclusion étaient analysés dans les deux bras selon la méthode de Kaplan-Meier, pour les scores EORTC QLQ-C30, BPI-SF et EQ-5D-5L. La TTR et la DOR ont été estimées selon une méthode de Kaplan-Meier.

Populations d'analyse :

- **Population en intention de traiter (FAS, Full Analysis Set)**, définie comme l'ensemble des patients randomisés dans un groupe de traitement et ayant fourni un consentement signé. La population FAS correspondait à la population principale des analyses d'efficacité ;
- **Population per protocol (PP)**, définie comme l'ensemble des patients de la population FAS pour la cohorte « PIK3CA muté » n'ayant pas présenté de déviation majeure au protocole. La population PP a été utilisée pour réaliser une analyse de sensibilité du critère principal ;
- **Population évaluée pour la tolérance**, définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose d'un traitement de l'étude.

Principaux amendements au protocole :

- **Amendement 1** du 09 mars 2016, survenu après la randomisation de 92 patients dans l'étude.

Cet amendement visait principalement à modifier l'évaluation de la cohorte « PIK3CA WT » afin qu'elle devienne un objectif « preuve de concept » secondaire, sur la base de nouvelles données issues d'une étude de phase I sur l'alpelisib (étude CBYL719X2101) et d'une étude de phase III sur un autre inhibiteur de PI3K, le buparlisib (étude CBKM120F2303). Celles-ci indiquaient qu'un patient porteur d'une mutation de la PIK3CA pourrait tirer un bénéfice plus grand d'un inhibiteur de la PI3K qu'un patient non porteur de mutation. Aucune modification n'a été apportée à l'évaluation de la cohorte « PIK3CA muté ».

Les autres changements majeurs inclus étaient :

- o Mise à jour des critères d'inclusion / exclusion, de la surveillance et des recommandations pour la gestion de l'hyperglycémie et de la toxicité cutanée ;
 - o Ajout d'une évaluation du GPJ au cycle 1, jour 8.
- **Amendement 2** du 30 août 2016, survenu après la randomisation de 317 patients dans l'étude.
- Les changements majeurs inclus étaient :
- o Modifications de la population de patients : les sujets considérés comme sensibles à un traitement hormonal (c'est-à-dire une récurrence ≥ 12 mois après la fin d'une hormonothérapie (néo) adjuvante sans traitement pour la maladie métastatique ou les patients *de novo* métastatiques) n'étaient plus inclus dans l'étude ;
 - o Ajout d'un deuxième critère de futilité pour évaluer la probabilité conditionnelle d'un résultat de PFS cliniquement pertinent pour la cohorte « PIK3CA muté », compte tenu de l'évolution de la prise en charge du cancer du sein ;
 - o Mise à jour des directives de gestion de l'hyperglycémie et de la toxicité cutanée ;
 - o Mise à jour des directives générales d'administration pour l'alpelisib et le placebo ;

- Ajout d'un critère d'évaluation exploratoire de la PFS2 (collecte d'informations sur la PFS après un traitement antinéoplasique post-étude).
- **Amendement 3** du 14 décembre 2016, survenu après la randomisation de 443 patients dans l'étude (214 dans la cohorte « PIK3CA muté » et 229 dans la cohorte « PIK3CA WT »).
Cet amendement visait à :
 - Modifier la limite d'arrêt de l'analyse intermédiaire de PFS pour la cohorte « PIK3CA muté » afin d'utiliser la limite plus stricte Haybittle-Peto au lieu de celle de de Lan-DeMets (O'Brien-Fleming), permettant de mettre fin à l'étude de façon anticipée uniquement en cas de preuves convaincantes et accablantes contre l'hypothèse nulle.
 - Modification de la responsabilité de la réalisation de l'analyse finale de la PFS (et de la première analyse intermédiaire de l'OS) dans la cohorte « PIK3CA WT » de l'équipe clinique de Novartis à un groupe statistique indépendant.
- **Amendement 4** du 22 novembre 2017, survenu après que le dernier sujet de la cohorte « PIK3CA muté » ait été randomisé, avec un total de 572 sujets randomisés (341 dans la cohorte la cohorte « PIK3CA muté » et 231 dans la cohorte « PIK3CA WT »).
Cet amendement visait à clarifier les orientations pour la gestion des réactions cutanées et sous-cutanées.

Résultats :

Au total, 341 patients ont été inclus dans la cohorte « PIK3CA muté » et 231 dans la cohorte PIK3CA non muté « PIK3CA WT ». Les patients ont été répartis dans les deux groupes de traitement selon un ratio de randomisation 1:1, soit :

pour la cohorte « PIK3CA muté » :

- 169 dans le groupe alpelisib + fulvestrant,
- 172 dans le groupe placebo + fulvestrant,

pour la cohorte «PIK3CA WT» portant sur les patients non mutés :

- 115 dans le groupe alpelisib + fulvestrant,
- 116 dans le groupe placebo + fulvestrant.

A/ Cohorte sans mutation du gène PIK3CA

Il convient de préciser qu'aucun bénéfice sur la survie sans progression (critère de jugement principal) n'a été observé chez les patients dont les tumeurs n'avaient pas de mutation tissulaire PIK3CA (cohorte non muté) : HR=0,85 (IC95% [0,58 ; 1,25] ; NS lors de l'analyse de preuve de concept (exploratoire). De ce fait, l'EMA a octroyé l'AMM uniquement dans la cohorte PIK3CA muté dont les résultats seront analysés ci-après.

B/ Cohorte avec mutation du gène PIK3CA

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1. Etude SOLAR-1 – Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans la cohorte « PIK3CA muté »

	Cohorte « PIK3CA muté »		
	Alpelisib + fulvestrant (N=169)	Placebo + fulvestrant (N=172)	Total (N=341)
Caractéristiques démographiques			
Age, ans			
Moyenne	62,7	64,0	63,3
Médiane	63,0	64,0	63,0
Ecart-type	10,22	9,99	10,11

Par classe d'âge, n (%)			
18-65 ans	95 (56,2)	89 (51,7)	184 (54,0)
65-<85 ans	73 (43,2)	80 (46,5)	153 (44,9)
≥ 85 ans	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,2)
Genre, n (%)			
Femme	168 (99,4)	172 (100)	340 (99,7)
Homme	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Type, n (%)			
Caucasien	117 (69,2)	109 (63,4)	226 (66,3)
Asiatique	34 (20,1)	40 (23,3)	74 (21,7)
Africain / Afro-américain	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,2)
Natif américain	1 (0,6)	2 (1,2)	3 (0,9)
Autre	8 (4,7)	10 (5,8)	18 (5,3)
Non renseigné	8 (4,7)	8 (4,7)	16 (4,7)
Score de performance ECOG, n (%)			
0	112 (66,3)	113 (65,7)	225 (66,0)
1	56 (33,1)	58 (33,7)	114 (33,4)
Manquant	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Caractéristiques cliniques			
Site primitif du cancer, n (%)			
Sein	169 (100)	172 (100)	341 (100)
Histologie/cytologie de la tumeur, n (%)			
Carcinome canalaire invasif	115 (68,0)	98 (57,0)	213 (62,5)
Carcinome lobulaire invasif	22 (13,0)	26 (15,1)	48 (14,1)
Adénocarcinome	15 (8,9)	24 (14,0)	39 (11,4)
Autre	17 (10,0)	18 (10,5)	35 (10,3)
Non applicable	0	6 (3,5)	6 (1,7)
Stade de la maladie, n (%)			
III	1 (0,6)	7 (4,1)	8 (2,3)
IV	168 (99,4)	165 (95,9)	333 (97,7)
Délai depuis la plus récente rechute/progression lorsque le dernier traitement était néo-adjuvant, mois			
n	79	78	157
Moyenne	1,8	1,8	1,8
Médiane	1,6	1,6	1,6
Ecart-type	1,22	1,27	1,24
Délai depuis la plus récente rechute/progression lorsque le dernier traitement était pour une maladie avancée, mois			
n	89	92	181
Moyenne	1,8	1,8	1,8
Médiane	1,4	1,6	1,5
Ecart-type	1,23	0,92	1,08
Localisations métastatiques, n (%)			
Os	131 (77,5)	121 (70,3)	252 (73,9)
<i>Sans autre localisation</i>	42 (24,9)	35 (20,3)	77 (22,6)
Viscères	93 (55,0)	100 (58,1)	193 (56,6)
<i>Poumon</i>	57 (33,7)	68 (39,5)	125 (36,7)
<i>Foie</i>	49 (29,0)	54 (31,4)	103 (30,2)
<i>Autres</i>	3 (1,8)	1 (0,6)	4 (1,2)
Ganglions lymphatiques	56 (33,1)	65 (37,8)	121 (35,5)
Peau	4 (2,4)	6 (3,5)	10 (2,9)
Sein	1 (0,6)	3 (1,7)	4 (1,2)
Système nerveux central	0	2 (1,2)	2 (0,6)
Autre	25 (14,8)	18 (10,5)	43 (12,6)
Aucune	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Nombre de localisations métastatiques, n (%)			
0	0	1 (0,6)	1 (0,3)
1	63 (37,3)	52 (30,2)	115 (33,7)
2	58 (34,3)	60 (34,9)	118 (34,6)

3	24 (14,2)	42 (24,4)	66 (19,4)
4	19 (11,2)	10 (5,8)	29 (8,5)
≥ 5	5 (3,0)	7 (4,1)	12 (3,5)
Statut pour le récepteur HER2, n (%)			
Négatif	169 (100)	172 (100)	341 (100)
Statut pour les récepteurs hormonaux, n (%)			
ER+	167 (98,8)	172 (100)	339 (99,4)
PgR+	120 (71,0)	132 (76,7)	252 (73,9)
ER+ et/ou PgR+	169 (100)	172 (100)	341 (100)
ER+ et PgR+	118 (68,8)	132 (76,7)	250 (73,3)
Critère de stratification, n (%)			
Métastases pulmonaires et/ou hépatiques	84 (49,7)	86 (50,0)	170 (49,9)
Traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6	9 (5,3)	11 (6,4)	20 (5,9)
Traitements antinéoplasiques antérieurs			
Traitement antinéoplasique antérieur, n (%)			
Tout type	169 (100)	172 (100)	341 (100)
Chirurgie	147 (87,0)	151 (87,8)	298 (87,4)
Radiothérapie	118 (69,8)	128 (74,4)	246 (72,1)
Chimiothérapie	101 (59,8)	107 (62,2)	208 (61,0)
<i>Adjuvante</i>	78 (46,2)	86 (50,0)	164 (48,1)
<i>Néo-adjuvante</i>	25 (14,8)	29 (16,9)	54 (15,8)
<i>Thérapeutique</i>	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Autre traitement médicamenteux			
<i>Adjuvant</i>	125 (74,0)	126 (73,3)	251 (73,6)
<i>Néo-adjuvant</i>	4 (2,4)	3 (1,7)	7 (2,1)
<i>Palliatif</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
<i>Thérapeutique</i>	81 (47,9)	83 (48,3)	164 (48,1)
Dernier traitement antinéoplasique, n (%)			
Chimiothérapie	0	1 (0,6)	1 (0,3)
Traitement hormonal	116 (68,6)	115 (66,9)	231 (67,7)
Thérapie ciblée	5 (3,0)	4 (2,3)	9 (2,6)
Radiothérapie	45 (26,6)	43 (25,0)	88 (25,8)
Chirurgie	9 (5,3)	14 (8,1)	23 (6,7)
Autre	2 (1,2)	1 (0,6)	3 (0,9)
Dernier traitement antinéoplasique, n (%)			
Adjuvant	75 (44,4)	73 (42,4)	148 (43,4)
Palliatif	24 (14,2)	25 (14,5)	49 (14,4)
Thérapeutique	62 (36,7)	60 (34,9)	122 (35,8)
Non applicable	9 (5,3)	14 (8,1)	23 (6,7)
Autre	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Dernière hormonothérapie reçue, n (%)			
Inhibiteur d'aromatases	165 (97,6)	168 (97,7)	333 (97,7)
<i>Létrozole</i>	99 (58,6)	94 (54,7)	193 (56,6)
<i>Anastrozole</i>	54 (32,0)	65 (37,8)	119 (34,9)
<i>Exémestane</i>	20 (11,8)	19 (11,0)	39 (11,4)
Traitement anti-estrogènes	25 (14,8)	29 (16,9)	54 (15,8)
<i>Tamoxifène</i>	23 (13,6)	29 (16,9)	52 (15,2)
<i>Fulvestrant</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
<i>Autre</i>	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Statut hormonal, n (%)			
Résistance primaire ^a	23 (13,6)	22 (12,8)	45 (13,2)
Résistance secondaire ^a	120 (71,0)	127 (73,8)	247 (72,4)
Sensibilité	20 (11,8)	19 (11,0)	39 (11,4)

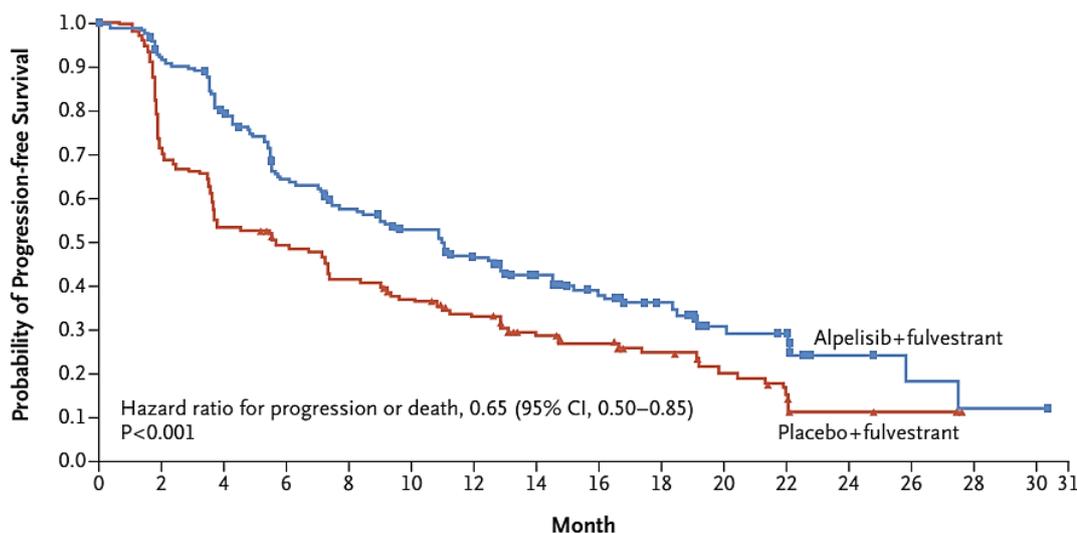
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; ER : Récepteur aux œstrogènes ; PgR : Récepteur à la progestérone ; a : résistances primaire et secondaire selon les définitions de l'ESMO

► Critère de jugement principal : survie sans progression dans la cohorte PIK3CA muté

A la date d'extraction des données du 12 juin 2018, correspondant à l'analyse principale de la PFS et à la 1^{ère} analyse intermédiaire de l'OS, la durée médiane de suivi était de 20,2 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant et de 19,9 mois dans le groupe placebo + fulvestrant.

La médiane de survie sans progression a été de 11,0 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant versus 5,7 mois dans le groupe fulvestrant seul, soit un gain absolu de 5,3 mois en faveur du groupe alpelisib (HR =0,65 [0,50 ; 0,85] p=0,00065).

Figure 2. Etude SOLAR-1 – Courbe de Kaplan-Meier sur le critère principal de survie sans progression dans la cohorte « PIK3CA muté » (évaluation par les investigateurs à la date d'extraction de données du 12 juin 2018, population FAS)



No. at Risk

Alpelisib+fulvestrant	169	145	123	97	85	75	62	50	39	30	17	14	5	3	1	1	0
Placebo+fulvestrant	172	120	89	80	67	58	48	37	29	20	14	9	3	2	0	0	0

Analyse de sensibilité : évaluation par un comité central de revue indépendant

Les résultats de l'analyse des données de survie sans progression, réalisée sur un échantillon aléatoire de 50% des patients de la cohorte « PIK3CA muté », selon le comité central de revue indépendant, ont été cohérents avec les résultats de l'analyse principale avec une réduction du risque de progression ou de décès de 52% en faveur du groupe alpelisib + fulvestrant (HR=0,48 ; IC95% [0,32 ; 0,71]).

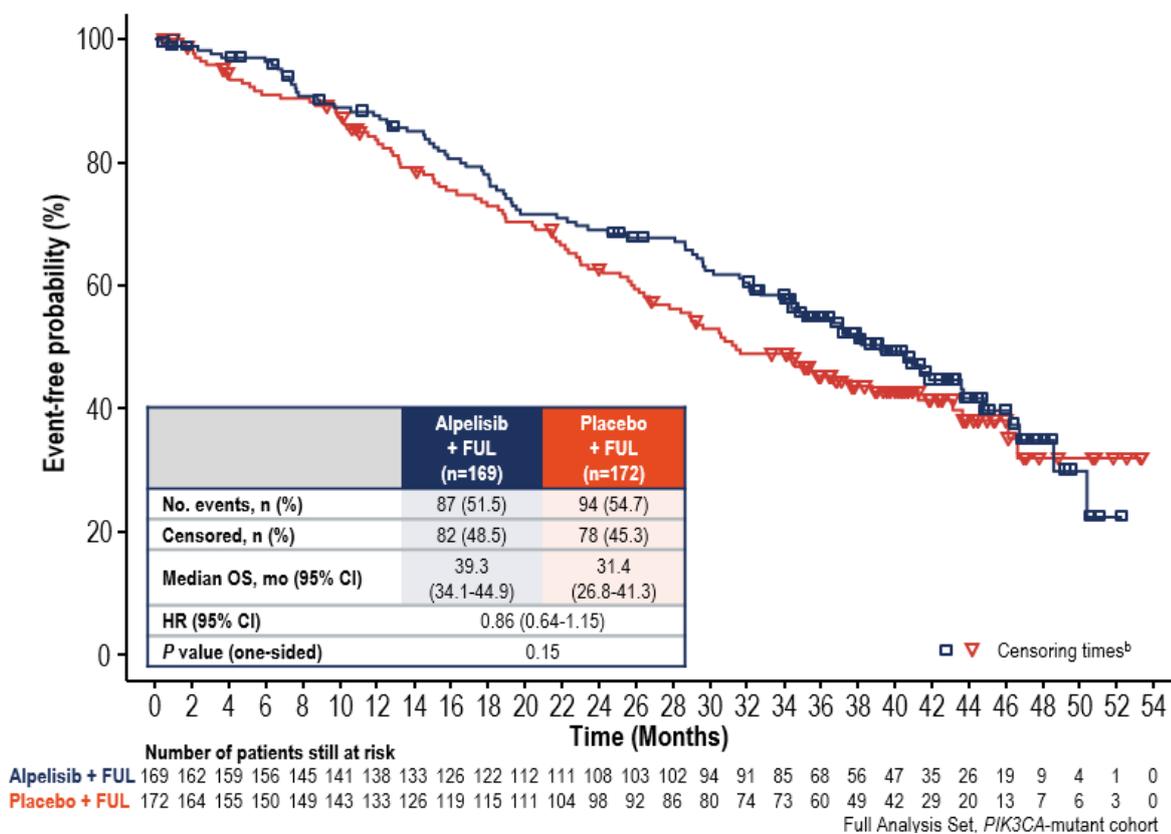
► Résultats sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé : survie globale

Après un suivi médian de 20 mois, comme pour les résultats de la première analyse de la survie globale (HR=0,73 ; IC95% [0,48 ; 1,10], NS), ceux de la deuxième analyse intermédiaire (à la date du 30 septembre 2019, après un suivi médian de 35,6 mois) n'ont pas démontré de différence statistique entre les deux groupes de traitement : 40,6 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant versus 31,2 mois dans le groupe fulvestrant seul ; HR = 0,77 [0,56 ; 1,06], NS.

A la date de l'analyse finale de survie globale, (23 avril 2020, après une durée médiane de suivi de 42,4 mois), un total de 181 décès avait été rapporté : 87 dans le groupe alpelisib + fulvestrant et 94 dans le groupe placebo + fulvestrant).

La médiane de survie globale a été de 39,3 mois (IC95% [34,1 ; 44,9]) dans le groupe alpelisib + fulvestrant et de 31,4 mois (IC95% [26,8 ; 41,3]) dans le groupe placebo + fulvestrant, soit une absence de différence significative entre les deux groupes ; HR=0,86 ; IC95% [0,64 ; 1,15] ; NS.

Figure 3. Etude SOLAR-1 – Courbe de Kaplan-Meier sur le critère secondaire hiérarchisé de survie globale dans la cohorte « PIK3CA muté » (à la date d'extraction de données du 23 avril 2020 (analyse finale, population FAS)



► Résultats sur les critères de jugement secondaires non hiérarchisés

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, ces résultats (obtenus lors de l'analyse principale), sont considérés comme exploratoires et ont suggéré notamment :

- un taux de réponse objective de 26,6% dans le groupe alpelisib + fulvestrant et de 12,8% dans le groupe fulvestrant seul,
- un délai médian pour une détérioration définitive du score de performance ECOG de 26,3 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant et non atteint dans le groupe placebo + fulvestrant,
- une médiane de survie sans progression après la ligne de traitement suivante (PFS2) évaluée par les investigateurs de 22,8 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant et de 18,5 mois dans le groupe placebo + fulvestrant.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SOLAR-1 dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30¹⁵. Bien que s'agissant d'une étude en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole et où aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées a priori. Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude pivot SOLAR-1

Les données de tolérance concernant l'ensemble des patients de l'étude pivot (cohortes «PIK3CA muté » et « PIK3CA WT ») sont présentés dans ce document.

L'incidence des arrêts de traitement pour événement indésirable (EI) a été de 25% dans le groupe alpelisib en association au fulvestrant et de 13% dans le groupe fulvestrant seul.

La fréquence des EI graves a été de 34,9% dans le groupe alpelisib en association au fulvestrant et de 16,7% dans le groupe fulvestrant seul.

Les EI de grades 3-4 ont été notés chez 76,1% des patients groupe alpelisib en association au fulvestrant et chez 35,5% des patients du le groupe fulvestrant seul. Les principaux EI de grades 3-4 ont été : une hyperglycémie (36,6% vs 0,7%), une éruption cutanée (9,9% vs 0,3%) et une diarrhée (6,7% vs 0,7%).

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents (rapportés à une fréquence > 20 % dans la population de l'étude cumulant les cohortes avec et sans la mutation) ont été l'augmentation du glucose plasmatique (79,2 %), l'augmentation de la créatinine (67,6 %), les diarrhées (59,5 %), l'augmentation de la gamma-glutamyltransférase (53,2 %), les éruptions cutanées (51,8 %), la lymphopénie (55,3 %), les nausées (46,8 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (44,0 %), l'anémie (44,0 %), la fatigue (43,3 %), l'augmentation de la lipase (42,6 %), la diminution de l'appétit (35,9 %), la stomatite (30,3 %), les vomissements (28,5 %), la perte de poids (27,8 %), l'hypocalcémie (27,8 %), la diminution du glucose plasmatique (26,8 %), l'allongement du temps de céphaline activée (TCA) (22,2 %) et l'alopécie (20,4 %).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Tableau 2 : Tableau des risques et informations manquantes du PGR – Version 1.3

Risques importants identifiés	- Hyperglycémie - Pneumonie - Eruptions cutanées - Ostéonécrose de la mâchoire
Risques importants potentiels	aucun
Informations manquantes	- Tolérance à long terme

7.3.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est basé sur les données des 284 patients traités par Piqray en association au fulvestrant dans l'étude de phase III en double aveugle, contrôlée par placebo.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents (rapportés à une fréquence > 20 % dans la population de l'étude cumulant les cohortes avec et sans la mutation) ont été l'augmentation du glucose plasmatique (79,2 %), l'augmentation de la créatinine (67,6 %), les diarrhées (59,5 %), l'augmentation de la gamma-glutamyltransférase (53,2 %), les éruptions cutanées (51,8 %), la lymphopénie (55,3 %), les nausées (46,8 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (44,0 %), l'anémie (44,0 %), la fatigue (43,3 %), l'augmentation de la lipase (42,6 %), la diminution de l'appétit (35,9 %), la stomatite (30,3 %), les vomissements (28,5 %), la perte de poids (27,8 %), l'hypocalcémie (27,8 %), la diminution du glucose plasmatique (26,8 %), l'allongement du temps de céphaline activée (TCA) (22,2 %) et l'alopécie (20,4 %).

Les EIs de grades 3 ou 4 les plus fréquents (rapportés à une fréquence \geq 2 %) ont été l'augmentation du glucose plasmatique (39,1 %), les éruptions cutanées (19,4 %), l'augmentation de la gamma-glutamyltransférase (12,0 %), la lymphopénie (9,2 %), les diarrhées (7,0 %), l'augmentation de la

lipase (7,0 %), l'hypokaliémie (6,3 %), la fatigue (5,6 %), la perte de poids (5,3 %), l'anémie (4,9 %), l'hypertension (4,6 %), l'augmentation de l'alanine aminotransférase (4,2 %), les nausées (2,8 %), l'augmentation de la créatinine (2,8 %), la stomatite (2,5 %), l'hypocalcémie (2,1 %) et l'inflammation des muqueuses (2,1 %).

Les Els les plus fréquents menant à l'arrêt du traitement ont été l'hyperglycémie (6,3 %), les éruptions cutanées (4,2 %), les diarrhées (2,8 %) et la fatigue (2,5 %). »

Dans la rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP, les effets indésirables suivants sont décrits ainsi que les recommandations qui leur sont associées :

Hypersensibilité (incluant les réactions anaphylactiques)

Réactions cutanées sévères

Hyperglycémie

Pneumopathie inflammatoire/Pneumopathie interstitielle aiguë

Diarrhées

Ostéonécrose de la mâchoire

07.4 Données d'utilisation

PIQRAY (alpelisib) a fait l'objet d'ATU nominatives (ATUn) de novembre 2018 à février 2020. Les ATUn ont par la suite été encadrées par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) à partir du 13 juin 2019.

Une ATU de cohorte a ensuite été octroyée le 4 décembre 2019 et a débuté le 3 février 2020. L'indication actuellement concernée est : « en association avec le fulvestrant pour le traitement d'hommes et de femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, porteurs de la mutation PIK3CA, après échec d'au moins 2 lignes de traitements en situation métastatique incluant un anti-aromatase et un inhibiteur CDK4/6 sauf s'ils n'étaient pas éligibles à ce type de traitement et ne présentant pas de propagation viscérale symptomatique ni de cancer du sein inflammatoire. Si le ou la patient(e) n'est pas éligible à au moins 2 lignes des traitements disponibles en situation métastatique, une justification devra être apportée pour l'accès à alpelisib. »

Les résultats présentés reposent sur les données collectées dans le cadre du PUT (ATU nominatives puis ATU de cohorte), soit à partir du 13 juin 2019 et jusqu'à la date d'analyse du 2 juin 2020.

► Effectifs et caractéristiques des patients

Depuis la mise en place du PUT, le 13 juin 2019, 365 patients ont été inclus, parmi lesquels 349 ont été considérés comme exposés.

L'âge médian était de 62,5 ans (30,8 ; 86,6 ans). Au moment de l'inclusion, le cancer du sein avait été diagnostiqué depuis 10,0 ans (0,6 ; 38,1 ans) en médiane et la maladie métastatique depuis 3,9 ans (0,4 ; 27,4 ans) en médiane. Le délai médian entre le diagnostic du cancer du sein et celui de la maladie métastatique était de 4,8 ans (0,0 ; 28,6 ans). Soixante-cinq patients (20,2%) avaient un cancer du sein de novo métastatique (1^{er} diagnostic de cancer du sein au stade métastatique).

Au moment de la demande d'accès au traitement, 212 patients (65,0%) avaient moins de 4 sites métastatiques et 114 patients (35,0%), plus de 3, 51,8% des patients avaient des métastases hépatiques et 87,4% des localisations osseuses, l'atteinte hépatique étant plus fréquente sur les lignes avancées. Parmi les patients, 43,8% avaient un Indice de performance ECOG 0, 50,9% ECOG 1 et 5,3% ECOG 2.

Concernant les traitements antérieurs, chez les patients au stade néo-adjuvant et/ou adjuvant, un traitement avait déjà été administré chez 228 patients (70,2%). Au stade métastatique, tous les patients avaient été traités : 41,4% avaient reçu entre 2 et 3 lignes de traitement, 33,7% entre 4 et 6 lignes et 24,8% avaient reçu plus de 6 lignes antérieures.

► Données d'efficacité

Au cours du suivi, 109 patients (68,6%) ont eu au moins une évaluation de la maladie (par examen clinique en majorité). Parmi ces patients, 43 (39,4%) ont eu au moins une réponse au traitement,

partielle pour la majorité et observée sur les 9 premiers mois de traitement. Cinq patients ont eu une réponse complète, dont 2 après le premier mois de traitement, 1 après 2 mois et 2 après 3 mois. Trente patients (27,5%) ont progressé.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la survie sans progression (PFS) des patients de l'ATU pour les 349 patients exposés. Trente-six événements ont été comptabilisés : 34 progressions (9,7% des patients) et 2 décès (0,6% des patients).

La durée médiane de survie sans progression a été de 8,8 mois. Ce résultat manque toutefois de précision car la durée de suivi est insuffisante pour atteindre la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la médiane de survie. Le taux de survie sans progression à 3 mois [IC95%] était de 82,00 % [72,60 ; 88,50 %].

► Données de tolérance

Sur les 349 patients exposés, la durée médiane d'exposition au traitement a été de 3,2 mois pour les patients ayant initié leur traitement après la mise en place du PUT et de 13,2 mois pour les patients ayant précédemment instauré leur traitement sous ATU dérogatoire.

Un total de 183 événements indésirables (EI) survenus chez 85 patients (24,4% des patients exposés) ont été rapportés dont :

- 80 EI ont été considérés comme graves (survenus chez 51 patients soit 15% des patients exposés),
- 1 cas d'évolution fatale, survenu un mois après l'arrêt du traitement par alpelisib chez un patient ayant un carcinome épidermoïde métastatique ainsi qu'une progression de son cancer du sein. Le carcinome épidermoïde métastatique (ORL) a été rapporté comme suspecté d'être relié à l'alpelisib,
- 1 cas d'évolution fatale, survenu un mois après l'arrêt du traitement par alpelisib pour intolérance générale (douleurs, asthénie, ulcère aphteux, inflammation des muqueuses, cholestase, augmentation de la bilirubine totale) a été rapporté depuis le début de l'ATU. Le décès est rapporté sans lien avec l'alpelisib.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été l'hyperglycémie (66 EI d'hyperglycémie rapportés chez 14,3% des patients incluant notamment 5 cas de diabète, 5 cas d'augmentation de la glycémie à jeun et 6 cas d'augmentation de l'hémoglobine glyquée) et les rashs cutanés (26 EI de rash rapportés chez 6% des patients exposés).

Parmi les 183 EI rapportés depuis le début de l'ATU, 72 EI ont abouti à l'arrêt définitif du traitement (environ 9% des patients exposés).

07.5 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant ont été évaluées dans une étude (SOLAR-1) de supériorité, randomisée, en double aveugle versus fulvestrant en monothérapie, chez des femmes ménopausées et des hommes, atteints d'un cancer du sein avancé (récidive locorégionale ou métastatique), RH+ / HER2-. Leur maladie devait avoir progressé ou récidivé pendant ou après un traitement par un inhibiteur de l'aromatase (avec ou sans association avec des inhibiteurs de CDK4/6). Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit l'alpelisib à 300 mg (voie orale) associé au fulvestrant (injection) soit un placebo associé au fulvestrant selon un ratio 1:1.

L'étude était divisée en deux cohortes, une cohorte avec mutation PIK3CA et une cohorte sans mutation PIK3CA. Selon les résultats de l'analyse exploratoire (preuve de concept), aucun bénéfice sur la survie sans progression (critère de jugement principal) n'a été observé chez les patients dont les tumeurs n'avaient pas de mutation tissulaire PIK3CA (cohorte non muté). De ce fait, l'EMA (Agence Européenne des Médicaments) a octroyé l'AMM uniquement dans la cohorte PIK3CA muté et dont les résultats sont résumés ci-après.

Le laboratoire avait fait la demande auprès de l'EMA d'une indication plus large : « après traitement par hormonothérapie ». Compte tenu de l'absence de données robustes suffisantes pour conclure à une efficacité de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant après traitement par hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6 (seulement 20 patientes, soit 6% des patientes de l'étude SOLAR-1 avaient été antérieurement traitées par inhibiteur de CDK4/6 et aucune conclusion formelle pouvant être tirée des données de l'étude de phase II non comparative BYLieve menée chez des patientes antérieurement traitées par inhibiteur de CDK4/6), le CHMP a octroyé une indication uniquement « après traitement par hormonothérapie en monothérapie »².

► Efficacité

Au total, 341 patients ayant un cancer du sein avec mutation PIK3CA (cohorte « PIK3CA muté ») ont été inclus dans l'étude.

Les patients avaient un âge médian de 63 ans (intervalle : de 25 à 92 ans). Près de la moitié (44,9%) des patients était âgé de 65 ans ou plus et ≤ 85 ans. Les patients inclus étaient de type caucasiens (66,3 %), asiatiques (21,7 %) et noirs ou afro-américains (1,2 %). La population de l'étude comprenait un seul homme traité avec l'alpelisib et le fulvestrant. Le score ECOG était de 0 pour 66,0% des patients et de 1 pour 33,4% d'entre eux. Les patients pouvaient, ou non, avoir reçu un traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6 et au total, seulement 20 patients (6%) de l'étude en avaient reçu un antérieurement.

La médiane de survie sans progression (SSP) selon l'évaluation par l'investigateur (critère de jugement principal) a été de 11,0 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant versus 5,7 mois dans le groupe placebo + fulvestrant, soit un gain absolu de 5,3 mois en faveur du groupe alpelisib (HR =0,65 [0,50 ; 0,85] p=0,00065) après un suivi médian de 20 mois.

Les analyses de la SSP selon l'évaluation par l'investigateur dans les sous-groupes stratifiés à la randomisation ont suggéré un effet du traitement généralement constant en faveur du groupe traité par l'alpelisib, indépendamment de la présence ou l'absence de métastases pulmonaires/hépatiques.

Aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes de traitement sur la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) : lors de l'analyse finale, après un suivi médian de 42 mois, la médiane de survie globale a été de 39,3 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant versus 31,4 mois dans le groupe placebo + fulvestrant ; HR=0,86 ; IC95% [0,64 ; 1,15] ; NS.

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests, les résultats sur les autres critères secondaires non hiérarchisés sont considérés comme exploratoires et ont suggéré notamment :

- un taux de réponse objective de 26,6% dans le groupe alpelisib + fulvestrant et de 12,8% dans le groupe fulvestrant seul,
- un délai médian pour une détérioration définitive du score de performance ECOG de 26,3 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant et non atteint dans le groupe placebo + fulvestrant,
- une médiane de survie sans progression après la ligne de traitement suivante (PFS2) évaluée par les investigateurs de 22,8 mois dans le groupe alpelisib + fulvestrant et de 18,5 mois dans le groupe placebo + fulvestrant.

► Tolérance

En termes de tolérance, on note un surcroît de toxicité de l'alpelisib en association au fulvestrant par rapport à la monothérapie par fulvestrant notamment en termes d'arrêts de traitement pour EI (1 patient sur 4), d'EI graves (34,9% dans le groupe alpelisib en association au fulvestrant et de 16,7% dans le groupe fulvestrant seul), d'EI de grades 3-4 (76,1% dans le groupe alpelisib en association au fulvestrant et 35,5% des patients du groupe fulvestrant seul). Les principaux EI de grades 3-4 ont été : une hyperglycémie (36,6% vs 0,7%), une éruption cutanée (9,9% vs 0,3%) et une diarrhée (6,7% vs 0,7%).

Données d'ATU

Le dossier du laboratoire mentionne les données d'efficacité et de tolérance de 349 patients ayant bénéficié de l'association alpelisib + fulvestrant sous ATU (ATU nominative ou ATU de cohorte). L'âge médian était de 62,5 ans. Parmi les patients, 44% avaient un indice ECOG 0, 51% ECOG 1 et 5,3% ECOG 2.

Les données d'efficacité et de tolérance ont été cohérentes avec celles de l'étude SOLAR-1. La médiane de survie sans progression a été estimée à 8,8 mois. Les principaux EI ont été des cas d'hyperglycémie (14%) et de rashes cutanés (6%). Au cours du suivi, 2 EI d'issue fatale ont été rapportés : 1 cas survenu chez un patient ayant un carcinome épidermoïde métastatique rapporté comme suspecté d'être lié à l'alpelisib, et 1 cas faisant suite à une intolérance générale rapporté sans lien avec l'alpelisib.

Discussion

Le comparateur dans l'étude SOLAR-1 n'est pas le standard actuel de traitement chez la majorité des patients inclus dans l'étude, soit en échec à un inhibiteur de l'aromatase en monothérapie (94% des patients) où, indépendamment du statut mutationnel PIK3CA, les inhibiteurs de CDK4/6 sont actuellement préconisés, notamment le ribociclib (KISQALI) ou l'abémaciclib (VERZENIOS), tous deux utilisés en association au fulvestrant. Ce d'autant que peu de patients de l'étude (6%) avaient antérieurement bénéficié d'un traitement par ces molécules.

Toutefois, lors du démarrage de l'étude SOLAR-1, aucun inhibiteur de CDK 4/6 ne disposait d'une AMM dans le traitement du cancer du sein avancé ou métastatique RH+/HER2-.

Au total, dans la population de l'AMM (soit après une hormonothérapie en monothérapie), le traitement par PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant a démontré une supériorité uniquement en termes de survie sans progression (+5,3 mois) sans impact démontré sur la survie globale par rapport au fulvestrant en monothérapie, comparateur acceptable à la date de début de l'étude mais jugé non cliniquement pertinent au jour de l'examen au regard des recommandations de pratique clinique en vigueur^{10,11}. On ne dispose pas de données permettant d'évaluer l'apport de l'alpelisib par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle. De plus, il convient de relever la toxicité de l'alpelisib notamment métabolique (hyperglycémie), digestive (diarrhée) et cutanée (éruptions). Compte tenu des réserves méthodologiques, les données sur la qualité de vie n'ont pas de valeur démonstrative. En l'état actuel du dossier, l'impact supplémentaire de PIQRAY (alpelisib) sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est donc pas démontré.

En conséquence, dans la population définie par l'AMM et en l'état actuel du dossier, PIQRAY (alpelisib) n'apporte pas de réponse au besoin médical partiellement couvert identifié.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du sein RH+ / HER2- / PIK3CA muté		
SAFIR 3033	Etude de phase II randomisée comparant l'association alpelisib + fulvestrant versus la chimiothérapie comme traitement d'entretien des patients ayant un cancer du sein avancé avec mutation PIK3CA	Juillet 2023
Etude Metallica	Etude évaluant l'effet de la metformine comme traitement préventif de l'hyperglycémie dans le cancer de sein avancé RH+/HER2- avec mutation PIK3CA traité par alpelisib en association à une hormonothérapie.	Décembre 2022

7.6.1 Dans d'autres indication

Une étude de phase III (étude EPIK-B2) est en cours dans le traitement d'entretien du cancer du sein HER2+ avec mutation PIK3CA. Les résultats sont attendus pour novembre 2029.

Une étude de phase II est en cours dans le traitement du cancer du sein triple négatif avec mutation PIK3CA (résultats pour décembre 2021) ainsi qu'une étude de phase III (étude EPIK-B3, résultats attendus pour juin 2025).

Une étude de phase III est en cours dans le cancer de l'ovaire (étude EPIK-O, résultats attendus pour 2024).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique de prise en charge des cancers du sein avancés RH+/HER2- (60 à 70% des cas) avec atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme repose sur la chimiothérapie. En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, la stratégie thérapeutique repose sur l'hormonothérapie.

En l'absence de traitement jusque-là disponible dans la prise en charge spécifique des patients porteurs de la mutation PIK3CA, ces patients sont traités indépendamment de leur statut mutationnel.

Chez les femmes ménopausées, les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens (anastrozole ou létrozole) étaient recommandés en 1^{ère} ligne sauf s'ils ont été préalablement administrés dans le cadre d'un traitement adjuvant arrêté depuis moins de 12 mois. Aujourd'hui, les recommandations actuelles de pratique clinique^{10,11} préconisent pour une majorité des patientes l'ajout d'un inhibiteur de CDK4/6 [IBRANCE (palbociclib), KISQALI (ribociclib) ou VERZENIOS (abémaciclib)] à l'inhibiteur de l'aromatase. Elles placent l'association hormonothérapie + inhibiteurs de CDK4/6 comme le standard actuel de traitement du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé. KISQALI (ribociclib) en association au fulvestrant est aussi une option thérapeutique chez les femmes diagnostiquées d'emblée au stade avancé ou en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante.

Le traitement de 2^{ème} ligne au stade avancé dépendra notamment du traitement reçu en 1^{ère} ligne. Après une 1^{ère} ligne associant inhibiteur de l'aromatase et inhibiteur de CDK4/6, les traitements qui pourront être proposés en 2^{ème} ligne sont le fulvestrant seul, le tamoxifène ou l'exémestane seul ou en association à l'évérolimus, sans que la séquence optimale d'hormonothérapie ne soit clairement établie. Chez les patientes en pré/périménopause, un agoniste de la LHRH (gosérelène ou leucoproréline) doit être associé à ces hormonothérapies^{10,11}. Le recours à une chimiothérapie cytotoxique est une option disponible à n'envisager qu'en cas de présentation agressive de la maladie.

En 2^{ème} ligne du stade avancé après une 1^{ère} ligne d'hormonothérapie administrée en monothérapie, l'association d'une hormonothérapie à un inhibiteur de CDK4/6 est recommandée^{10,11}. La supériorité des inhibiteurs de CDK4/6 dans le cadre de leur association à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne notamment par fulvestrant en comparaison à cette dernière a été démontrée en termes de survie sans progression avec toutefois un surcroît de toxicité. Un gain en survie globale a aussi été démontré pour KISQALI (ribociclib) et VERZENIOS (abémaciclib)¹².

Place de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant dans la stratégie thérapeutique :

Selon son AMM, PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant est indiqué après une hormonothérapie administrée en monothérapie dans le traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- ayant une mutation PIK3CA. Ce libellé d'AMM restreint a été accordé en l'absence de données robustes suffisantes pour conclure à l'efficacité de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant après un traitement par hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK 4/6. En effet, seulement 20 patientes, soit 6% des patientes de l'étude de phase III SOLAR-1, avaient été antérieurement traitées par inhibiteur de CDK4/6.

Compte tenu de :

- la démonstration d'un bénéfice de l'association alpelisib + fulvestrant par rapport à l'hormonothérapie en monothérapie (fulvestrant) en termes de survie sans progression mais sans impact démontré sur la survie globale, sans donnée robuste

de qualité de vie et au prix d'une toxicité significative avec notamment des événements métaboliques (hyperglycémie), digestifs (diarrhée) et cutanés (éruptions) et des événements indésirables de grades 3-4 rapportés chez 76,1% des patients versus 35,5% des patients du groupe fulvestrant seul et,

- l'évolution de la stratégie qui fait désormais de l'association de l'hormonothérapie aux inhibiteurs de CDK4/6 le standard actuel de traitement pour la majorité des patients et rend le comparateur de l'étude (fulvestrant en monothérapie) acceptable à la date de début de l'étude mais non cliniquement pertinent à l'heure actuelle,

la Commission de la Transparence considère qu'à ce jour, dans le champ précis de son indication d'AMM, la place de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant dans la stratégie thérapeutique actuelle ne peut être déterminée.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► Le cancer du sein RH+/HER2-, au stade avancé (localement avancé ou métastatique), est une maladie grave qui engage le pronostic vital.

► Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.

► Compte tenu de :

- la démonstration d'un bénéfice de l'association alpelisib + fulvestrant en termes de survie sans progression sans impact démontré sur la survie globale par rapport au fulvestrant en monothérapie, sans donnée robuste de qualité de vie et au prix d'une toxicité significative avec notamment des événements métaboliques (hyperglycémie), digestifs (diarrhée) et cutanés (éruptions) et des événements indésirables de grades 3-4 rapportés chez 76,1% des patients versus 35,5% des patients du groupe fulvestrant seul,
- du comparateur de l'étude, acceptable à la date de début de l'étude, mais jugé non cliniquement pertinent au jour de l'examen au regard des recommandations en vigueur et qui ne permet pas de positionner l'alpelisib par rapport à la stratégie thérapeutique actuelle,

le rapport efficacité/effets indésirables de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant est mal établi.

► Il existe des alternatives non spécifiques de la mutation PIK3CA.

► A ce jour, en l'absence de donnée de comparaison au standard de traitement actuellement préconisé dans l'indication évaluée, à savoir l'association d'un inhibiteur de CDK 4/6 à une hormonothérapie, la place de PIQRAY (alpelisib) en association au fulvestrant n'est pas connue (cf. rubrique 08. Place dans la stratégie thérapeutique).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique,
- de son incidence au stade avancé,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de réponse au besoin identifié compte tenu de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie, et de l'absence d'éléments permettant d'étayer un impact sur le parcours de soins et/ou de vie

PIQRAY (alpelisib) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PIQRAY (alpelisib) est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

09.3 Population cible

Sans objet

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 26 août 2020 Date d'examen : 2 décembre 2020 Date d'audition : 20 janvier 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>PIQRAY 150 mg, comprimé pelliculé</u> 4 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 14 comprimés (CIP : 34009 302 103 0 7) <u>PIQRAY 200 mg, comprimé pelliculé</u> 2 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 14 comprimés (CIP : 34009 302 103 1 4) <u>PIQRAY 50 mg + 200 mg, comprimé pelliculé</u> 2 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 14 comprimés de 50 mg- 2 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 14 comprimés de 200 mg (CIP : 34009 302 103 2 1)
Demandeur	NOVARTIS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 27/07/2020 PGR Obligation de mise en place d'une mesure post-autorisation : soumission du rapport final de l'étude SOLAR-1, date d'échéance : 31 août 2022.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominatives de décembre 2018 à février 2020 ATU de cohorte (octroyée le 4 décembre 2019, débutée le 3 février 2020 et clôturée le 27 octobre 2020) Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Code ATC	L01XX65

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire