



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 9 juillet 2020

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. KISQALI 200 mg (ribociclib (succinate de)) (CT-18350) – Examen – Réévaluation SMR et ASMR

*Monsieur Daubert se déporte.*

*Madame Basse rejoint la séance en visioconférence.*

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Bonjour Madame, je suis la Vice-présidente et je suis confuse du retard que nous mettons à vous faire présenter votre rapport sur KISQALI. Nous avons eu un énorme dossier à discuter avant et c'est la raison pour laquelle nous avons ce retard.

Je vais passer la parole à [REDACTÉ] qui va nous présenter rapidement ce dossier puis nous écouterons votre rapport.

[REDACTÉ], **pour la HAS.**- Vous allez examiner une demande de réévaluation de la spécialité KISQALI, ribociclib. Cette demande a été effectuée par le laboratoire.

Le ribociclib est un inhibiteur de CDK 4/6. La demande concerne le périmètre de remboursement déterminé dans l'avis de la Commission du 4 septembre 2019, à savoir : « *chez les femmes non ménopausées dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, RH+/HER2-, en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien – traitement initial à base d'hormonothérapie – chez des femmes n'ayant pas d'atteinte viscérale symptomatique* ».

La demande repose sur la mise à disposition de données de survie globale issues d'une analyse prévue au protocole de l'étude pivot MORALEESA-7. Le laboratoire revendique :

- Un SMR important ;
- Une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique ;
- La reconnaissance d'un intérêt de santé publique dans cette population.

Le Docteur Clémence Basse de l'Institut Curie est l'expert externe pour ce dossier ; vous avez pu prendre connaissance de son rapport. Le Professeur Dufour a également expertisé ce dossier et a adressé un rapport à la Commission. Il n'y a pas de contribution d'associations de patients.

Je laisse la parole à Madame Basse.

**M<sup>me</sup> BASSE pour la HAS.**- Merci de me proposer de donner mon avis d'expert sur ce dossier.

KISQALI ou ribociclib, est un médicament produit par la firme Novartis et en effet, l'objet de la discussion de ce dossier aujourd'hui est que le ribociclib a obtenu une ASMR de niveau V et le laboratoire souhaiterait une ASMR de niveau III suite à la proposition de nouvelles données, notamment de survie globale.

Le ribociclib est un inhibiteur du cycle cellulaire permettant de diminuer la prolifération cellulaire, notamment la prolifération tumorale. Ce médicament se prend en comprimé, per os, 3 semaines sur 4 ; il est facile d'utilisation.

Le ribociclib a déjà une indication depuis 2017 chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein RH+, avec les récepteurs hormonaux positifs, HER2 négatif, en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique ou en 1<sup>ère</sup> ligne de cancers localement avancés.

En 2019, suite au résultat de MONALEESA, le ribociclib à une indication plus large, en association, cette fois, au fulvestrant, une hormonothérapie, toujours chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein RH+ HER-.

Lors de la Commission de la Transparence du 4 septembre 2019, suite aux données de l'essai MONALEESA-7, le ribociclib a eu l'indication suivante : chez les femmes ménopausées ou non ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec des récepteurs hormonaux positifs, RH+ HER2 négatif, et en association à une hormonothérapie, cette fois un inhibiteur de l'aromatase.

Il était noté que chez les femmes non ménopausées, en pré ou en péri-ménopause, il était indispensable d'associer un analogue de la LH-RH afin d'obtenir une ménopause artificielle, une castration chimique.

Les données présentées en septembre 2019 avaient donné un SMR important au ribociclib grâce à une amélioration de la survie sans progression. En effet, la TFS augmentait de 10 mois : elle passait à 13 mois dans le bras placebo, et à 23 mois dans le bras ribociclib. Sur ces données d'amélioration de la TFS, Le SMR était important.

Une ASMR de niveau V avait été octroyée, notamment parce qu'il n'y avait pas de données de survie globale et qu'il y avait un signal de toxicité, notamment cardiaque, avec la nécessité de surveillance des électrocardiogrammes.

L'essai MONALEESA-7, présenté à la Commission l'année dernière, est un essai de phase 3, randomisé, incluant 672 patientes, toutes non ménopausées ; elles étaient en préménopause ou péri-ménopause. Elles avaient un cancer du sein RH+ HER2-, localement non résecable, localement avancé ou métastatique. Il y avait 2 bras : un bras dans lequel les patientes recevaient le ribociclib, l'inhibiteur de cycle cellulaire versus placebo, chaque fois en association à une hormonothérapie qui pouvait être un inhibiteur de l'aromatase ou le TAMOXIFÈNE. Comme il s'agissait de femmes non ménopausées, il y avait une castration chimique avec obligatoirement l'ajout de l'analogue de la LH-RH dans les 2 bras.

Les résultats que je vous montre aujourd'hui sont après 15 mois de suivi supplémentaires et permettent d'avoir des données de survie globale.

L'indication du ribociclib a été en association aux inhibiteurs de l'aromatase, mais pas en association au TAMOXIFÈNE. Pour ce sous-groupe de femmes sous ribociclib associé à TAMOXIFÈNE, il y avait un signal en faveur d'une toxicité cardiaque majorée. Donc pas d'indication du ribociclib associé au TAMOXIFÈNE.

La médiane de survie globale pour la population générale de l'étude est atteinte dans le bras placebo – 40,9 mois de médiane de survie globale – alors qu'elle n'est pas atteinte dans le bras ribociclib.

Nous observons une réduction du risque de décès de 29 % dans le bras ribociclib avec un hazard ratio à 0,71 et un p significatif. Donc, une réduction du risque de survie dans le ribociclib. Les courbes de la survie globale sur toute la population étaient globalement superposables les 2 premières années, les 24 premiers mois de traitement ; ensuite, nous observons un décrochage pour les patientes du groupe placebo.

Ce qui nous intéresse aujourd'hui c'est le sous-groupe de patients ayant eu du ribociclib ou le placebo, en association aux inhibiteurs de l'aromatase. Encore une fois, l'indication n'a pas été retenue dans le sous-groupe de patientes recevant du TAMOXIFÈNE.

Les données de survie globale des patientes du sous-groupe ayant reçu un inhibiteur de l'aromatase montrent que la médiane de survie globale a été atteinte dans le groupe placebo, de 40,7 mois – 40,9 dans la population globale, quasiment des données comparables –, mais la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib associé à l'inhibiteur de l'aromatase.

Le taux de décès des patientes de ce sous-groupe associé aux inhibiteurs de l'aromatase, était de 24,6 % *versus* 32,4 % dans le bras placebo. Nous notons une diminution du taux de décès avec un hazard ratio à 0,63.

De même, les courbes de survie globale des patientes dans ce sous-groupe ayant reçues un inhibiteur de l'aromatase montrent que les 2 premières années, les 24 premiers mois, les courbes sont à peu près superposables, mais après 24 mois de traitement, il y a un décrochage pour la courbe des patientes dans le bras placebo.

Les données présentées dans les documents auxquels j'ai eu accès sont une analyse exploratoire de la PFS 2, qui est le délai jusqu'à la 2<sup>ème</sup> progression après la 1<sup>ère</sup> progression, mais en attendant la 2<sup>ème</sup> progression. Cette PFS 2 semble montrer un signal favorable en faveur des patientes ayant reçu initialement du ribociclib et pas du placebo. Cela signifie que malgré la 1<sup>ère</sup> progression, ces patientes ont un délai qui semble plus long et allongé avant la 2<sup>ème</sup> progression par rapport aux patientes ayant eu uniquement du placebo.

La tolérance est globalement comparable à ce qui avait déjà été présenté avec les données initiales lors de la dernière Commission de la transparence. Il n'y a pas de surrisque et de toxicité majorée en prolongeant le suivi de l'étude. Les intolérances connues du ribociclib sont surtout une toxicité hématologique avec une neutropénie, une toxicité digestive et une toxicité cardiaque avec 11 % à 12 % de patientes qui ont un allongement du QT qu'il faut surveiller avec un électrocardiogramme.

Voilà pour les données de survie globale apportées. Il n'y avait pas de données de qualité de vie proposées au cours du suivi de 15 mois supplémentaires alors que des données de qualité de vie avaient été présentées en 2019.

Pour faire un point sur la classe des inhibiteurs de cycle cellulaire à laquelle appartient le ribociclib, ce sont des molécules largement utilisées en pratique clinique parce que ce sont des molécules, les deux autres concurrentes sont l'abémaciclib et le palbociclib. Ces 3 inhibiteurs de cycle cellulaire sont globalement très utilisés chez les femmes ayant un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé en progression métastatique sans atteinte viscérale, bien sûr, sinon il faudrait faire une chimiothérapie. Chez ces patientes, l'inhibiteur de cycle, associé à une hormonothérapie est utilisé parce que ce sont des traitements faciles à utiliser per os donc il y a d'une bonne observance. Les toxicités sont comparables dans les 3 molécules, avec en effet un point de vigilance sur la surveillance de l'ECG avec le ribociclib et un point de vigilance avec l'abémaciclib pour les toxicités digestives et les diarrhées. Toutefois, globalement la tolérance est comparable dans cette nouvelle étude.

L'efficacité est également relativement comparable. L'abémaciclib donne une amélioration de PFS de 14 mois, le palbociclib et le ribociclib de 10 mois pour une amélioration de la PFS. Il est à noter que le ribociclib est le seul à présenter une étude chez les patientes non ménopausées parce que l'abémaciclib et le palbociclib ont eu une indication chez les femmes ménopausées RH+/HER2- avec un cancer du sein métastatique ou localement avancé. L'indication est étendue aux femmes non ménopausées à condition qu'elles aient un traitement analogue à la LH-RH pour faire cette ménopause artificielle, chimique provoquée.

En pratique, nos patientes, qu'elles soient ménopausées ou non, ont accès aux inhibiteurs en association à une hormonothérapie. Si elles ne sont pas ménopausées, nous leur faisons une ménopause artificielle avec les analogues de la LH-RH.

Pour conclure, les données de MONALEESA-7, avec les nouvelles données de survie globale qui nous sont présentées nous rappellent que cet essai est bien mené : un essai de phase 3, contrôlé *versus* placebo montrant des données de survie globale significatives. Ces données proviennent de la 2ème analyse intermédiaire de survie et comme les résultats sont statistiquement significatifs, d'après le laboratoire, il n'y aura pas d'autres données de survie ; c'est la dernière analyse de survie.

À ma connaissance, les autres molécules concurrentes n'ont pas produit de données de survie globale à ce jour dans leur population. C'est un point à noter.

La tolérance est acceptable ; un Point de vigilance sur l'électrocardiogramme dans l'utilisation du ribociclib.

Le fait d'avoir fait une analyse dans ce sous-groupe de patientes non ménopausées, ce sont des données nouvelles ; jusqu'à présent, il s'agissait d'une extension de l'indication chez les femmes ménopausées que l'on étendait aux femmes non ménopausées en leur administrant des analyses de la LH-RH. Néanmoins, dans la pratique, ces patientes non ménopausées et ayant un cancer du sein RH+/HER2-, représentent en moyenne 10 % à 15 % des patientes RH+/HER2-, métastatiques ou localement avancées ; il s'agit d'une sous-population de nos patientes.

Les bémols que je pourrais apporter, c'est que les données qui nous intéressent sont les données du sous-groupe de patientes ayant reçu un inhibiteur de l'aromatase ; l'autre sous-groupe de patientes sous TAMOXIFÈNE n'a pas permis d'avoir une indication.

Je me suis demandé, dans la mesure où les courbes étaient souvent comparables durant les 2 premières années, s'il fallait se poser la question de la stratégie thérapeutique et introduire le ribociclib un peu plus tardivement dans la prise en charge. Dans la pratique clinique, nous introduisons ribociclib dès l'initiation de l'hormonothérapie au stade métastatique et les données exploratoires du PFS 2 semblent aller dans ce sens : Il faudrait introduire ribociclib dès l'initiation du traitement.

Il est dommage de ne pas avoir la médiane de survie globale pour la population du groupe ribociclib, même si la PFS est améliorée de 10 mois dans l'étude MONALEESA-7. Est-ce que cette amélioration de la PFS se traduit en amélioration de la survie globale ? C'est une question que je me pose et nous n'aurons peut-être pas accès à cette information, même s'il y a une réduction du risque de décès de 29 % qui n'est pas négligeable.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Merci beaucoup, c'est très clair. Je vais maintenant passer la parole à Patrick Dufour qui est notre expert interne.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Merci pour l'exposé de Madame Basse.

Personnellement, je n'ai pas de grosses modifications à apporter.

Cependant, il est important de rappeler que par rapport à nos évaluations antérieures sur les inhibiteurs de CDK 4/6, nous avons déjà admis IBRANCE et VERZENIOS. Pour ces deux molécules, nous avons octroyé un SMR insuffisant chez les femmes non ménopausées. Les pratiques sont peut-être différentes, mais dans notre évaluation, nous avons octroyé un SMR insuffisant.

Ensuite, nous avons effectivement vu le KISQALI en septembre 2019 dans la même indication qu'aujourd'hui et nous lui avons octroyé un SMR important, de niveau V ; la question étant de savoir si cela se traduisait par un gain en survie globale, compte tenu de la toxicité hématologique notable liée au produit – il y a assez peu de complications infectieuses ou neutropéniques fébriles – et de problèmes cardiaques, comme cela a été très bien dit.

Nous étions en attente de ces données de survie globale ; elles apparaissent et sont positives. Il y a un gain avec un hazard ratio significatif à 0,71. Nous n'avons pas l'ampleur du bénéfice en termes de valeur absolue ou en termes de mois ; nous pouvons le regretter, mais c'est ainsi.

Sur la tolérance, nous n'avons pas de signaux nouveaux par rapport à ce que nous avons dans la précédente évaluation.

C'est une situation dans laquelle nous avons des données chez des femmes non ménopausées donc en pré ou en péri-ménopause, ce qui n'est pas le cas des autres produits. Par ailleurs, il y a un gain en survie globale que nous ne retrouvons pas dans les autres études.

Par conséquent, pour moi, nous avons tout de même un plus significatif. Nous voulions ces résultats de survie globale pour voir si le gain PFS se traduisait en survie globale ; c'est le cas.

Par conséquent, je pense que dans ces conditions-là, il y a lieu de garder un SMR important comme nous l'avions proposé précédemment et qu'il faut valoriser l'ASMR qui était de niveau V ; pour moi, il doit être supérieur, compte tenu de ces données nouvelles avec un gain de survie.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Je voudrais vous poser deux questions.

Quelle est la proportion de patientes qui recevaient du TAMOXIFÈNE dans l'essai MONALEESA-7 ? Par ailleurs, est-ce que la segmentation a été conçue a priori, et pouvons-nous l'utiliser de façon valable ?

D'autre part, pourquoi n'ont-ils pas prolongé les études de qualité de vie dans cette deuxième partie des résultats ?

**M<sup>me</sup> BASSE, pour la HAS.**- Il y avait plusieurs hormonothérapies possibles, plusieurs inhibiteurs de l'aromatase possible et aussi le TAMOXIFÈNE donc je ne suis pas sûre d'avoir la valeur du nombre de patientes sous TAMOXIFÈNE.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Dans l'étude 29 % des patientes avaient TAMOXIFÈNE, 73 % avaient un inhibiteur de l'aromatase.

C'était stratifié en fonction de TAMOXIFÈNE ou l'inhibiteur de l'aromatase. Je me souviens que lors de notre précédente évaluation, nous avions restreint au LETROZOLE, mais je ne sais plus quelle était la répartition entre LETROZOLE et ANASTROZOLE dans l'étude.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Même en excluant les patientes recevant TAMOXIFÈNE, le résultat est encore exploitable ?

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Tout à fait.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Et la qualité de vie, pourquoi s'en sont-ils affranchis cette fois-ci ?

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Je n'ai pas d'explications.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est dommage.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Oui.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- J'ai 2 brèves questions. La première concerne la courbe de survie qui est affichée dans votre rapport, c'est une courbe de survie globale où sont exclues les patientes TAMOXIFÈNE ?

Par ailleurs, avez-vous une idée de la raison pour laquelle le différentiel de survie n'apparaît qu'au-delà de 2 ans ? Est-ce que c'est la cinétique de la cellule cancéreuse ?

**M<sup>me</sup> BASSE, pour la HAS.**- La courbe affichée dans mon rapport est celle correspondant au sous-groupe de patientes en association aux inhibiteurs de l'aromatase.

Pourquoi avons-nous ce décrochage au bout de 2 ans ? Nous savons qu'en 1<sup>ère</sup> intention, le ribociclib et l'inhibiteur de l'aromatase ont effet de contrôle de la maladie effacé, comme l'on montrait les données de PFS et la survie globale. Je n'ai pas plus d'explications sur la raison pour laquelle ce bras placebo décroche au bout de 2 ans. Ce n'est pas une question d'observance puisque ce traitement est globalement bien pris.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Nous le voyons, elles le prennent en contrôlant la numération, tout simplement.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Patrick, dans ton rapport, tu proposes une ASMR de niveau IV par rapport à IBRANCE, au palbociclib. Dans la mesure où il n'existe pas de comparaison directe, comment vas-tu le valoriser par rapport à IBRANCE ?

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Nous n'avons pas de gain de survie globale pour IBRANCE et nous en avons un avec ce produit-là. À partir du moment où nous avons un gain de survie globale, notre politique a toujours été de valoriser un produit démontrant un gain de survie globale ; c'est uniquement sur cet argument-là.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Ce n'est pas encore démontré ; nous avons moins de décès, mais nous n'avons toujours pas les résultats de survie globale.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.** Il y a tout de même une différence assez significative en termes de décès.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Nous sommes d'accord.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Nous avons la démonstration sur le HR, mais nous n'avons pas encore la quantification.

**M<sup>me</sup> BASSE, pour la HAS.**- Dans les documents que j'ai, il est noté clairement que cela consisterait en l'analyse finale de la survie. Peut-être qu'ensuite, ils vont peut-être l'obtenir à visée exploratoire. Une 3<sup>ème</sup> analyse de survie était prévue, mais comme ils ont une analyse statistiquement significative sur la réduction du taux de décès, les données d'aujourd'hui sont les données finales de survie. C'est ce que j'ai compris dans les documents.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Il n'y a pas d'autres questions à nos experts.

Je vous remercie beaucoup ; vous nous avez bien éclairés. Nous allons maintenant pouvoir délibérer entre nous. Merci de votre rapport, à bientôt.

*Madame Basse quitte la séance en visioconférence.*

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Nous avons octroyé une ASMR de niveau V la fois dernière parce qu'il nous manquait des données de survie globale ; c'était la réticence que nous avions.

Nous avons maintenant des données de survie globale avec un hazard ratio qui a été déjà dit 2 ou 3 fois, donc je pense que nous ne pouvons pas la laisser à V.

Comment le quantifier ? Je comprends bien ce que dit Bernard : il n'y a pas de comparaison par rapport à IBRANCE ; c'est vrai. Soit, nous montons au niveau IV, mais cela paraît étrange ; niveau III, cela me paraît très cher payé. Je suis ennuyé sur le niveau de l'ASMR, mais elle ne peut pas être de niveau V.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Je suis d'accord qu'on ne peut pas laisser un niveau V, mais ils n'ont pas fait l'effort de prolonger la qualité de vie, ce qui est vraiment dommage ; il y a cette petite inconnue sur la stratégie globale. Un niveau IV dans la stratégie ne me paraît pas déraisonnable.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Une ASMR IV dans la stratégie me convient.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- C'est comme cela que je la voyais. Les études de qualité de vie sont très complexes et c'est franchement compliqué de les faire sur des durées très longues. Il y a une fatigue des patients pour remplir les questionnaires qu'il ne faut pas négliger. Là, nous avons tout de même un suivi relativement long donc ce n'est pas très étonnant. Ce n'est pas pour les excuser, mais c'est normal.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Si nous laissons faire, cela ne viendra jamais.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Tu as raison.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Souvent, on dit que c'est exploratoire et on n'en tient pas compte.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Nous leur avons posé la question et ils considèrent bien que celle-ci est l'analyse finale. Ils ont levé l'aveugle de l'étude et ont permis le cross-over. Il y aura tout de même un recueil de données de survie ultérieur, mais ce sera exploratoire et il y aura eu un cross-over. Qu'allons-nous ressortir de ces données ? Pour eux, l'analyse finale est celle qui est significative.

Par rapport à l'ASMR, comme IBRANCE n'est pas remboursé chez les femmes non ménopausées, il est probablement compliqué de mettre une ASMR dans cette situation, même si je comprends le rationnel.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Catherine Simonin pose la question de l'ISP.

Si vous n'avez pas d'autres questions, nous allons pouvoir passer au vote.

Le SMR n'est pas remis en cause. Le laboratoire revendique une ASMR de niveau III et un ISP.

Nous pouvons voter d'abord pour l'ISP et ensuite pour le niveau d'ASMR.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.**- Pour le moment, il n'y avait pas d'ISP ?

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Non, mais c'est une demande du laboratoire.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Dans la stratégie, IBRANCE a une ASMR de niveau III chez les femmes ménopausées, mais par rapport à quoi a-t-il été donné ?

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- Par rapport au LETROZOLE.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Oui, c'est le comparateur de l'étude. En général, lorsque vous octroyez une ASMR vous le libellez par rapport au comparateur de l'étude.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Dans notre avis précédent, nous avions mis LETROZOLE, mais il me semble que nous avons exclu ANASTROZOLE, mais je ne me souviens pas pourquoi. Je pense que dans l'étude, très peu de patientes étaient sous ANASTROZOLE mais je n'en suis pas sûr.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Tu as ces éléments ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- Nous avons bien inclus dans le périmètre de remboursement en association à l'ANASTROZOLE. Cela doit être pour un autre inhibiteur de cycle ; je n'ai plus en tête lequel. Là, nous avons bien des données avec les 2 inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien. Nous nous étions posé la question, l'année dernière, d'une ASMR de niveau V par rapport à quoi ? C'est compliqué puisque l'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien n'a pas d'indication chez les femmes non ménopausées. C'est pour cette raison que nous l'avions mis dans la stratégie parce que si nous mettions *versus* l'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, nous nous retrouvions *versus* un médicament ni indiqué ni remboursé chez les femmes non ménopausées, donc cela mettait en porte à faux...

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- C'est plus simple de voter dans la stratégie.

**[REDACTED], pour la HAS.**- C'est pour cette raison que nous avons été obligés de le mettre dans la stratégie, nous n'avions pas d'autres choix. Nous ne pouvions pas non plus mettre *versus* TAMOXIFÈNE parce que ce n'était pas l'association retenue avec KISQALI. C'est que de mémoire, nous n'avions pas eu trop le choix.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Même si la médiane de survie n'est pas atteinte dans les 2 groupes, le fait qu'il y ait un hazard ratio significatif est tout de même déjà une information extrêmement importante.

Les limitations que vous suggérez à l'interprétation des données de survie globale ne paraissent pas si fortes que cela.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> DEGOS.**- Avez-vous d'autres commentaires ou questions ?

*Aucune demande d'intervention*

Nous allons donc passer au vote.

*Il est procédé au vote par appel nominal.*

Contre l'ISP : 15 voix

ASMR de niveau IV : 15 voix .

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