



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2019

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. AFINITOR – Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné et M. Daubert restent dehors. Nous accueillons de nouveau M. Mignot.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints une nouvelle fois, pour AFINITOR. Le chef de projet est [REDACTÉ]. Je lui cède la parole.

[REDACTÉ], **pour la HAS.**- Là, nous changeons de médicament. Nous voyons l'AFINITOR, évérolimus, en association à l'exémestane, dans une indication similaire à une de celles que nous venons de voir, dans le cancer du sein avancé avec récepteurs hormonaux positifs HER2 négatifs chez la femme ménopausée exclusivement et sans atteinte viscérale symptomatique et dans les situations de récurrence ou de progression de la maladie chez des femmes précédemment traitées par inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase.

Pour resituer cette indication, cela correspond à la deuxième ligne et plus (le rectangle du bas) chez des patientes déjà traitées par hormonothérapie. L'évérolimus, AFINITOR, indiqué ici en association à l'exémestane, dispose d'une indication spécifiquement chez la femme ménopausée en deuxième ligne et plus au stade avancé.

Nous revoyons cette association, principalement pour deux raisons, car il y a des données nouvelles issues d'une étude de phase II et pour tenir compte aussi de la stratégie thérapeutique avec l'intégration des médicaments dont nous venons de discuter précédemment.

Pour rappel, cette AMM date de 2012. À l'époque, dans le cadre de l'AMM, il avait été demandé au laboratoire de fournir une étude supplémentaire, BOLERO-6, étude de phase II, pour comparer l'évérolimus seul versus l'association validée par l'AMM, évérolimus + exémestane, dans le traitement du cancer du sein avancé chez la femme non ménopausée en deuxième ligne et plus.

Dans cette indication, la Commission dans son dernier avis de réévaluation avait considéré le SMR modéré et l'ASMR de niveau IV. Nous revoyons le dossier pour le réévaluer à la lumière des nouvelles données.

Nous avons sollicité le Professeur Mignot pour ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Laurent.

M. Le D^r MIGNOT.- Je n'ai été sollicité que pour évaluer BOLERO-6 et pas pour voir l'intégration dans la stratégie.

BOLERO-6 est une étude de phase II. Initialement, nous avions une étude de phase III montrant qu'anti-aromatase + évérolimus en deuxième ligne ou en première ligne si c'était une rechute précoce était mieux en PFS et pas mieux en survie que les anti-aromatases seuls.

Nous avons deux types d'anti-aromatases : les non stéroïdiens, FEMARA et ARIMIDEX, et une stéroïdienne, l'AROMASINE. Ce n'est pas tout à fait la même efficacité même si c'est le même mode d'action. Nous pouvons avoir des efficacités de l'AROMASINE une fois que nous avons échappé aux premiers, FEMARA ou ARIMIDEX.

Cela fait deux lignes de traitement. C'est pourquoi nous essayons d'abord, comme ils ont fait, FEMARA ou ARIMIDEX, et quand cela progresse, on passe à AROMASINE. Il y a un peu de réponses seul. C'est pourquoi ils ont choisi AROMASINE comme association avec l'évérolimus.

██████████, pour la HAS.- Nous venons de parler en nom de spécialités. En DCI, quand on dit AROMASINE, on parle de l'exémestane, donc AFINITOR + exémestane. Les deux autres, ce sont les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdiens, létrozole (FEMARA) et anastrozole (ARIMIDEX).

M. Le D^r MIGNOT.- Une étude de phase II n'est jamais qu'exploratoire. Elle reprend une randomisation avec évérolimus + exémestane versus la capecitabine (XELODA), chimiothérapie orale très utilisée en deuxième et troisième ligne de traitement du cancer du sein.

Que donne l'étude de phase II ? Elle confirme tout à fait que l'association évérolimus-exémestane est une association active. Il y a un bénéfice par rapport à évérolimus seul. Il y a un bénéfice en survie sans progression qui n'est pas très important mais qui est non nul. La survie, c'est 8,4 mois versus 6,8 mois. Donc il y a un bénéfice à l'association par rapport à la thérapie seule. Associer les deux médicaments, c'est bénéfique. Les données de survie sont négatives.

La tolérance, c'est la tolérance de l'évérolimus avec ses mucites, pneumopathies, toxicités hématologiques. Ce n'est pas un médicament facile à utiliser. Mais globalement, ils se sont bien débrouillés. La proportion de patientes pour lesquels les événements indésirables ont conduit à un arrêt de traitement, c'est 17 % exémestane-évérolimus, 19 % évérolimus seul et 20 % capecitabine. C'est similaire.

Que conclure de l'étude de phase II ? Cela confirme qu'en deuxième ligne ou en première ligne s'il y a eu un échappement rapide aux anti-aromatases adjuvants, il y a un bénéfice à utiliser une association anti-aromatase (exémestane) + inhibiteur de mTOR (évérolimus). Le bénéfice est comparable à l'étude d'avant. La médiane de survie sans progression de l'AMM où c'était aussi avec un inhibiteur d'aromatase, c'était 7,8 mois, et nous avons 8,4 mois de médiane de survie sans récurrence. Donc c'est la même chose.

Les données de tolérance, c'est le même type d'intolérance. Cela confirme l'intérêt de l'association plutôt que de la monothérapie par évérolimus seul après échappement aux inhibiteurs d'aromatase.

Qu'apporte la comparaison évérolimus-exémestane versus capécitabine ? Elle ne montre pas de différence de bénéfice en survie sans progression. Ce n'est pas les mêmes toxicités. Évérolimus, c'est la mucite, avec les arthralgies de l'exémestane, la pneumopathie, les toxicités hématologiques. La capécitabine, cela ne fait pas de toxicité hématologique, cela donne un syndrome main-pied, cela peut donner des mucites et la diarrhée. Il faut également vérifier légalement, pour toutes les patientes, qu'il n'y a pas un déficit en DPD. Il y a une prise de sang préalable à faire pour vérifier ce test. Autrement, la capécitabine, c'est un traitement standard en deuxième ligne des cancers du sein. Le choix entre évérolimus-exémestane et capécitabine, cela dépend : si la malade sort de mucite du précédent traitement, on va faire capécitabine avant de la remettre dans la mucite de l'évérolimus. De toute façon, ces deux traitements sont équivalents en bénéfice et seront utilisés l'un après l'autre.

Le grand souci de tout cela, c'est : comment s'intègre cette association exémestane-évérolimus qui est bénéfique dans la stratégie maintenant que nous avons des inhibiteurs CDK 4/6, qui semblent plus efficaces plus efficaces en association aux anti-aromatases et quand même mieux tolérés ? Nous avons appris à manier l'évérolimus. Pour la mucite, il y a des bains de bouche spéciaux aux corticoïdes qui ont transformé la vie des patientes avec des mucites, mais quand même... Il n'y a pas d'étude frontale, donc nous ne savons pas, mais la tolérance globale des inhibiteurs CDK 4/6 est meilleure qu'évérolimus. En pratique, nous utilisons d'abord les inhibiteurs de CDK 4/6 et l'évérolimus plus tard dans la stratégie thérapeutique.

C'est bizarre. L'apport thérapeutique des inhibiteurs de CDK 4/6 est beaucoup plus important que l'évérolimus. L'étude que nous avons là apporte que si nous faisons quelque chose avec l'évérolimus, on le fait en association avec un inhibiteur.

M. LE PRÉSIDENT.- J'allais le dire. Nous jugeons évérolimus versus évérolimus + exémestane.

M. Le D^r MIGNOT.- Il faut associer les deux. C'est mieux.

M. le P^r NIAUDET.- Quelles sont les doses d'évérolimus utilisées ? Selon les indications, on a l'impression qu'il y a beaucoup d'effets secondaires alors que dans d'autres indications...

M. Le D^r MIGNOT.- On module. Normalement, c'est 10 mg. S'il y a trop une grande toxicité, c'est diminué à 7,5 et puis 5. Chez les sujets âgés, il y a des thérapeutes qui commencent à 5 et montent.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas en fonction des taux résiduels ?

M. Le D^r MIGNOT.- Pas du tout.

M. le P^r NIAUDET.- C'est probablement des doses plus élevées que dans d'autres indications qui sont mieux tolérées.

M. Le D^r MIGNOT.- Il n'y a pas de dosage. S'il y a un problème de tolérance, il y a un arrêt traitement et on redémarre à une dose inférieure.

M. Le P^r MERCIER.- Tu as fait allusion à ces merveilleux bains de bouche contenant des corticoïdes. Or, les mucites post-chimiothérapie sont un sujet vraiment important. Chez l'enfant, c'est sûr. C'est publié ? C'est évalué ?

M. Le D^r MIGNOT.- Si, si ! Je pense.

M. le D^r BIRGE.- Comment s'appelle le bain de bouche ?

M. Le D^r MIGNOT.- Je suis sûr que cela a été publié. Nous avons l'ordonnance toute faite, numéro 45 : bains de bouche évérolimus. Cela a transformé la tolérance du traitement.

M. Le P^r MERCIER.- C'est un problème quotidien des enfants et des adultes.

M. Le D^r MIGNOT.- Ce n'est pas la mucite post-chimiothérapie. La mucite post-chimiothérapie est souvent dans un contexte neutropénique. Les corticoïdes ne sont pas le bon traitement. Là, c'est la mucite abrasive de la muqueuse, comme il y a pour les globules blancs et la moelle. À ce moment-là, c'est le champignon qui va dessus, et c'est celui qui fait la mucite. Pour la chimiothérapie, le traitement de la mucite, c'est les antifongiques, fungizone ou les antifongiques per os. Là, c'est une mucite particulière, semblée toxique. Il n'y a pas de neutropénie. On la traite par corticoïde, ce qu'on ne fait pas pour la chimiothérapie.

M. LE PRÉSIDENT.- Patrick a également fait un rapport.

M. le P^r DUFOUR.- Cela rejoint ce que vient de dire Laurent. L'évérolimus : l'intérêt est qu'il a un mécanisme d'action différent des CDK 4/6. Il peut peut-être marcher quand les CDK 4/6 ne marchent plus, mais cela reste à démontrer. C'est l'intérêt potentiel. Par contre, par rapport à ce que nous avons vu auparavant, les bénéfices absolus ne sont pas extraordinaires. Nous sommes à 1,6 mois. Et par rapport à la capécitabine, cela n'apporte pas grand-chose. Nous sommes en retrait par rapport à ce que nous avons vu auparavant.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour le traitement des mucites, il y a des lasers basse fréquence qui ont été évalués, y compris en essais contrôlés, qui donnent des résultats tout à fait intéressants sur la prévention et le traitement des mucites chimio-induites au sens large. C'est plus utilisé en hématologie qu'en tumeurs solides. Il n'y a pas que la cortisone. Les choses avancent.

M. le D^r BLANDON.- Pour aller dans le sens de Patrick Dufour, quand nous regardons les chiffres en survie globale, même si nous ne pouvons pas faire de statistique, nous sommes frappés par le chiffre absolu qui paraît nettement supérieur pour la capécitabine par rapport à l'évérolimus associé ou non à l'anti-aromatase.

M. Le D^r MIGNOT.- 23 mois versus 25. Il y a deux mois de plus de survie avec la capécitabine et ce n'est pas significatif. C'est comparable.

C'est une phase II randomisée. Je ne suis pas statisticien, mais quand j'étais petit, avec les phases II, on regardait les deux bras et cela nous servait d'orientation pour le futur. Maintenant on les interprète comme des études de phase III. Je suis perdu.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, j'ai été éduqué de la même façon.

Est-ce que quelqu'un veut poser une autre question ?

(Réponse négative)

La situation est claire.

Merci pour Laurent pour ces deux dossiers, un très lourd et un peu moins lourd.

Avez-vous des questions complémentaires ?

La situation est simple et a été résumée également par Patrick. Là, nous nous basons à l'évaluation évérolimus versus évérolimus + exémestane, sachant que l'évérolimus seul n'a pas de différence d'efficacité par rapport à capécitabine. Nous évaluons l'association.

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons déjà évalué : SMR modéré et un IV. Nous pouvons rester à modéré mais descendre à V.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire revendique un SMR modéré, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 16 voix

SMR faible : 3 voix

SMR insuffisant : 1 voix

L'ASMR revendiqué est IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 6 voix

ASMR V : unanimité.

