



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 décembre 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. KISQALI – Réévaluation SMR et ASMR

Madame BASSE rejoint la séance.

M. Le Président.- Bonjour, Madame BASSE. Merci de vous joindre à la commission de la transparence pour l'évaluation de KISQALI. Nous allons donc procéder comme d'habitude, c'est-à-dire que le dossier sera d'abord présenté par notre chef de projet puis nous vous donnerons la parole. Nous la donnerons ensuite à Julien PERON, expert interne à la commission de la transparence.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je tiens à préciser que pour ce dossier, tous les membres peuvent assister au débat et au vote.

Le Chef de projet.- Il s'agit de la réévaluation, à la demande du laboratoire Novartis, de l'amélioration du service médical rendu de KISQALI, qui est le riboside, un inhibiteur des CDK 4/6, dans un périmètre restreint d'une de ses indications d'AMM, à savoir en association au FULVESTRANT dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH positif HER2 négatif chez les femmes ménopausées sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie, donc en première ou deuxième ligne du stade avancé.

Ce périmètre correspond au périmètre de remboursement que vous avez défini dans votre avis initial du 10 juillet 2019. Pour rappel, dans ce périmètre, vous aviez octroyé un SMR important et une ASMR de niveau V par rapport au FULVESTRANT seul, prenant en compte :

- l'absence de démonstration de la supériorité de l'ajout de KISQALI au FULVESTRANT par rapport au FULVESTRANT seul sur la survie sans progression avec un gain absolu 7,7 mois ;
- l'absence de démonstration d'un gain en survie globale par rapport au FULVESTRANT seul ;
- un surcroît de toxicité, notamment des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 avec une fréquence de 78 % versus 29 % avec le FULVESTRANT seul ;
- une toxicité hépatobiliaire et une cardiotoxicité plus marquées.

Par ailleurs, vous n'aviez pas reconnu d'ISP considérant notamment l'absence d'impact démontré sur la mortalité, l'absence de données robustes et de l'impact non étayé sur l'organisation des soins.

La demande de réévaluation d'aujourd'hui repose sur la mise à disposition de nouvelles données de survie globale issues d'une analyse prévue au protocole de l'étude pivot MONALISA 3. Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

En bref rappel, il existe deux autres inhibiteurs des CDK 4/6. Je vais vous afficher une slide. Il est donc disponible dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique RH positif, HER2 négatif, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, soit en association à l'inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, soit en association au Fulvestrant. Ici, nous sommes en association au Fulvestrant. Il existe également VERZENIOS, donc l'abémaciclib, et IBRANCE, le palbociclib, qui ont cette indication.

Pour rappel, jusqu'à ce jour, il n'y avait eu aucun résultat démonstratif d'un gain en survie globale pour ces trois inhibiteurs de CDK 4/6, mais je vous indique aussi par ailleurs que de nouveaux résultats de survie globale de VERZENIOS dans cette même indication ont été publiés et récemment déposés auprès de la HAS par le laboratoire, avec également, comme pour ce dossier, une demande de réévaluation de l'ASMR.

Je vous rappelle également votre réévaluation récente en juillet dernier de KISQALI dans son indication en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et un agoniste de la LH-RH comme traitement initial à base d'hormonothérapie chez les femmes non ménopausées. Vous aviez octroyé en juillet une ASMR de niveau IV, compte tenu notamment du gain démontré en survie globale et de la toxicité du produit.

C'est le Docteur Clémence BASSE, qui est présente, qui est l'expert externe pour ce dossier. Vous avez eu son rapport. Le docteur PERON a également expertisé ce dossier. Nous avons aussi une contribution de l'association Patients en Réseau. Je laisse la parole à Madame BASSE.

M. Le Président.- Merci, Madame BASSE.

M^{me} BASSE.- Merci et bonjour. Je suis le Docteur BASSE. Je suis oncologue médicale. Je travaille à l'Institut Curie. On m'a demandé d'être experte sur ce dossier concernant la molécule ribociclib, ou KISQALI, produite par le laboratoire Novartis, qui demande une réévaluation de l'ASMR compte tenu des nouvelles données récentes de survie globale dans le cadre de l'étude pivot MONALISA 3, qui est une étude qui proposait une association du ribociclib au Fulvestrant, qui est une hormonothérapie, versus placebo plus Fulvestrant.

Juste pour rappel, le ribociclib ou KISQALI est un inhibiteur de cycle cellulaire. On peut aussi dire un inhibiteur de CDK 4/6. Ce sont des traitements qu'on ajoute à l'hormonothérapie chez les patientes qui ont un cancer du sein qui exprime les récepteurs hormonaux, donc RH positives, HER2 négatives, qui ont un stade avancé ou métastatique. Ce sont donc des patientes qui ne sont pas en traitement curatif. On ajoute l'inhibiteur du cycle à l'hormonothérapie pour contrer les mécanismes de résistance à l'hormonothérapie.

Aujourd'hui, les recommandations européennes pour l'utilisation de ces inhibiteurs de CDK 4/6 ou inhibiteurs de cycle cellulaire, sont d'utiliser au plus tôt dans la prise en charge les inhibiteurs de CDK 4/6 au stade avancé ou métastatique chez les patientes qui sont dans une prise en charge qui n'est donc plus curative. On associe ces inhibiteurs de cycle à une hormonothérapie, qui peut être soit les anti-aromatases, soit le Fulvestrant. Il y a trois molécules concurrentes, ribociclib, palbociclib et abémaciclib, comme cela a été signalé.

L'indication d'utilisation des inhibiteurs de CDK 4/6 est donc chez les femmes ménopausées qui ont un cancer du sein avancé ou métastatique, RH positives HER2 négatives, en association à une hormonothérapie, qui n'ont pas de crise viscérale, donc d'atteinte viscérale importante qui menacerait le pronostic vital. L'indication est en première ligne ou en deuxième ligne, la deuxième ligne c'est-à-dire après progression suite à une hormonothérapie seule qui aurait été reçue antérieurement.

Concernant ces 3 inhibiteurs de cycle cellulaire dont je vous ai parlé, l'efficacité est globalement comparable. La tolérance est également globalement comparable. Finalement dans la pratique, on les utilise de façon assez comparable aussi.

Pour revenir à la demande actuelle de révision de l'ASMR, cette demande se base sur les nouvelles données de survie globale de MONALISA 3, l'étude pivot qui est une étude de phase III randomisée versus placebo sur 360 patients.

Les résultats en 2017 avaient permis d'obtenir des résultats de survie sans progression statistiquement significatifs dans le bras ribociclib — donc KISQALI — plus Fulvestrant, et c'était en faveur du bras KISQALI plus Fulvestrant. C'était donc une survie sans progression qui était favorable à ce moment-là.

Aujourd'hui, 19 mois plus tard, ce qui est intéressant comme résultat, et c'est le résultat à retenir de ce dossier pour moi, c'est qu'il y a un vrai bénéfice en survie globale, vu que le résultat est statistiquement significatif. La médiane de survie globale n'est pas atteinte dans le bras KISQALI plus Fulvestrant, et la médiane de survie globale atteint 40 mois dans le bras placebo plus Fulvestrant. Il y a un risque de décès abaissé de 28 %. C'est donc un gain indéniable de survie globale dans le bras associant l'inhibiteur de cycle au Fulvestrant.

Peut-être que ce qui est dommage, c'est que nous n'avons pas la valeur de la médiane de survie globale. Je ne sais pas si nous l'aurons, parce que dans le rapport que j'ai lu, en tout cas, le laboratoire Novartis signale que cette analyse de survie sera l'analyse finale de survie, étant donné que les résultats sont significatifs, et qu'il n'y aurait pas a priori d'analyse ultérieure de survie.

Dans les documents que j'avais, il y avait des analyses en sous-groupes qui concernaient la survie globale. Les patientes ont été séparées entre les patientes qui étaient hormonosensibles, c'est-à-dire les patientes qui n'avaient jamais eu d'hormonothérapie auparavant, ou celles qui rechutaient à plus d'un après la dernière prise d'hormonothérapie. Le deuxième sous-groupe était celui des patientes hormonorésistantes, c'est-à-dire celles qui sont sous hormonothérapie et qui progressent, ou celles qui progressent dans l'année après l'arrêt de l'hormonothérapie qui avait pu être reçue pour le stade localisé antérieurement.

Il y a des résultats intéressants en sous-groupes, mais qui restent des analyses en sous-groupes qui n'avaient pas été prédéfinies au préalable. Nous ne pouvons donc pas vraiment tirer de conclusions.

Il y avait aussi une analyse de la SSP2, avec des résultats qui tendent à montrer qu'il y a un bénéfice à long terme lors de l'association ribociclib — donc KISQALI — plus Fulvestrant au-delà de la première progression, entre la progression 1 et la progression 2. Ce sont des analyses exploratoires intéressantes, mais pour lesquelles selon moi nous ne pouvons pas conclure sur ces éléments.

Concernant la tolérance, il y avait des éléments de vigilance avec le KISQALI, avec des données de toxicité hépatique, hématologique, ainsi qu'une vigilance sur l'ECG et le potentiel allongement du QT. C'est important avec cette molécule, mais finalement, après 19 mois de suivi supplémentaire, la toxicité est comparable. Il n'y a pas de nouvelle toxicité majeure. Nous pouvons donc dire qu'il n'y a pas d'aggravation de la toxicité avec ce suivi additionnel.

Maintenant, dans la pratique, que fait-on ? Je reviens sur le fait que les recommandations encouragent l'initiation d'un inhibiteur de cycle cellulaire, l'une des trois molécules, le plus tôt dans la prise en charge, quand la patiente est au stade avancé ou métastatique avec un cancer du sein RH positif HER2 négatif.

Ensuite, concernant les essais, les essais avec l'hormonothérapie de type inhibiteur de l'aromatase que je vous présentais en page 5 de mon rapport, sont les essais MONARCH 3, PALOMA 2 et MONALISA 2. Ces essais étudient l'abemaciclib plus un anti-aromatase, le palbociclib plus un anti-aromatase, le ribociclib plus un anti-aromatase.

Ces trois essais ont eu des données de survie sans progression statistiquement significative, et ces trois essais étaient chez des patientes ménopausées, naïves d'hormonothérapie, donc qui n'avaient jamais reçu d'hormonothérapie, ou qui rechutaient au-delà de douze mois après la dernière prise d'hormonothérapie. Il est vrai que dans la pratique, en première ligne métastatique ou de stade avancé, on a tendance à proposer l'inhibiteur de cycle cellulaire rapidement, donc dès le début, en association à un anti-aromatase.

Ensuite, les essais que je vous présentais en page 8 et qui testaient un inhibiteur de cycle cellulaire en association au Fulvestrant, qui est une autre forme d'hormonothérapie, sont des essais chez les 3 molécules concurrentes et qui montraient une amélioration de la survie sans progression de façon statistiquement significative, mais chez des patientes qui étaient ménopausées, prétraitées par hormonothérapie, et toutes hormonorésistantes. Soit elles progressaient sous une première ligne d'hormonothérapie, soit elles reprogressaient dans l'année qui suivait l'arrêt de la dernière prise d'hormonothérapie.

C'est à noter que dans l'essai MONALISA 3, il y avait quand même 28 % ou 30 % des patientes, donc un peu moins d'un tiers, qui étaient hormononaïves, mais la majorité, donc les deux tiers, étaient hormonorésistantes aussi. Dans la pratique, en s'appuyant sur ces données, on a donc tendance à donner l'inhibiteur de cycle cellulaire plus le Fulvestrant plutôt à progression sous hormonothérapie et plutôt dans un deuxième temps.

Avec tout ce que je viens de vous dire, nous pouvons aussi envisager le fait que cette population cible du ribociclib plus Fulvestrant est une population qui aura tendance à diminuer en taille dans les mois et années à venir, parce qu'on a tendance à mettre

l'inhibiteur de cycle dès le début avec l'anti-aromatase, et qu'il est moins fréquent d'avoir une patiente qui a eu l'hormonothérapie seule, qui progresse sous hormonothérapie, et chez qui on va initier l'inhibiteur de cycle associé au Fulvestrant.

Pour conclure et pour résumer, ces données de survie globale actualisées nous montrent clairement qu'il y a un bénéfice en survie globale de l'association KISQALI plus Fulvestrant chez des patientes ménopausées RH positives HER2 négatives, dont la majorité de la population, les deux tiers, était hormonorésistante et avait donc déjà reçu une hormonothérapie précédemment.

Cependant, comme cela a été dit précédemment, l'abémaciclib a aussi publié récemment des données de survie globale positives dans MONARCH 2 chez les patientes ménopausées, hormonorésistantes, en association au Fulvestrant.

L'essai PALOMA 3, le palbociclib, n'a pas réussi à montrer d'amélioration de la survie globale de façon statistiquement significative.

Pour conclure, le ribociclib a un réel intérêt associé au Fulvestrant en survie globale et il est en pratique plutôt initié en deuxième ligne après une progression sous hormonothérapie.

M. Le Président. - Très bien, merci beaucoup. Nous allons maintenant écouter Julien PERON.

M. le Dr PERON. - Les données et les éléments de stratégie ont été vraiment très clairement expliqués par notre chef de projet et le Docteur BASSE, donc je vais me contenter de quelques commentaires et opinions sur les données.

Premièrement, j'aimerais rappeler la stratégie globale de traitement de la maladie qui nous intéresse, à savoir le cancer du sein métastatique RH positif HER2 négatif. C'est une pathologie pour laquelle on a de nombreuses options thérapeutiques à disposition, qui sont de type hormonothérapie, hormonothérapie plus thérapie ciblée, chimiothérapie, et même dans certains sous-groupes moléculaires de thérapie ciblée seule.

La stratégie est d'administrer successivement les différents types de traitements à chaque fois jusqu'à échec et l'échec est le plus souvent la progression de la maladie sous traitement.

Il y a depuis des décennies une hétérogénéité majeure de pratiques, même en première ligne de traitement, entre hormonothérapie et chimiothérapie, avec des décisions qui prennent en compte à la fois la caractéristique de la maladie, c'est-à-dire l'agressivité de la présentation, les perceptions des oncologues sur les différents traitements, et les préférences des patientes.

Néanmoins, cette hétérogénéité a été nettement réduite par l'arrivée, justement, de cette classe thérapeutique des inhibiteurs de CDK 4/6, avec maintenant une assez grande homogénéité du traitement dans les lignes précoces, première ou deuxième ligne, par les inhibiteurs de CDK 4/6. Il y a donc une vraie préférence forte à l'hormonothérapie première, ce qui correspond aux recommandations européennes depuis un bon moment.

Les données qui nous intéressent sont l'actualisation des données, principalement de survie globale mais également de survie sans progression, de l'essai MONALISA 3. Cet essai a une caractéristique qui est un avantage ou un inconvénient, selon le point de vue, qui est d'inclure une population très hétérogène de patientes. Elle est hétérogène dans le sens où dans d'autres essais, on a l'habitude de voir des populations assez homogènes en termes de prétraitement par hormonothérapie. Dans cette étude, on pouvait avoir des maladies d'emblée métastatiques, donc en première ligne, des maladies en deuxième ligne de traitement d'hormonothérapie, des maladies en situation de rechute précoce après une hormonothérapie adjuvante ou de rechute tardive après une hormonothérapie adjuvante, ce qui rend cet essai assez particulier. Le bras comparateur était le Fulvestrant plus placebo.

Le suivi médian est long, en tout cas par rapport à d'autres dossiers que nous avons pu expertiser par le passé. C'est un suivi médian de 39 mois pour l'actualisation. Néanmoins, même si c'est long en valeur absolue, dans le contexte d'une maladie à relativement bon pronostic, ce n'est en fait pas si long que cela, comme l'atteste d'ailleurs le fait que la médiane de survie globale n'est pas atteinte dans le bras expérimental, c'est-à-dire le bras ribociclib de l'étude. Nous espérons, et ce serait très intéressant, avoir une analyse plus tardive de la survie globale.

Le bénéfice en survie globale est-il cliniquement pertinent ? Clairement, oui. Après, on va dire que la plupart des bénéfices en survie globale sont pertinents, mais celui-là l'est vraiment de façon importante. La probabilité de survie à 3 ans passe par exemple de 58 % à 67 %. On gagne donc 10 %. Les courbes se séparent de façon très nette. Le hazard ratio est estimé à 0,72, et c'est statistiquement significatif.

Il est à noter que même si le crossover n'était pas programmé dans l'étude, il y a 25 % des patients dans le groupe placebo qui ont déjà reçu, au moment de l'analyse, un inhibiteur de CDK 4/6 post-progression. C'est à noter, parce que du coup c'est remarquable de réussir à avoir un bénéfice important en survie globale dans ce contexte.

Les données de survie sans progression qui avaient été précédemment rapportées et évaluées ont été nettement confirmées par une analyse qu'on va qualifier d'exploratoire, puisque cela ne correspond pas à l'analyse principale de la survie sans progression qui a déjà été réalisée. C'est une analyse exploratoire, mais il est toujours intéressant d'avoir une analyse avec plus de suivi. Il y a un hazard ratio à 0,54, une survie sans progression médiane qui passe de 19 à 34 mois, donc un gain absolu de 14,4 mois. Même si nous faisons fi de la survie globale, c'est un bénéfice majeur. Imaginez, plus d'un an en médiane de survie sans progression en plus, cela simplifie très nettement le parcours de soin global des patientes, et en plus dans notre cas, évidemment, les données de survie globale sont l'élément principal.

Sur la qualité de vie, c'est une analyse qui est exploratoire, il n'y a pas de contrôle du alpha. Néanmoins, sur cette analyse qui restait de bonne qualité même si elle est exploratoire, il n'y a aucune différence vraiment identifiée.

Au niveau de la tolérance, et cela a déjà été évalué, il y a clairement une augmentation, en termes de chiffres, de la fréquence des événements indésirables graves, de grade 3-4, qui

est assez importante. Après, on peut s'intéresser à tel ou tel chiffre, mais si je prends les événements indésirables au moins possiblement en lien avec le traitement, et si je ne m'intéresse qu'aux événements indésirables graves, cela passe de 3 % à 12 %. C'est substantiel.

Néanmoins, il faut noter que la majorité des événements indésirables sont des événements indésirables d'investigation, c'est-à-dire biologiques, le premier étant la neutropénie, qui est honnêtement bien gérée. C'est une molécule que l'on a l'habitude de manier et on a peu d'accidents liés aux neutropénies avec les algorithmes de prise en charge qui sont actuellement très bien définis.

Il y a également des événements indésirables cliniques, néanmoins, qui sont avant tout digestifs, tels que nausée, diarrhée, constipation, ainsi qu'une alopecie. Ce n'est pas comme pour une chimiothérapie de type anthracycline, mais il y a une réelle augmentation des alopecies.

Il y a une précaution spécifique au ribociclib dans le monde des inhibiteurs de CDK 4/6, à savoir la nécessité de surveiller l'allongement de l'intervalle QT. C'est lié à des observations faites dans le développement du précoce de la molécule. Il n'y en a que 3 qui ont été observés dans cette étude. Cela reste donc mineur. Néanmoins, cette surveillance systématique par ECG est recommandée et est implémentée dans la pratique courante, ce qui est rassurant.

En conclusion, nous avons un bénéfice très important en survie globale, ce qui est bien. Nous avons un bénéfice absolument majeur, en termes de suivi sans progression, ce qui est bien aussi. Il n'y a pas grand-chose à dire en qualité de vie, si ce n'est qu'il n'y a pas d'amélioration extrêmement nette identifiable de la qualité de vie.

Nous notons une augmentation de la toxicité, mais essentiellement non clinique. C'est positionné par toutes les recommandations comme la première ligne de préférence, notamment les recommandations qui ont le plus d'impact en France, qui sont celles de l'ABC. C'est donc la première ligne de référence dans la majorité des situations. Cela ne veut pas dire toutes les situations, mais la majorité des situations.

Par conséquent, au final, on le verra surtout en première ligne et très probablement surtout associé aux inhibiteurs de l'aromatase, comme le Docteur BASSE l'a très bien dit d'ailleurs.

La recommandation de l'industriel est une ASMR III. Pour résister, en juillet de cette année nous avons évalué cette même molécule associée aux inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes non ménopausées, avec un dossier qui était assez proche. C'est une population un peu différente, les chiffres eux-mêmes étaient un peu différents, mais la durée de suivi était assez proche et le résultat en survie global était assez proche, avec un résultat en survie sans progression également comparable, au moins en termes d'ampleur d'effet. Il n'y avait pas de différence dans l'évaluation de la toxicité.

Nous avions à ce moment-là attribué une ASMR IV par rapport à l'hormonothérapie seule. Dans un contexte où à mon sens la principale faiblesse du dossier est le fait que nous

n'ayons pas encore une vision définitive de l'effet sur la survie globale, puisque la médiane n'est pas encore atteinte que nous voyez bien que nous n'avons pas la vision à très long terme de la survie globale, le dossier me paraît cohérent avec l'évaluation que nous avons déjà faite en juillet dans la situation des patientes préménopausées, en association aux inhibiteurs de l'aromatase.

M. Le Président.- C'est-à-dire IV.

M. le Dr PERON.- C'est-à-dire IV. Si vous voulez, je peux dire un mot de l'ISP parce que je me suis un petit peu trituré la tête.

À première vue, en voyant le dossier, je me disais « nous sommes sur une maladie fréquente avec une amélioration de la mortalité et du parcours de soin, parce que c'est quand même plus simple de faire cela que d'avoir recours à des deuxièmes lignes de type chimiothérapie ou des médicaments oraux plus toxiques, donc nous pourrions l'attribuer ».

En fait, en recalculant plus précisément, et en tout cas au sens de la doctrine, la prévalence de cette population reste faible. Nous avons un bénéfice en mortalité. Toute la discussion porte sur le parcours de soin. Y a-t-il une amélioration du parcours de soin ? Il me semble en tout cas que par rapport à l'hormonothérapie seule, c'est plutôt l'inverse. Il y a une complexification du parcours de soin.

Le seul élément qui permettrait de dire qu'il y a une amélioration du parcours de soin est le fait de dire que retarder la survie sans progression est une amélioration du parcours de soin, ce qui est discutable, et ce n'est pas comme cela que nous le considérons d'habitude. Du coup, à mon sens il n'y a pas d'ISP.

M. Le Président.- Très bien. Il y a une contribution de l'association Patients en réseau.

M^{me} SIMONIN.- Oui, merci. Cette association Patients en réseau compte 100 adhérents. Elle est non agréée. Il m'a été demandé de dire que le volet administratif globalise des ressources. Pour remplir ce questionnaire, cela a été fait via les réseaux sociaux, l'application, le site internet, à travers Mon réseau cancer du sein, et à travers un collectif qui s'appelle Le Collectif 1310.

Le questionnaire comportait 69 questions et 24 questionnaires ont été exploitables.

Concernant le fardeau de la maladie, ce sont des patients qui ont parfois d'emblée l'annonce d'un cancer du sein métastatique. C'est un cancer dont on ne parle pas, qui a une résonance sociale familiale importante dans les désordres du vécu de cette maladie.

Ces patientes ont besoin d'une explication de la maladie métastatique par leur oncologue, une explication plus appropriée sur les traitements, un temps d'annonce adapté, une orientation vers les soins de support, et un travailleur social, parce que cette annonce désorganise toute leur vie sociale et familiale et a un impact important pour leur vie sexuelle.

L'espoir de ces personnes est dans les traitements classant cette maladie comme étant une pathologie chronique et d'essayer de vivre avec.

Ensuite, concernant l'expérience avec les thérapeutiques actuelles, il est décrit les thérapeutiques avec l'hormonothérapie. Il y a tout un volet là-dessus avec une maîtrise des symptômes, mais une qualité de vie qui est difficile à vivre. Cela a un impact important, notamment sur la vie professionnelle et sociale. Les relations sociales avec les personnes se détériorent.

Vis-à-vis de la thérapeutique, ce qu'elles aimeraient c'est pouvoir vivre avec cette maladie avec une meilleure qualité de vie pour maintenir une activité socioprofessionnelle acceptable, parce que beaucoup des patientes qui ont répondu étaient dans une vie professionnelle active et ont été obligées de réduire cette vie, voire de l'abandonner.

Sur ces questionnaires exploitables, il y a des réponses évoquant un traitement facile à suivre, mais nécessitant un renforcement des examens médicaux de suivi. 51 % des patientes l'ont eu en premier traitement et directement avec une annonce de stade métastatique. 88 % des patientes trouvent que c'est plus pratique, accessible en pharmacie de ville, et que c'est un traitement facile à prendre. C'est important aussi pour la vie sociale et éventuellement professionnelle. Les deux tiers, 63 %, trouvent qu'il y a un renforcement trop important des examens médicaux.

C'est aussi une qualité de vie impactée par le traitement, puisque 68 % des répondantes considèrent que le traitement n'est pas compatible avec le maintien ou la reprise d'une activité professionnelle. 53 % d'entre elles considèrent avoir fortement limité leurs activités quotidiennes, avec un taux de fatigue important, noté à 6,6 sur 10, une dégradation du moral à 5,8 sur 10, et une perturbation du sommeil.

Concernant les effets secondaires importants, c'est surtout la fatigue. 90 % des répondantes considèrent que la fatigue est limitante pour profiter de ce temps qu'elles ont en plus.

La moitié d'entre elles signalent des perturbations sanguines, des nausées, et l'alopecie qui pose également un problème.

Les deux tiers des répondantes déclarent que les effets indésirables sont de survenue rapide, avec beaucoup de gêne pour 55 % des répondantes, tandis qu'il s'agit d'une gêne moyenne pour un tiers d'entre elles.

70 % des répondantes trouvent que dans le long terme, les effets indésirables ne sont pas résolus. Il y a des traitements symptomatiques pour 35 % des patientes et un arrêt temporaire ou définitif a été nécessaire pour 27 % des patientes pour arrêter les effets indésirables. Cela concerne donc presque un tiers des patientes.

Il a été dit au préalable que les 24 répondantes n'amenaient pas, évidemment, une solidité statistique sur cette analyse.

Nous notons également des patientes isolées et insuffisamment accompagnées. Les 69 questions portaient également sur l'accompagnement par les oncologues et l'information reçue, qui est un droit des patients, et il y a quand même une limitation dans l'information, l'accompagnement et les orientations qui seraient nécessaires pour ces personnes, notamment dans les soins de support.

Concernant les points de vigilance, 38 % des patientes interrogées affirment que l'équipe médicale ne leur a pas assez expliqué le traitement. Pour 41 % d'entre elles, aucune action d'accompagnement n'a été indiquée. Dans 80 % des cas, le pharmacien n'avait pas été prévenu en amont de la prescription qui allait être faite, donc elles n'ont pas eu accès immédiatement au traitement dans l'officine.

Enfin, 28 % des répondantes ont émis des attentes fortes sur l'amélioration de l'écoute et de la pédagogie des oncologues.

Voilà ce que je pouvais dire sur cette étude, qui comportait beaucoup de questions, notamment en qualité de vie et sur les effets indésirables ressentis par ces personnes. Je vous remercie.

M. Le Président.- Ok, merci Catherine. Il y a des questions.

M. le Pr^r DUFOUR.- Merci pour les deux exposés très clairs. Je crois qu'il n'est pas discutable qu'il y a un gain important, en termes de survie sans progression et de survie globale. J'avais juste une question concernant l'essai dont on parle aujourd'hui avec le Fulvestrant. Il y a une hétérogénéité des patients, puisqu'il y a quand même une proportion non négligeable de patientes en première ligne, avec des patientes qui sont naïves de traitement ou qui sont résistantes au traitement. J'ai cru comprendre dans l'exposé de Madame BASSE qu'il n'y avait pas moyen d'avoir de données en sous-groupes sur ces deux groupes. Cela paraît bizarre. Est-ce exactement le cas ?

M^{me} BASSE.- Si, il y a des données en sous-groupes. C'est juste que ce sont des données en sous-groupes qui n'étaient pas initialement dans le protocole, mais si, il y a des données. Il me semble qu'en termes de survie globale, en sous-groupes, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. En revanche, en survie sans progression, dans ces sous-groupes, il y avait quand même en faveur du sous-groupe de patientes hormononaïves une médiane de survie sans progression de 33 mois. C'était malgré tout un résultat intéressant en survie sans progression dans ce sous-groupe.

M. le Pr^r DUFOUR.- En termes de survie globale, vous dites que ce n'est pas significatif. Ce n'est pas significatif dans les deux sous-groupes ?

M. le Dr PERON.- Oui, c'est cela. Il n'y a pas d'interaction évidente entre les sous-groupes et l'efficacité. Si on parcellle l'essai, du coup on perd en puissance et aucune des analyses dans chacun des sous-groupes ne devient statistiquement significative, mais il n'y a pas de signal d'interaction entre les sous-groupes et l'efficacité, que ce soit en survie sans progression ou en survie globale.

M. le Pr^r DUFOUR.- Je disais cela parce que quand on compare avec les deux autres produits dans la même situation, dans les deux autres elles n'étaient pas naïves de traitement, c'était tous avec une première ligne, on a des groupes contrôles dont les durées de survie sont franchement différentes, puisqu'on est à 28 mois pour la palbocyclibe et à 37 mois pour l'abémaciclib et là on est à 40 mois, donc il y a quand même des différences importantes.

Cette différence ne peut être faite que dans le groupe KISQALI, où il y a des proportions non négligeables de patientes qui sont en première ligne, mais malgré tout si vous trouvez qu'il n'y a pas de différence, c'est un peu perturbant, mais bon, c'est comme cela.

M. le Dr PERON.- C'est vrai que nous avons tous toujours envie de mettre les essais directement en rapport les uns à côté des autres, mais c'est vrai que ce sont des essais qui ne sont tout simplement pas conduits chez les mêmes patientes. C'est valable pour celui-ci par rapport aux deux autres, mais également celui de l'abémaciclib et du palbociclib, qui sont eux-mêmes entre eux sur des populations très différentes et bien plus graves, avec des patientes parfois prétraitées par chimiothérapie, etc., dans l'essai PALOMA 3, celui du palbociclib.

En fait, même s'ils sont comparables sur les types de traitement, les trois essais ne sont vraiment pas les mêmes sur les populations de patientes incluses, d'où le fait qu'on ne peut pas essayer de comparer les médianes de survie sans progression ou de survie globale d'un essai à l'autre, puisque ce ne sont pas les mêmes patientes.

M. le Pr DUFOUR.- Là, nous avons un essai avec le Fulvestrant, sinon avec l'anti-aromatase cela a été également exposé. Comment se fait le choix entre ces deux traitements ?

M. le Dr PERON.- En première ligne ?

M. le Pr DUFOUR.- Oui.

M. le Dr PERON.- Cela a été vraiment un sujet de débats et même d'études, puisqu'il y a eu un essai, l'essai PARSIFAL, qui a évalué les choses, en sachant qu'en parallèle, si jamais il n'y avait pas eu l'arrivée des CDK 4/6, le Fulvestrant avait démontré un bénéfice, et du coup il se serait probablement imposé, ou en tout cas immiscé dans la stratégie de traitement en première ligne.

Les habitudes étaient les inhibiteurs de l'aromatase. Dans le contexte de l'arrivée des CDK 4/6 inhibiteurs, la plupart des gens étaient jusqu'à présent restés sur leurs habitudes, qui étaient d'ajouter le CDK 4/6 inhibiteur à l'inhibiteur de l'aromatase. Néanmoins, on pouvait se poser la question. Il y a un essai qui a comparé les deux stratégies et qui ne montre aucune différence entre l'inhibiteur de l'aromatase et le Fulvestrant associés au palbocycline, si je ne dis pas de bêtise.

Du coup, il me semble que le débat est tranché et que la communauté va globalement rester sur ces habitudes, qui consistaient à associer des inhibiteurs de l'aromatase en première ligne, en gardant l'éventualité de passer au Fulvestrant si cela était considéré comme préférable pour une raison x ou y, non pour des raisons d'efficacité mais de simplicité de prise. Tout est imaginable. On pourrait éventuellement se poser la question dans les centres qui ont implémenté en pratique le fait de chercher les mutations de résistance aux inhibiteurs de l'aromatase, mais ce n'est vraiment pas la pratique courante donc à mon avis nous pouvons évacuer le débat.

M. le Pr DUFOUR.- Merci.

M. Le Président.- Ensuite, il y a une question de Bernard.

M. le Pr^r GUILLOT.- Merci pour vos exposés. J'ai une question sur la neutropénie, qui est quand même un événement secondaire qui paraît très fréquent. Julien, tu nous dis que vous gérez, je n'ai pas de problème là-dessus, mais je voudrais savoir si ces neutropénies sont associées de manière fréquente à des infections sévères, et d'autre part si elles nécessitent la mise en route de facteurs de croissance.

M^{me} BASSE.- En tout cas, en pratique on ne met pas de facteur de croissance. En général, lorsqu'il y a une neutropénie, on suspend les inhibiteurs de cycle. On attend que la neutropénie s'estompe, quitte à reprendre après ou à une dose inférieure, mais on ne met pas de facteur de croissance.

M. le Dr PERON.- Pour répondre sur l'apparition des aplasies fébriles, je ne vais pas dire qu'elles n'existent pas parce qu'elles existent, mais pour nous qui avons l'habitude des essais de chimiothérapie, nous en avons une proportion extrêmement faible par rapport à la fréquence des neutropénies de grade 4 que nous observons.

C'est-à-dire qu'en gros, la différence de mécanisme d'action entre un inhibiteur de cycle et un cytotoxique, qui provoquent tous les deux des neutropénies, est que dans un cas c'est associé fréquemment à des complications infectieuses, donc des neutropénies fébriles, et dans l'autre cas cela peut arriver mais c'est beaucoup plus rare. Avec une chimiothérapie qui ferait le même taux de neutropénies sévères, nous serions franchement inquiets.

M. le Pr^r GUILLOT.- Ok, c'est clair. Merci pour vos réponses.

M. Le Président.- Françoise ?

M^{me} le Dr DEGOS.- En tant qu'hépatologue, je voudrais que vous me documentiez un petit peu sur les effets secondaires hépatiques. Avez-vous beaucoup d'arrêts de traitement pour atteinte hépatique, soit dans le protocole, soit dans votre expérience, à chacun des deux experts ?

M^{me} BASSE.- Cela arrive, s'il y a une cytolysé hépatique, de changer de molécule vers une molécule qui sera un peu moins hépatotoxique. Si jamais c'est une cytolysé qui persiste, dans ce cas on arrête clairement l'inhibiteur de cycle.

M^{me} le Dr DEGOS.- Vous n'avez pas eu d'hépatite fulminante ?

M^{me} BASSE.- En tout cas moi non.

M. le Dr PERON.- Moi non plus. C'est un problème qui peut arriver, mais il n'est vraiment pas fréquent d'être obligé d'arrêter complètement le CDK 4/6 pour cause hépatique. Ce n'est pas très fréquent.

M^{me} le Dr DEGOS.- Tant mieux.

M. Le Président.- Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions, je vais remercier Madame BASSE parce que nous allons ensuite passer au vote, qui se fait sans l'expert extérieur. Merci beaucoup pour votre évaluation et vos réponses aux questions. Bonne journée.

M^{me} BASSE..- Merci, au revoir.

Madame BASSE quitte la séance.

M. Le Président..- Y a-t-il éventuellement des questions complémentaires pour Julien ? Je trouve que c'était assez clair et ils sont tous les deux d'accord. L'idée est de voter un SMR important, une ASMR IV et pas d'ISP. C'est bien cela, Julien ?

M. le Dr PERON..- C'est en tout cas ma proposition.

M. Le Président..- C'était celle du Bureau aussi.

M. le Dr PERON..- S'il doit y avoir un débat, c'est entre une ASMR III et une ASMR IV, mais je ne vois vraiment aucune raison qui ferait que nous mettrions une ASMR III dans cette situation, en sachant que nous avons mis une ASMR IV en association aux inhibiteurs de l'aromatase pour les patientes préménopausées, donc je proposerais une ASMR IV.

M. Le Président..- Ok. Si vous en êtes d'accord, nous votons en partant sur une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS..- Nous avons donc :

- 20 voix pour une absence d'ISP,
- 20 voix pour un SMR important,
- 20 voix pour une ASMR de niveau IV.

M. Le Président..- Ok, merci.

(La Commission de la transparence s'exprime à l'unanimité en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR IV.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS..- Cela va de soi, Pierre, mais il faut peut-être préciser que c'est évidemment chez les femmes ménopausées en associant au Fulvestrant sans atteinte viscérale symptomatique, et que le niveau IV est par rapport au comparateur de l'étude, donc le Fulvestrant.

M. Le Président..- Oui.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS..- Voulez-vous voter sur table ?

M. Le Président..- Je suis d'accord. C'est ok ?

(La Commission de la transparence n'exprime pas d'objection.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS..- Nous prenons également le même argumentaire que celui que nous avions fait pour les autres, c'est-à-dire dans l'autre indication chez les femmes non ménopausées.