

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

capivasertib

TRUQAP 160 mg et 200 mg,

comprimés pelliculés

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 25 juin 2025

- Cancer du sein
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication :

« TRUQAP est indiqué en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez les femmes pré- ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée. »

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant est une option de traitement chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie.

Du fait de l'absence de données comparatives, la place de TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques non incluses dans l'étude CAPItello-291 (notamment vis-à-vis de l'association everolimus + exemestane ou la chimiothérapie) ne peut pas être précisée.

Dans l'étude CAPItello-291, tous les patients avaient reçu une hormonothérapie antérieure (100 % un traitement à base d'inhibiteur d'aromatase et 44,1 % du tamoxifène) et environ un tiers des patients (30%) de l'étude CAPItello-291 n'avaient pas reçu de traitement par inhibiteur de CDK4/6, alors même que ce traitement était disponible à la date d'inclusion de l'étude (2020) et constitue le traitement de référence des patients en 1^{ère} ligne du stade avancé.

La Commission souligne que dans cette étude les patient(e)s avec un diabète de type 1 ou 2 nécessitant un traitement à base d'insuline et/ou une hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 8,0\%$ (63,9 mmol/mol) ont été exclues. Le plan de gestion de risque retient comme risques importants identifiés l'hyperglycémie qui nécessite

	des investigations supplémentaires (études PASS et PAES cf. rubrique 3.5 programme d'études).
Service médical rendu (SMR)	FAIBLE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès de TRUQAP (capivasertib) en association avec le fulvestrant par rapport au fulvestrant seul dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie. Compte tenu : – de l'indication de l'AMM attribuée à un sous-groupe de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN (41% des patients dans l'étude CAPItello-291), défini après la phase d'inclusion, sans stratification à la randomisation sur ce facteur ; – d'un groupe contrôle (fulvestrant seul) dans l'étude CAPItello-291 que la commission de la transparence a jugé discutable voire non optimale compte tenu des autres alternatives disponibles et de la population hétérogène incluse dans cette étude ; – du gain observé jugé modeste en survie sans progression avec une estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes de 4,2 mois et un HR= 0,50, IC95% [0,38 ; 0,65] ; $p < 0,001$ dans le sous-groupe de patients (41%) avec altération(s) de PIK3CA/AKT1/PTEN ; – de l'absence de démonstration en termes de survie globale à la date de la première analyse intermédiaire ($p=NS$), dans le sous-groupe de patients avec altération(s) de PIK3CA/AKT1/PTEN (analyse finale attendue au Q1 2026) ; – de l'absence de démonstration formelle d'une amélioration de la qualité de vie (critère exploratoire) ; – du profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité notamment avec des événements indésirables (EI) plus fréquents de grades ≥ 3 (39,7% vs. 14,9%), des EI graves (18,0% vs. 8,6%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (14,4% vs. 2,3%) et des décès liés à un EI (1,7% vs. 0,3%) ; la Commission considère que TRUQAP 160 mg et 200 mg (capivasertib), comprimés pelliculés, en association au fulvestrant, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie.
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 6 000 patients par an.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.1 Etude CAPItello-291	11
3.3 Profil de tolérance	18
3.3.1 Données de l'étude clinique CAPItello-291	18
3.3.2 Les données du PGR	20
3.3.3 Données du RCP	20
3.4 Modification du parcours de soins	20
3.5 Programme d'études	21
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26
6. Annexes	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM et périmètre de l'indication concerné par la demande : « TRUQAP est indiqué en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez les femmes pré- ou périménopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	capivasertib (code ATC : L01EX27) TRUQAP 160 milligrammes, comprimé pelliculé – plaquettes aluminium de 64 comprimés (CIP : 34009 302 967 8 3) TRUQAP 200 milligrammes, comprimé pelliculé – plaquettes aluminium de 64 comprimés (CIP : 34009 302 967 9 0)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	AstraZeneca (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 17 juin 2024 Engagements dans le cadre de l'AMM : des études sont attendues cf. rubrique 3.5 programme d'études (page 22)
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement par TRUQAP doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les patients présentant un cancer du sein avancé RE-positif, HER2-négatif doivent être sélectionnés pour un traitement par TRUQAP selon la présence d'une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN qui doivent être évaluées par un DMDIV (Dispositif Médical de Diagnostic In Vitro) marqué CE avec la destination prévue correspondante. Si le DMDIV marqué CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé. <i>Posologie</i> La dose recommandée de TRUQAP est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle (dose journalière totale de 800 mg), pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement. Tableau [..]

	TRUQAP doit être co-administré avec le fulvestrant. La dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg administrée les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Voir le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du fulvestrant pour plus d'informations. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Le capivasertib est un inhibiteur puissant et sélectif de l'activité kinase des 3 isoformes de la sérine/thréonine kinase AKT (AKT1, AKT2 et AKT3).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : demandes de prise en charge en cours d'évaluation. – Pour les Etats-Unis : la Food & Drug Administration (FDA) a approuvé le 16 novembre 2023¹, TRUQAP (capivasertib) : « en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein RH+/HER2-, localement avancé ou métastatique, et présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN (détectable par un test approuvé par la FDA), à la suite d'une progression après au moins un traitement à base d'hormonothérapie en cas de métastases ou de récurrence au cours ou dans les 12 mois suivant la fin d'une thérapie adjuvante. »
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 30 mai 2024 ² .
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 25 juin 2025. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Si au stade localisé, l'objectif du traitement est curatif, au stade localement avancé ou métastatique et malgré les traitements disponibles, le cancer du sein RH+/HER2- reste incurable à ce jour, entraînant un engagement systématique du pronostic vital et un retentissement sur la qualité de vie des patients³.

¹ FDA approves capivasertib with fulvestrant for breast cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-capivasertib-fulvestrant-breast-cancer>

² HAS. Avis de la Commission de la transparence et décision du collège de la Haute Autorité de santé du 30 mai 2024 portant refus d'accès précoce de la spécialité TRUQAP (capivasertib).

³ Anders, Carey K., Rebecca Johnson, Jennifer Litton, Marianne Phillips, et Archie Bleyer. « Breast Cancer before Age 40 Years ». Seminars in Oncology 36, no 3 (juin 2009): 237-49.

Épidémiologie

En France, il s'agit du cancer le plus fréquent chez les femmes avec 61 214 cas estimés en 2023⁴. Cette incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, avec un pic entre 65 et 69 ans, et un âge moyen au diagnostic de 64 ans. Le cancer du sein représentait 33% de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez les femmes et près de 14% de l'ensemble des cancers incidents tous sexes confondus. Un pour cent des cancers du sein survient chez l'homme⁵. Avec 12 600 décès estimés en 2021 en France⁴, le cancer du sein représente également la 1^{ère} cause de mortalité par cancer chez la femme.

Les tumeurs RH+/HER2-, constituent le principal sous-groupe parmi les cancers du sein et représenteraient environ 60 à 70% des cas⁶. Le pronostic des patients atteints d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique reste sombre, avec une médiane de survie globale comprise entre 2,5 et 4 ans⁶. Le taux de survie globale des cancers du sein métastatiques ou localement avancés à 5 ans est de l'ordre de 38%⁷.

Il est estimé qu'environ 40% de ces cancers sont associés à une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN^{8,9,10}.

2.2 Prise en charge actuelle

Le choix du traitement systémique dépend notamment des caractéristiques histologiques de la tumeur, des facteurs prédictifs de réponse aux traitements (expression de récepteurs hormonaux et/ou récepteurs à l'HER2), des traitements antérieurement reçus et de leur tolérance, de la présentation de la maladie métastatique et du délai avant la rechute.

Selon les recommandations internationales^{11,12,13} et nationales^{14,15,16}, la prise en charge du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique est décrite ci-dessous.

La 1^{ère} ligne de traitement repose sur une association entre une hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase (IA) : anastrozole, létrozole ou anti-œstrogènes : fulvestrant, tamoxifène) et un inhibiteur de CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, abémaciclib), avec une démonstration d'un gain en survie globale pour l'abémaciclib et le ribociclib.

⁴ InCA. Panorama des cancers en France. Edition 2024. Disponible sur : <https://www.cancer.fr/catalogue-des-publications/panorama-des-cancers-en-france-edition-2024>

⁵ Defossez G, Le Guyader Peyrou S, Uhry Z et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides.

⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité PIQRAY (alpelisib) du 20 janvier 2021

⁷ Gennari, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 32, 1475–1495 (2021).

⁸ Ciriello, G.; Gatza, M. L.; Beck, A. H. et al.; TCGA Research Network; Perou, C. M. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell* 2015, 163 (2), 506–519

⁹ Browne, I. M, André, F.; Chandarlapaty, S, et al.. Optimal Targeting of PI3K-AKT and mTOR in Advanced Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Lancet Oncol.* 2024, 25 (4)

¹⁰ Pereira, B.; Chin, S.-F.; Rueda, O. M et al.. The Somatic Mutation Profiles of 2,433 Breast Cancers Refines Their Genomic and Transcriptomic Landscapes. *Nat. Commun.* 2016, 7, 11479

¹¹ Gennari, A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 32, 1475–1495 (2021).

¹² NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. Breast Cancer. Version 4.2024. (2024).

¹³ G Curigliano et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2. Avril 2025. Disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer>

¹⁴ Bachelot T et al. Référentiels du cancer du sein du Réseau régional de cancérologie ONCO-AURA. (2021).

¹⁵ Réseau régional de cancérologie du Grand Est. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein. (2019).

¹⁶ Cottu, P., Delaloge, S. & Gligorov, J. Attitudes diagnostiques et thérapeutiques, protocoles de traitement. (2021).

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

En cas de progression, la deuxième ligne de traitement du cancer du sein RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) non résécable ou métastatique, dépend notamment du profil moléculaire tumoral, du type de traitement reçu antérieurement, de l'agressivité du cancer et du profil de toxicité.

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

- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) avec mutation BRCA1/2 ou PALB2, les inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) peuvent être envisagés en première intention (olaparib ou talazoparib).
- Pour les patients RH+ / HER2- (IHC 0, IHC 1+ ou IHC 2+/ISH-) avec mutation PIK3, l'association fulvestrant et alpelisib constitue une option thérapeutique. Si d'autres altérations de la voie PIK3/AKT sont identifiées, l'association fulvestrant et capivasertib représente également une option à considérer.
- Pour les patients RH+ / HER2- avec mutation ESR1, l'élacestrant, un agent sélectif de dégradation des récepteurs aux œstrogènes (SERD), est recommandé.
- En l'absence d'altérations moléculaires ciblables, une deuxième ligne d'hormonothérapie est une option : le fulvestrant seul, l'évérolimus en association à l'exémestane ou au fulvestrant, ou une hormonothérapie associée ou non à un inhibiteur de CDK 4/6 (si les patients n'ont pas reçu d'inhibiteur de CDK 4/6 en 1^{ère} ligne).
- Les chimiothérapies (capecitabine, paclitaxel, doxorubicine ou éribuline) sont également des alternatives thérapeutiques à considérer en cas d'échec à une 1^{ère} ligne de traitement par hormonothérapie associée aux inhibiteurs CDK 4/6, notamment en cas de rechute précoce.

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

Les anticorps conjugués (trastuzumab deruxtecan et sacituzumab govitecan) sont également recommandés en cas de progression après une association entre une hormonothérapie et un inhibiteur de CDK 4/6. Selon les dernières recommandations de l'ESMO¹³, le trastuzumab deruxtecan est recommandé pour les patients RH+ / HER2-faible après au moins une ligne de chimiothérapie. Le sacituzumab govitecan doit être envisagé pour les patients RH+ / HER2-0 après au moins deux lignes de chimiothérapie.

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

Les alternatives thérapeutiques de TRUQAP (capivasertib) sont les traitements recommandés chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+/ HER2-, **présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN** à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie.

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre de l'évaluation :

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Anti-oestrogènes				
NOLVADEX (tamoxifène) AstraZeneca et génériques	« Traitement du carcinome mammaire [...] des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique. [...] »	19/09/2018 (Renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
FASLODEX (fulvestrant) AstraZeneca et génériques	« Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastaté, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par antiestrogène. »	11/10/2017 (Renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
		13/10/2004 (Inscription)	Important	ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.
ORSERDU (élaçant) Stemline Therapeutics B.V. (titulaire) Pharma Blue (Exploitant)	« En monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6. »	26/06/2024 (Inscription)	Modéré	ASMR V par rapport à l'hormonothérapie seule.
Inhibiteurs de l'aromatase				
AROMASINE (exémestane) Pfizer et génériques	« Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par antiestrogènes. »	11/10/2017 (Renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
		10/05/2000 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport à FEMARA et ARIMIDEX. ASMR IV par rapport à LENTARON et ORIMETENE.
ARIMIDEX (anastrozole) AstraZeneca et génériques	« Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée. [...] »	07/10/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
		02/04/1997 (inscription)	Important	ASMR III par rapport à ORIMETENE. ASMR IV par rapport à LENTARON.
FEMARA (létrazole) Novartis Pharma et génériques	« [...] Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes. »	02/12/2015 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet
		05/01/2005 (extension d'indication)	Important	ASMR III par rapport au tamoxifène.
Inhibiteur mTOR				
AFINITOR (évérolimus) Novartis Pharma et génériques	« Traitement du cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs, HER2/neu négatif, en association avec l'exémestane, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique dès récurrence ou progression de la	10/07/2019 (réévaluation)	Modéré	ASMR V en association à l'exémestane par rapport aux comparateurs étudiés (exémestane ou capécitabine).

	maladie et précédemment traitées par un inhibiteur non-stéroïdien de l'aromatase. »			
Inhibiteurs de CDK4/6				
IBRANCE (palbociclib) Pfizer	« Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : – En association au létrozole chez les femmes non prétraitées pour le stade avancé de la maladie et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) dans le cadre d'un traitement adjuvant dans les 12 mois précédents ; – En association au fulvestrant chez les femmes prétraitées par hormonothérapie (au stade avancé ou lors d'un traitement adjuvant pour les progressions précoces). »	18/10/2023 (réévaluation)	Important	En association au létrozole : ASMR V par rapport au létrozole seul en 1 ^{ère} ligne métastatique. En association au fulvestrant : ASMR V par rapport au fulvestrant seul en 1 ^{ère} ligne en cas de progression précoce (moins de 12 mois après la fin du traitement adjuvant) ou en tant que traitement de 2 ^{ème} ligne et plus.
VERZENIOS (abémaciclib) Lilly	« Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : – en association au fulvestrant, en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ainsi qu'en deuxième ligne métastatique après une première ligne d'hormonothérapie ; – en association à un IANS (létrozole ou anastrozole), en première ligne métastatique c'est-à-dire soit chez les femmes ayant un cancer diagnostiqué au stade avancé soit chez les femmes en rechute tardive d'une hormonothérapie adjuvante. »	26/03/2025 (réévaluation)	Important	En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées : ASMR III. En association à un IANS chez les femmes ménopausées : ASMR IV.
KISQALI (ribociclib) Novartis Pharma	« Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme : – en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées, comme traitement initial à base d'hormonothérapie ou après traitement antérieur par hormonothérapie. – en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées, comme traitement initial à base d'hormonothérapie.	26/03/2025 (réévaluation)	Important	En association au fulvestrant chez les femmes ménopausées : ASMR III versus fulvestrant seul. Chez les femmes non ménopausées : ASMR III par rapport à l'association d'un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien (létrozole ou anastrozole) et d'un agoniste de la LH-RH.
Anticorps conjugué				
ENHERTU (trastuzumab dérux-técan) Daiichi Sankyo	« En monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant un cancer du sein HER2-faible non résécable ou métastatique ayant reçu préalablement une chimiothérapie pour la maladie métastatique ou ayant présenté une récurrence de la maladie pendant la chimiothérapie adjuvante	24/05/2023 (extension d'indication)	Important	ASMR III par rapport à la chimiothérapie.

	ou au cours des six mois suivant la fin de la chimiothérapie adjuvante. »			
Inhibiteurs de PARP				
LYNPARZA (olaparib) AstraZeneca	« Traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients devaient avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 5.1 du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs devaient également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. »	11/12/2019 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à une monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine ou éribuline).
TALZENNA (talazoparib) Pfizer		11/12/2019 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à une monochimiothérapie (capécitabine, vinorelbine, éribuline ou gemcitabine).

Les chimiothérapies (notamment capécitabine, paclitaxel, doxorubicine ou éribuline¹⁷) sont également des alternatives thérapeutiques disponibles, ayant une AMM dans le périmètre de l'indication considérée, et sont à considérer en cas de présentation agressive de la maladie.

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

ORSERDU (élacestrant) a reçu un avis défavorable¹⁸ à l'autorisation d'accès précoce pré-AMM dans l'indication suivante : « en monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 et non éligibles à un traitement par un inhibiteur sélectif des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) ». A la suite de l'obtention de l'AMM dans l'indication : « en monothérapie est indiqué pour le traitement des femmes ménopausées et des hommes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux estrogènes (RE), HER2-négatif, avec mutation activatrice du gène ESR1, en progression après au moins une ligne d'hormonothérapie en association avec un inhibiteur de CDK 4/6 », la commission a octroyé dans le cadre du droit commun un service médical rendu (SMR) modéré et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans cette indication¹⁹.

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

PIQRAY (alpelisib) car bien que disposant, d'une AMM dans « Traitement des hommes et des femmes ménopausées atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs, **présentant une mutation PIK3CA**, et ayant progressé

¹⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la spécialité HALAVEN (éribuline) du 23 septembre 2015.

¹⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence et décision du collège de la Haute Autorité de santé du 8 février 2024 portant refus de la demande d'autorisation d'accès précoce de la spécialité ORSERDU (élacestrant).

¹⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à la spécialité ORSERDU (élacestrant) du 26 avril 2024.

après une hormonothérapie en monothérapie », cette spécialité a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale⁶.

→ Traitements non médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

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

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CAPItello-291

Objectif et schéma de l'étude

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

L'étude a débuté le 16 avril 2020 (1er patient inclus) et les données disponibles sont celles de l'analyse principale de la survie sans progression (SSP) au cut-off du 15 août 2022, et de la première analyse intermédiaire de la survie globale (SG) au cut-off du 15 avril 2024. L'étude est toujours en cours et d'autres analyses sont attendues dont l'analyse finale de la survie globale (SG).

Il est à noter que le protocole initial de l'étude a été amendé à quatre reprises. Le sous-groupe de patients présentant une altération des gènes PIK3CA/AKT1/PTEN, correspondant à l'indication sollicitée, a été défini par amendement au protocole en février 2022, soit après la fin des inclusions (octobre 2021). Cette modification tardive du protocole a conduit à l'introduction de la survie sans progression

(SSP) dans ce sous-groupe moléculaire comme co-critère de jugement principal, à la suppression de l'analyse intermédiaire de la SSP dans la population ITT initiale, ainsi qu'à une révision de la stratégie de hiérarchisation des critères de jugement.

Principaux critères d'inclusion

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

Principaux critères d'exclusion

- **anomalies cardiaques ;**
- **anomalies cliniquement significatives du métabolisme du glucose, définies par un diabète de type 1 ou 2 nécessitant un traitement à base d'insuline et/ou hémoglobine glyquées (HbA1c) $\geq 8,0\%$ (63,9 mmol/mol) ;**
- les patients ne pouvaient pas avoir reçu plus de 2 lignes de traitement par hormonothérapie pour une maladie localement avancée ou métastatique ;
- les patients ne pouvaient pas avoir reçu plus de 1 ligne de chimiothérapie pour une maladie localement avancée ou métastatique.

Traitements reçus

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

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

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

La randomisation était stratifiée sur l'existence ou non de métastases hépatiques, l'administration antérieure ou non d'inhibiteurs CDK4/6 et la région géographique.

Population de l'étude

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

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

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

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

Concernant les caractéristiques de la maladie :

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

Concernant les antécédents de traitements :

Tous les patients avaient reçu une hormonothérapie (100 % un traitement à base d'IA et 44,1 % du tamoxifène). Un traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 a été rapporté chez 70,1 % des patients. Une chimiothérapie pour une maladie localement avancée (inopérable) ou métastatique a été rapportée chez 18,2 % des patients. Le nombre de lignes antérieures (incluant les hormonothérapies et chimiothérapies) a été : aucune ligne antérieure (12,6%), une ligne antérieure (62,6%), deux lignes antérieures (21,2%) et trois lignes antérieures (3,7%).

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

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

	Population ITT		Population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN	
	fulvestrant + capi- vasertib (n = 355)	fulvestrant + placebo (n = 353)	fulvestrant + capi- vasertib (n = 155)	fulvestrant + placebo (n = 134)
Thérapie expéri- mentale	0	2 (0,6%)	0	0
Autre	25 (7,0%)	33 (9,3%)	11 (7,1%)	10 (7,5%)

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

	Population ITT			Population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN		
	fulvestrant + capivasertib (n = 355)	fulvestrant + placebo (n=353)	Total (n=708)	fulvestrant + capivasertib (n= 155)	fulvestrant + placebo (n= 134)	Total (n =289)

Inhibiteur CDK 4/6

Traitement (néo)adju- vant uniquement	2 (0,6%)	5 (1,4%)	7 (1,0%)	0	2 (1,5%)	2 (0,7%)
Traitement pour tu- meur localement avan- cée (inopérable) / métastatique	245 (69,0%)	244 (69,1%)	489 (69,1%)	113 (72,9%)	91 (67,9%)	204 (70,6%)
Autre	3 (2,8%)	1 (1,0%)	4 (1,9%)	1 (2,4%)	0	1 (1,2%)

Chimiothérapie

Traitement (néo)adju- vant uniquement	145 (40,8%)	148 (41,9%)	293 (41,4%)	62 (40,0%)	61 (45,5%)	123 (42,6%)
Traitement pour forme localement avancée (inopérable) / métasta- sée	65 (18,3%)	64 (18,1%)	129 (18,2%)	30 (19,4%)	23 (17,2%)	53 (18,3%)

Chimiothérapie (néo)adjuvant

Oui	180 (50,7%)	170 (48,2%)	350 (49,4%)	79 (51,0%)	67 (50,0%)	146 (50,5%)
Non	175 (49,3%)	183 (51,8%)	358 (50,6%)	76 (49,0%)	67 (50,0%)	143 (49,5%)

Lignes de traitement antérieures à base d'hormonothérapie pour les formes localement avancée (inopérable) ou mé- tastatique

0	39 (11,0%)	54 (15,3%)	93 (13,1%)	13 (8,4%)	20 (14,9%)	33 (11,4%)
1	287 (80,8%)	252 (71,4%)	539 (76,1%)	131 (84,5%)	96 (71,6%)	227 (78,5%)
2	29 (8,2%)	47 (13,3%)	76 (10,7%)	11 (7,1%)	18 (13,4%)	29 (10,0%)

Lignes de traitement antérieures par hormonothérapie pour les formes localement avancée (inopérable) ou métasta- tique – comprenant un inhibiteur de l'aromatase

0	42 (11,8%)	56 (15,9%)	98 (13,8%)	15 (9,7%)	21 (15,7%)	36 (12,5%)
1	301 (84,8%)	275 (77,9%)	576 (81,4%)	136 (87,7%)	103 (76,9%)	239 (82,7%)
2	12 (3,4%)	22 (6,2%)	34 (4,8%)	4 (2,6%)	10 (7,5%)	14 (4,8%)

Lignes de traitement antérieures pour les formes localement avancée (inopérable) ou métastatique (incluant les hor- monothérapies et chimiothérapies)a

0	37 (10,4%)	52 (14,7%)	89 (12,6%)	12 (7,7%)	20 (14,9%)	32 (11,1%)
1	235 (66,2%)	208 (58,9%)	443 (62,6%)	107 (69,0%)	79 (59,0%)	186 (64,4%)

	Population ITT			Population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN		
	fulvestrant + capivasertib (n = 355)	fulvestrant + placebo (n=353)	Total (n=708)	fulvestrant + capivasertib (n= 155)	fulvestrant + placebo (n= 134)	Total (n =289)
2	73 (20,6%)	77 (21,8%)	150 (21,2%)	31 (20,0%)	29 (21,6%)	60 (20,8%)
3	10 (2,8%)	16 (4,5%)	26 (3,7%)	5 (3,2)	6 (4,5%)	11 (3,8%)

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

Critères de jugement

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

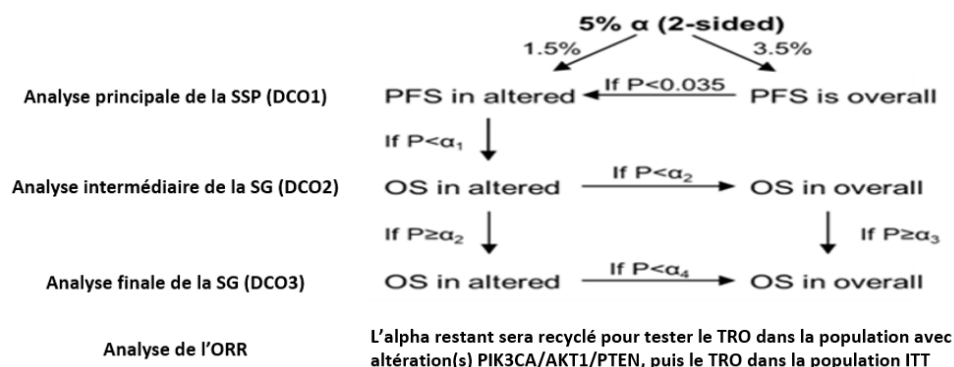
- dans la population totale (population ITT) ;
- dans la population de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN (population sollicitée).

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

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

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

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



Résultats sur le critère de jugement principal (SSP évaluée par l'investigateur))

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

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

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

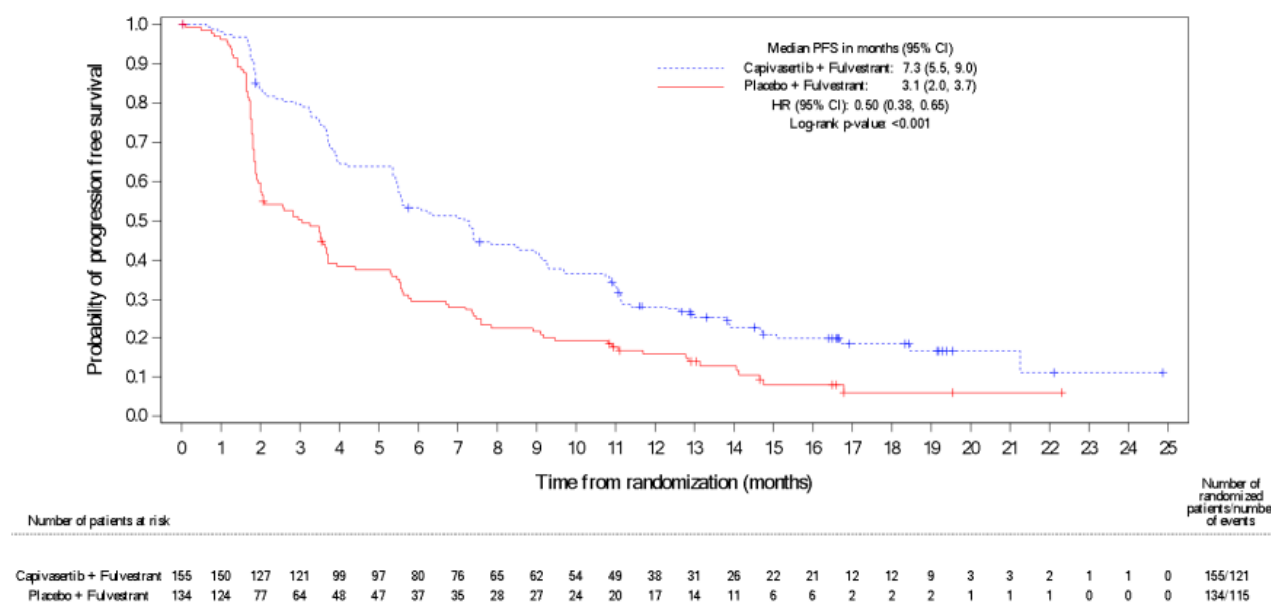
La supériorité du traitement par capivasertib + fulvestrant en SSP a été démontrée dans la population ITT par rapport au placebo + fulvestrant (HR= 0,60, IC95% [0,51 ; 0,71] ; $p < 0,001$). La médiane de SSP, évaluée par l'investigateur, a été de 7,2 mois dans le groupe capivasertib + fulvestrant et de 3,6 mois dans le groupe placebo + fulvestrant, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 3,6 mois.

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

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

La supériorité du traitement par capivasertib + fulvestrant a été démontrée par rapport au placebo + fulvestrant (HR= 0,50, IC95% [0,38 ; 0,65] ; $p < 0,001$). La médiane de SSP, évaluée par l'investigateur, a été de 7,3 mois dans le groupe capivasertib + fulvestrant et de 3,1 mois dans le groupe placebo + fulvestrant, soit une estimation ponctuelle de la différence absolue de 4,2 mois.

Figure 2 : Représentation de Kaplan Meier (KM) de la SSP dans la population avec altérations de l'étude CAPItello-291



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

Dans le sous-groupe de patients sans altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, le HR était de 0,79 [IC95% : 0,61 – 1,02].

A noter que :

- Un test d'interaction (non préspecifié) en fonction du statut PIK3CA/AKT1/PTEN a été fourni, concluant à une hétérogénéité significative de l'effet selon l'existence ou non de ces altérations ($p=0,018$). La présence ou non de ces altérations n'était pas un facteur de stratification à la randomisation.
- Une violation de l'hypothèse de proportionnalité des risques, d'une part, par le test des résidus de Schoenfeld ($p = 0,0047$), et d'autre part, à la lecture des courbes de KM fournies par le laboratoire, suggèrent un effet non constant dans le temps.

- Une analyse en RMST rapporte une médiane de survie de 5,7 mois pour le groupe placebo + fulvestrant et de 9,1 mois dans le groupe capivasertib + fulvestrant, soit une différence absolue de 3,4 mois à 22,3 mois.

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

Au cut-off du 15 avril 2024 (analyse intermédiaire de la SG), avec un suivi médian de 27,5 mois dans le groupe capivasertib + fulvestrant et de 24,7 mois dans le groupe placebo + fulvestrant, les résultats ont été les suivants :

→ La survie globale

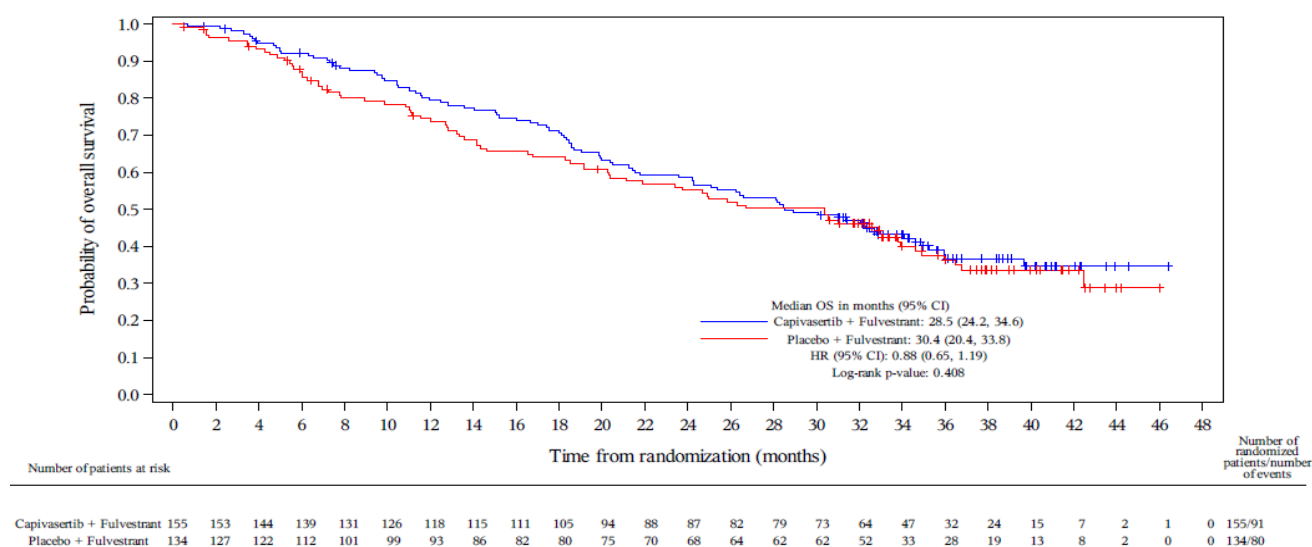
- dans la population de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN (population sollicitée) :

A cette date d'analyse, un total de 91 (58,7%) décès ont été observés dans le groupe capivasertib + fulvestrant et 80 (59,7%) décès dans le groupe placebo + fulvestrant.

La supériorité du traitement par capivasertib + fulvestrant en SG n'a pas été démontrée (données immatures) dans la population avec altération(s) par rapport au placebo + fulvestrant (HR= 0,88, IC95% [0,65 ; 1,19] ; NS).

L'analyse finale de la survie globale est attendue au prochain gel de base (date prévisionnelle : Q1 2026).

Figure 3 : Représentation de Kaplan Meier de la SG dans la population avec altérations de l'étude CAPItello-291



Parmi les causes de censure, plus de 10 % des patients ont été censurés pour des motifs liés à une fin de participation à l'étude avant le décès (retrait de consentement et perdus de vue) : 10,4 % dans le bras capivasertib + fulvestrant et 13,3 % dans le bras placebo + fulvestrant. Ces censures, potentiellement informatives, pourraient être liées à l'évolution de la maladie ou à la tolérance au traitement.

A noter qu'un test d'interaction en fonction du statut PIK3CA/AKT1/PTEN a été fourni (p=NS) sans stratification à la randomisation sur la présence ou non de ces altérations.

– dans la population totale (population ITT) :

Dans la mesure où la survie globale (SG) dans la population de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN n'a pas montré de différence statistiquement significative, la séquence hiérarchique a été interrompue et ce critère devra être évalué au prochain cut-off (analyse finale de la SG).

→ **Le taux de réponse objective**

Le taux de réponse objective (TRO) est un critère secondaire hiérarchisé testé après la survie globale dans la séquence hiérarchique. Dans la mesure où la survie globale n'a pas démontrée de différence statistiquement significative, la séquence hiérarchique a été interrompue et ce critère devrait être évalué au prochain cut-off (analyse finale de la SG).

Qualité de vie

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

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

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de l'étude clinique CAPItello-291

Dans les données issues du second gel de base de l'étude CAPItello-291, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe capivasertib + fulvestrant, par rapport au groupe placebo + fulvestrant (différence de fréquence > 10% entre les groupes) ont été :

- Les troubles gastrointestinaux (diarrhée [72,4% vs. 20,6%], nausées [34,6% vs. 16,3%], diminution de l'appétit [16,6% vs. 6,6%], et vomissements [21,4% vs. 5,7%]) ;
- les troubles dermatologiques (rashs [22,3 % vs. 5,1%] et rash maculopapuleux [16,3% vs. 2,6%]) ;
- la fatigue (20,8% vs. 13,4%) ;
- et les hyperglycémies (17,2% vs. 3,7%).

Evénements indésirables de grade ≥ 3

La proportion de patients ayant présenté des EI de grade ≥ 3 a été plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (39,7%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (14,9%).

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (> 2%) ont été dans le groupe capivasertib + fulvestrant par rapport au groupe placebo + fulvestrant : la diarrhée (10,1% vs. 0,6%), le rash maculopapuleux (6,2% vs. 0%), les rashs (5,4% vs. 0,3%), l'hyperglycémie (2,5% vs. 0,3%) et l'hypokaliémie (2,8% vs. 0%).

Evénements indésirables graves (EIG)

La proportion de patients ayant présenté au moins un EIG a été plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (18,0%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (8,6%).

Les EIG les plus fréquents dans le groupe capivasertib + fulvestrant ont été la diarrhée (9 patients, 2,5% vs. 1 patient, 0,3% dans le groupe placebo), les rashs maculo-papuleux (5 patients, 1,4% vs. aucun dans le groupe placebo), les vomissements (4 patients, 1,1% vs. 2 patients, 0,6% dans le groupe placebo) et l'insuffisance rénale aiguë (4 patients, 1,1% vs. aucun dans le groupe placebo).

Événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement

La proportion de patients avec des EI ayant conduit à l'arrêt de traitement a été plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (14,4%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (2,3%).

Décès

Au total, six patients (1,7%) du groupe capivasertib + fulvestrant sont décédés en raison d'EI (infarctus aigu du myocarde, hémorragie cérébrale, pneumonie par aspiration, septicémie, abcès hépatique et acido-cétose diabétique) et un patient (0,3%) du groupe placebo + fulvestrant est décédé en raison d'un EI (COVID-19). L'abcès hépatique ainsi que l'acidocétose diabétique ont été évalués par l'investigateur comme étant reliés au traitement de l'étude.

EI d'intérêt particulier

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

Hyperglycémie

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à l'hyperglycémie était plus élevée dans le groupe traité par capivasertib + fulvestrant (18%) que dans le groupe traité par placebo + fulvestrant (4,3%) dont 2,5% de grade 3 dans le groupe capivasertib + fulvestrant vs. 0,3% dans le groupe placebo + fulvestrant et 2 EI de grade 4 dans le groupe capivasertib + fulvestrant.

Diarrhée

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à la diarrhée était plus élevée dans le groupe traité par capivasertib + fulvestrant (72,4%) que dans le groupe traité par placebo + fulvestrant (20,9%) dont 10,1% de grade 3 dans le groupe capivasertib + fulvestrant vs. 0,6% dans le groupe placebo + fulvestrant.

Rash

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés aux éruptions cutanées était plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (38,0%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (8,0%) dont 12,1% de grade 3 dans le groupe capivasertib + fulvestrant (5,4 % correspondaient à des rashs) vs. 0,3% dans le groupe placebo + fulvestrant.

Allongement du QT

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

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

A noter que deux patients traités par placebo + fulvestrant (soit 0,6%) ont présenté un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme.

Pneumonie infectieuse

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à des pneumonies infectieuses a été de 2,3% dans le groupe capivasertib + fulvestrant et 3,4% dans le groupe placebo + fulvestrant.

Stomatite

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à la stomatite était plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (21,1%) que dans le groupe placebo + fulvestrant (5,7%). Huit stomatites de grade 3 ont été rapportées dans le groupe traité par capivasertib.

Infection urinaire

La proportion de patients avec des EI d'intérêt liés à des infections urinaires était plus élevée dans le groupe capivasertib + fulvestrant (16,3%) que dans le groupe traité par placebo + fulvestrant (6,9% avec 8 infections urinaires de grade 3 rapportées dans le groupe traité par capivasertib + fulvestrant.

3.3.2 Les données du PGR

Le résumé des risques du PGR de TRUQAP (capivasertib) est présenté dans le tableau ci-dessous (version 2.2) :

Risques importants identifiés	– Acidocétose diabétique
Risques importants potentiels	– Complications de l'hyperglycémie
Informations manquantes	– Tolérance chez les patients avec un diabète de type 1 ou 2 (nécessitant un traitement par insuline ou une HbA1c $\geq$ 8.0%) – Utilisation chez des patients présentant des anomalies du rythme cardiaque cliniquement importants (exemple : allongement de l'intervalle QT)

3.3.3 Données du RCP

Au regard du risque d'hyperglycémie observé chez les patients traités par TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant, il est notamment précisé dans le RCP pour cette spécialité que « une hyperglycémie sévère, associée à une acidocétose diabétique (ACD) et des issues fatales ont été observées chez des patients traités par TRUQAP (voir rubrique 4.8 du RCP). [...] Les patients présentant un diabète doivent être étroitement surveillés et il peut être nécessaire d'intensifier leur traitement antidiabétique. [...]

Avant de commencer un traitement par TRUQAP, les patients doivent être informés du risque d'hyperglycémie associé à ce médicament (voir rubrique 4.8 du RCP) et de la nécessité de contacter immédiatement leur professionnel de santé en cas de survenue de symptômes d'hyperglycémie [...].

Un dosage de la glycémie à jeun (GJ) et de l'HbA1C doit être réalisé avant le traitement par capivasertib et à intervalles réguliers pendant le traitement. » Une surveillance particulière peut être également nécessaire au cours du traitement.

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Dans l'indication :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du sein RE+ /HER2-		
CAPItello-292	Étude de phase Ib/III, ouverte et randomisée, comparant capivasertib en intensification des inhibiteurs des CDK4/6 et du fulvestrant versus les inhibiteurs CDK4/6 et fulvestrant seul, dans les cas de cancer du sein localement avancé, non résécable ou métastatique, avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique négatifs.	Date estimée de fin d'étude : 20/11/2028

Dans une autre indication :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer du sein Triple négatif		
CAPItello-290	Étude de phase III, en double aveugle, randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité de Truqap en association avec le paclitaxel versus placebo en association avec le paclitaxel dans le traitement de la 1re ligne chez les patients atteints de TNBC localement avancé (inopérable) ou métastatique.	Date estimée de fin d'étude : 20/11/2028 (étude arrêtée, objectif principal non atteint)
NCT03801369	Étude de phase II, en ouvert, de l'olaparib en association avec le durvalumab (MEDI4736), le sélumétinib ou le capivasertib, ou en monothérapie avec le céralasertib, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif. Elle évalue l'efficacité de l'association de l'olaparib avec le durvalumab, le sélumétinib, le capivasertib ou le céralasertib seul dans le traitement des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique triple négatif.	31/12/2027 (étude arrêtée)

→ Mesures post-AMM

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, des mesures ont été mises en place post-autorisation pour ce produit et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a l'obligation de mettre en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
PASS et PAES : Une étude de base de données pour évaluer l'efficacité et la sécurité de TRUQAP + fulvestrant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé et de diabète (type 1 ou type 2 ; insulino-dépendant ou non) ayant reçu un traitement endocrinien antérieur.	Q3 2030
Le demandeur doit soumettre les analyses intermédiaires et finales de la SG dès qu'elles sont disponibles.	Q3 2024 Q4 2025
Le demandeur doit évaluer l'efficacité chez les femmes préménopausées spécifiquement lorsque les résultats de CAPItello-292 et CAPItello-290 seront disponibles.	Q1 2028 Q4 2024
La contribution du capivasertib à l'allongement de l'intervalle QT devra être abordée lorsque les résultats de CAPItello-290 seront disponibles.	Q4 2024
Dans le cadre du programme de Phase IIIb sur le capivasertib (y compris les études CAPItana, CAPIttrue et CAPItcorn), le recrutement de patients atteints de diabète sucré cliniquement stable (respectant les critères d'éligibilité définis comme une HbA1c ≤ 8,0 % (63,9 mmol/mol) lors de la sélection) doit être encouragé et des analyses d'efficacité en sous-groupes (TRO, SSP, SG) chez les patients diabétiques dans les études individuelles et dans les analyses combinées doivent être planifiées.	Q4 2027 Q4 2026 Q4 2026

4. Discussion

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

- dans la population ITT (population totale de l'étude) : HR= 0,60, IC95% [0,51 ; 0,71] ; $p < 0,001$;
- dans le sous-groupe avec altérations (population sollicitée représentant 40,8% de la population totale) : HR= 0,50, IC95% [0,38 ; 0,65] ; $p < 0,001$;

Un gain cliniquement pertinent jugé modeste dans ces deux populations a été observé avec un court recul (suivi médian < 15 mois).

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

- la population incluse dans l'étude CAPITello-291 était hétérogène en termes notamment d'histoire de la maladie, statut pré/péri ou postménopause, d'antécédents de traitement, et de nombre de lignes de traitement (aucune ligne antérieure (12,6%), une ligne antérieure (62,6%), deux lignes antérieures (21,2%) et trois lignes antérieures (3,7%)). Ont été ainsi inclus dans cette étude des patients ayant reçu (70%) ou non reçu (30%) un traitement antérieur par des inhibiteurs de CDK4/6²⁰ alors même que les inhibiteurs de CDK4/6 étaient disponibles à la date d'inclusion de l'étude (2020) et que leur utilisation associée à l'hormonothérapie était déjà un standard de traitement en 1ère ligne ; A noter toutefois, que le comparateur pour ces patients aurait été un inhibiteur de CDK 4/6 associé notamment à un inhibiteur de l'aromatase
- le choix du comparateur (fulvestrant seul) est discutable dans la mesure où d'autres alternatives telles que l'association évérolimus/exémestane, ou encore la chimiothérapie existent, ce qui ne permet pas de connaître la place de cette association dans la stratégie thérapeutique actuelle. Par ailleurs, le statut mutationnel BRCA et HER2 faible n'est pas connu ; pour ces sous-groupes de patients, un autre comparateur est disponible, ce qui remet en cause le choix du comparateur unique.
- le sous-groupe de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN, faisant l'objet de l'indication sollicitée, a été défini par amendement au protocole en février 2022 et après la fin des inclusions en octobre 2021, sans stratification de la randomisation sur ce facteur et donc source de possibles déséquilibres entre les groupes traités sur des facteurs pronostiques, à l'origine d'un biais de confusion potentiel ;
- aucun bénéfice n'a été démontré en termes de survie globale entre les groupes dans la population avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN lors de la première analyse intermédiaire (HR = 0,88 ; IC95% [0,65 ; 1,19] ; $p=NS$, après un suivi médian de 27,5 mois. L'analyse finale de la survie globale est attendue au prochain gel de base (date prévisionnelle : Q1 2026) ;
- compte tenu du caractère exploratoire des résultats de qualité de vie, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie ;
- on a observé un surcroît de toxicité suite à l'ajout du capivasertib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul, marqué par des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (39,7% vs. 14,9%), des EI graves (18,0% vs. 8,6%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (14,4% vs. 2,3%) et des décès liés à un EI (1,7% vs. 0,3%), ainsi que des EI d'intérêt particulier comme

²⁰ Le protocole de l'étude CAPITello permettait d'inclure ou non des patients antérieurement traités par des inhibiteurs de CDK4/6 (un minimum de 51% patients avec des inhibiteurs de CDK4/6 était requis).

l'hyperglycémie (17,2% vs. 3,7%), la diarrhée (72,4% vs. 20,6%) et les éruptions cutanées (38% vs. 8,0%) parmi les plus fréquents.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et les limites méthodologiques citées ci-dessus, l'impact supplémentaire de TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant est une option de traitement chez les patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie.

Du fait de l'absence de données comparatives, la place de TRUQAP (capi-vasertib) vis-à-vis des autres alternatives thérapeutiques non incluses dans l'étude CAPItello-291 (notamment vis-à-vis de l'association everolimus + exemestane ou la chimiothérapie) ne peut pas être précisée.

Dans l'étude CAPItello-291, tous les patients avaient reçu une hormonothérapie antérieure (100 % un traitement à base d'inhibiteur d'aromatase et 44,1 % du tamoxifène) et environ un tiers des patients (30%) de l'étude CAPItello-291 n'ont pas reçu de traitement par inhibiteur de CDK4/6, alors même que ce traitement était disponible à la date d'inclusion de l'étude (2020).

La Commission souligne que dans cette étude les patients avec un diabète de type 1 ou 2 nécessitant un traitement à base d'insuline et/ou une hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 8,0\%$ (63,9 mmol/mol) ont été exclues. Le plan de gestion de risque retient comme risques importants identifiés l'hyperglycémie qui nécessite des investigations supplémentaires (études PASS et PAES cf. rubrique 3.5 programme d'études).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer du sein localement avancé ou métastatique est une maladie grave qui engage le pronostic vital.
- ➔ La spécialité TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/ effets indésirables est jugé faible en raison :

- de la démonstration de supériorité de TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant en termes de survie sans progression (HR= 0,50, IC95% [0,38 ; 0,65] ; p < 0,001) avec un gain jugé modeste, sans démonstration sur la survie globale et la qualité de vie ;
 - du surcroît de toxicité suite à l'ajout du capivasertib au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul, marqué par des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 (39,7% vs. 14,9%), des EI graves (18,0% vs. 8,6%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (14,4% vs. 2,3%) et des décès liés à un EI (1,7% vs. 0,3%).
- ➔ Il s'agit d'un traitement à visée curative à administrer en association au fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie dont la place à partir de la 2^{ème} ligne est mal établie par rapport aux alternatives disponibles.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié, compte-tenu :
 - d'un impact supplémentaire noté uniquement sur la survie sans progression mais soulevant des réserves méthodologiques, avec un effet qui semble non constant dans le temps et sans démonstration d'un gain en survie globale ;
 - d'un impact non démontré sur la qualité de vie ;
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ;
 - de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie ;

TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant 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 TRUQAP 160 mg et 200 mg (capivasertib), comprimés pelliculés, en association au fulvestrant, est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

➔ Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'indication de l'AMM attribuée à un sous-groupe de patients avec altération(s) PIK3CA/AKT1/PTEN (41% des patients dans l'étude CAPItello-291), défini après la phase d'inclusion, sans stratification à la randomisation sur ce facteur ;
- d'un groupe contrôle (fulvestrant seul) dans l'étude CAPItello-291 que la commission de la transparence a jugé discutable voire non optimal compte tenu des autres alternatives disponibles et de la population hétérogène incluse dans cette étude ;
- du gain observé jugé modeste en survie sans progression avec une estimation ponctuelle de la différence absolue des médianes de 4,2 mois et un HR= 0,50, IC95% [0,38 ; 0,65] ; $p < 0,001$ dans le sous-groupe de patients (41%) avec altération(s) de PIK3CA/AKT1/PTEN ;
- de l'absence de démonstration en termes de survie globale à la date de la première analyse intermédiaire ($p=NS$), dans le sous-groupe de patients avec altération(s) de PIK3CA/AKT1/PTEN (analyse finale attendue au Q1 2026) ;
- de l'absence de démonstration formelle d'une amélioration de la qualité de vie (critère exploratoire) ;
- du profil de tolérance marqué par un surcroît de toxicité notamment avec des (EI) plus fréquents de grades ≥ 3 (39,7% vs. 14,9%), des EI graves (18,0% vs. 8,6%), des EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (14,4% vs. 2,3%) et des décès liés à un EI (1,7% vs. 0,3%) ;

la Commission considère que TRUQAP 160 mg et 200 mg (capivasertib), comprimés pelliculés, en association avec le fulvestrant, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport au fulvestrant seul dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie.

5.5 Population cible

La population cible de TRUQAP (capivasertib) en association au fulvestrant correspond aux patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN, à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie.

En France métropolitaine, selon les chiffres de Santé Publique France, le cancer du sein représenterait 61 214 nouveaux cas en 2023²¹. Parmi eux, la proportion de patients avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique de novo est estimée à **7 345** patients/an. Parmi les patients dont le cancer du sein a été diagnostiqué au stade local ou régional, une proportion de 10% à 25% des patients évolueront vers un stade métastatique soit entre **5 387 à 13 467** patients/an. Au total, le nombre de nouveaux patients atteints d'un cancer du sein métastatique chaque année en France est estimé entre **12 732 et 20 812** patients par an.

Parmi ces patients il est estimé que :

- 70% des patients atteints d'un cancer du sein présentent une forme RE+/HER2- (soit 8 912 à 14 568 patients/an) ;

²¹ InCA. Panorama des cancers en France. Edition 2023. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers/Incidence-et-mortalite-des-cancers/Incidence-nationale-des-cancers-en-2023>

- environ 40%^{8,9,10} sont associés à une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN (soit 3 565 à 5 827 patients/an).

L'essai CAPItello-291 a exclu les patients qui avaient déjà reçu un traitement par fulvestrant, plus de 2 lignes d'hormonothérapie ou plus d'une ligne de chimiothérapie dans le cadre métastatique.

En l'absence de données disponibles et de consensus sur la prise en charge à partir de la deuxième ligne de traitement une estimation précise des patients relevant de l'indication de TRUQAP à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie n'est pas possible.

Le nombre de patients atteints d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique, présentant une altération PIK3CA/AKT1/PTEN, et éligibles à une nouvelle ligne d'hormonothérapie à la suite d'une récurrence ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie peut être estimé au maximum à 6000 patients par an.

La population cible est estimée au maximum à 6 000 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

6. Annexes

Figure 4 : Analyses en sous-groupe de l'étude CAPItello-291

