



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 2023

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. Audition réévaluation SMR et ASMR : KISQALI 200 mg (ribociclib (succinate de)) (CT-19832) NOVARTIS PHARMA S.A.S.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- On passe à l'audition de KISQALI. On accueille le laboratoire NOVARTIS.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Mesdames et Messieurs du laboratoire Novartis, bonjour. Nous passons à l'audition du produit KISQALI. Le chef de projet va présenter le dossier. Vous aurez un quart d'heure de présentation de vos diapositives, puis nous discuterons d'une dizaine de minutes et vous interrogerons éventuellement en complément.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. L'audition concerne le dossier de réévaluation de KISQALI dans l'indication suivante : « En association au létrazole dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH + /HER2-négatif, chez la femme ménopausée, non prétraitée pour le stade avancé et n'ayant pas reçu un inhibiteur de l'aromatase dans le cadre d'un traitement adjuvant dans 12 mois précédents et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique qui menace le pronostic vital à court terme. »

C'est un dossier de réévaluation que la commission a évalué le 9 novembre. Il s'appuyait sur une étude de phase III de supériorité randomisée en double aveugle, qui comparait ribociclib/létrazole versus létrazole/placebo chez près de 668 patientes dans l'indication mentionnée plus haut, avec des données complémentaires en termes de survie globale.

Le critère principal de cette étude était la survie sans progression de la maladie. Celle-ci a été évaluée en première évaluation. Les résultats étaient significatifs avec un hazard ratio à 0,56 et une médiane de survie non atteinte. La survie globale constitue le second critère hiérarchisé, objet de la dernière évaluation. Pour ces nouvelles données de survie globale versées au dossier, les résultats sont significatifs, avec un hazard ratio à 0,765 et un gain en médiane de survie de 12,5 mois.

En ce qui concerne les données de tolérance, on note plus d'évènements du grade 3 et 4 dans le groupe traitement, deux décès imputables au traitement et des événements d'intérêt particulier caractérisés par un allongement du QT, des épisodes infectieux et une toxicité rénale, hépatique et hématologique.

La commission a attribué un SMR important et une ASMR IV versus létrazole seul, en prenant en compte les données d'efficacité en survie sans progression et en survie globale et en prenant en compte le profil de tolérance, l'absence de données de qualité de vie et le nombre significatif de perdus de vue dans les 24 premiers mois.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

M. DORIZON.- Bonjour à tous. Je vous souhaite mes meilleurs vœux pour cette nouvelle année et je vous remercie de nous accueillir pour cette audition. Côté NOVARTIS, je suis accompagné d'Astrid Panier, experte accès au marché en oncologie, du Docteur Junien Sirieix en charge du cancer du sein pour notre laboratoire, et de moi-même, Damien Dorizon, directeur prix et économie de la santé. Nous sommes accompagnés par le Professeur Campone en sa qualité d'expert international du cancer du sein.

L'objectif de cette audition est de revenir sur le niveau d'ASMR proposé au premier passage par la commission afin de solliciter une ASMR III en première ligne pour KISQALI. Quand on regarde les éléments clés du dossier par rapport aux éléments doctrinaux qui sous-tendent l'attribution d'une ASMR III, il nous semblait légitime de nous présenter face à vous pour vous partager nos arguments. Je laisse la main au Professeur Campone qui va revenir sur la prise en charge du cancer du sein, et plus spécifiquement sur les avancées majeures que ribociclib a permis.

M. le Pr^r CAMPONE.- Monsieur le Président, Messieurs les vice-présidents, Mesdames et Messieurs les experts, je voudrais apporter mon éclairage de clinicien sur l'apport du ribociclib en association avec le létrazole chez les femmes ménopausées en situation de première ligne métastatique. Avant l'ère des CDK inhibiteurs, le traitement anti-œstrogénique était l'arme que l'on utilisait en première ligne. Comme on peut le voir sur ces courbes, de 2008 à 2016, malheureusement, la survie globale reste à peu près identique. On passe de 43,4 mois à 44,8 mois, ceci avant l'ère des CDK inhibiteurs.

Avec l'arrivée des CDK inhibiteurs, non seulement on améliore la survie sans progression, comme ont pu le montrer les trois études avec les trois CDK inhibiteurs. Cela devient la pierre angulaire aujourd'hui de la première ligne métastatique, avec cet avantage en termes de diminution du risque de progression.

Le point le plus important que tout clinicien cherche, c'est d'améliorer la survie globale des patients. Jusqu'à ce jour, nous n'avions pas de résultat sur la survie globale en première ligne métastatique chez les femmes ménopausées en association avec le létrazole. En 2021, on a eu ces résultats avec le ribociclib qui démontrent, en association avec le létrazole par rapport au létrazole seul, une amélioration, un gain de survie de 12 mois, chose qui n'avait jamais été vue à ce jour en première ligne métastatique des patientes RH +.

Cette survie globale est corrélée à un profil de tolérance acceptable, notamment sur le fait qu'avec un plus long suivi, on a pu constater qu'il n'y avait pas de signaux d'alerte supplémentaires de l'association ribociclib/létrazole et que ces événements survenaient de manière assez précoce. Au fil du temps, le pourcentage de ces événements était négligeable. Ceci a une conséquence très pratique sur la surveillance des patientes car si la surveillance est soutenue les six premiers mois, avec un contrôle de la numération en formule sanguine avant chaque début de chaque cycle et l'ECG uniquement le premier cycle, à partir du sixième mois, tous ces examens ne sont plus du tout inutiles, d'autant plus que ces patientes avec une médiane de PFS de 24 mois, cela allège énormément la surveillance de ces patientes au quotidien.

On peut dire que le ribociclib/létrazole améliore de manière significative la survie sans progression avec un gain de plus de 9,3 mois. Le point le plus important, c'est qu'il y a un gain en termes de survie globale autour de 12 mois, ce qui ne s'est jamais vu à ce jour dans ce type de population et surtout en association avec le létrazole, avec un profil de toxicité acceptable qui permet une amélioration et d'alléger la surveillance au cours du temps.

M. DORIZON.- Merci Professeur. On a repris les quatre éléments clés doctrinaux qui conduisent à la délivrance d'une ASMR III. Sur les trois premiers que sont la sévérité de la maladie, la reconnaissance du besoin médical et la qualité de la démonstration, on considère, à la lecture des avis de la CT, qu'une sorte de consensus se dégage pour reconnaître la réponse de KISQALI.

Si on s'intéresse à la quantité d'effets et à la pertinence clinique, en 2017, sur la base des données de service sans progression versus l'hormonothérapie, la CT a reconnu une ASMR IV au premier représentant de la classe des CDK inhibiteurs, le palbociclib. En 2023, pour déterminer le niveau d'ASMR à attribuer à KISQALI, la CT ne dispose plus seulement que des données de survie sans progression, mais également de nouvelles données de survie globale. Ces nouvelles données nous

apprennent que KISQALI est le seul produit de la classe des CDK inhibiteurs à démontrer une survie globale dans l'indication en première ligne métastasique du cancer du sein, un gain de 12 mois d'OS, c'est exceptionnel. Cela n'avait jamais été démontré ni par nos concurrents, ni dans les précédentes études du ribociclib, qui avaient démontré certes une supériorité, mais avec un gain qui, à l'époque, n'était pas quantifiable.

Enfin, à cette efficacité, s'ajoute une tolérance de mieux en mieux connue et jugée comme acceptable pour KISQALI.

En conclusion et sur la base de l'ensemble de ces éléments, nous considérons qu'ils répondent aux exigences doctrinales. C'est pour cette raison que nous sollicitons une ASMR III pour KISQALI.

Merci pour votre écoute. Nous sommes disponibles pour vos questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une première question va vous être posée par Julien Péron.

M. le D^r PÉRON.- Je vous remercie beaucoup pour cette présentation très claire. J'aurais une question. Dans votre argumentaire, vous semblez faire une différence assez importante entre cette indication du ribociclib et les deux autres qui existent, c'est-à-dire l'association au FULLESTRANT ou l'indication les femmes préménopausées, les deux autres indications qui ont été évaluées. Est-ce que réellement, vous vous faites une différence en termes de qualité de la démonstration ou d'ampleur d'effet entre cette indication et les deux précédentes ?

M. SIRIEIX.- En termes de qualité de la démonstration, on est d'accord que les trois essais sont extrêmement bien montés et la robustesse de leurs résultats ne peut pas être remise en cause. Le bénéfice démontré pour cette population préménopausée de première ligne est un bénéfice absolu de 12,5 mois, ce qui est supérieur à tout ce qui a pu être démontré jusqu'à présent et supérieur à la population de patientes préménopausées de premières lignes hormono-sensibles, représente également une population de patientes bien plus fréquentes et représente la population du quotidien. Je pense que les trois quarts des patientes sont des patientes ménopausées dans le cancer du sein RH + /HER2-négatif. C'est dans cette population la plus fréquente que la démonstration du bénéfice le plus élevé est démontrée. En termes d'impact sur la santé des patientes, c'est cette étude qui démontre le bénéfice le plus important.

M. le P^r COCHAT, Président- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai une question qui m'a interpellée en regardant vos courbes de survie actualisées en 2021. Je me suis demandé pourquoi il restait autant de censures dans les 18 premiers mois de l'étude. On est passé d'un suivi de 2018 à 2021, donc trois ans de suivi supplémentaire. Pourtant, il reste des sujets non à jour dans les 20 premiers mois, presque dans les 18. Si vous regardez votre diapositive numéro 6

M. SIRIEIX.- On a refait le point sur ces perdus de vue et sur le fait qu'ils survenaient dans les 24 premiers mois. Ce n'est pas toujours facile d'avoir toutes les réponses. On sait que la plupart de ces patients perdus de vue sont en réalité des résiliations du consentement de patients. La très grande majorité, plus de 80 % de ces patients ont résilié leur consentement aux États-Unis. Il se trouve que sur cette période, les 24 premiers mois, c'est le moment où l'IBRANCE est devenu accessible aux États-Unis. Il est possible, ce n'est pas du tout une certitude et je ne peux pas avoir cette démonstration, que cela a pu avoir un impact. Un certain nombre de patients peuvent résilier leur consentement pour accéder à une molécule maintenant disponible plutôt que d'être dans un essai où il faut (coupure son 11, 00'29'49). Dans cet essai, on est en double aveugle. Les patients ne savent pas quel traitement ils prennent.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils n'ont pas été inclus le même jour, ni la même année. Ils n'ont pas été inclus en même temps, ces patients. La disponibilité de ce nouveau traitement qui a été rendu disponible aux États-Unis, cela n'aurait pas conduit à des censures uniquement les 20 premiers mois. C'est cela que je ne comprends pas. Je ne vois pas pourquoi le fait d'avoir actualisé les données, ces censures persistent. Tout de suite après leurs inclusions, les gens ont retiré leur consentement et vous le mettez sur le fait qu'un médicament était disponible aux États-Unis. Je ne suis pas sûre d'avoir compris.

M^{me} PANIER.- Si je peux me permettre de compléter ces premiers éléments de réponse. En l'occurrence, les censures ont eu lieu en 2015-16, la date de mise à disposition de l'IBRANCE sur le marché américain. Elles n'ont pas toutes eu lieu en même temps. C'est sur ces deux années-là qu'on voit 80 % des censures aux États-Unis, qui représentent la majorité des censures observées durant ces 24 premiers mois. Sur ces deux années-là, c'est là où l'on voit les censures et cela correspond au lancement d'IBRANCE aux États-Unis.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Pas d'autres questions ? On va réfléchir à nouveau à votre demande et on vous demande de nous quitter. Bonne soirée. Merci à vous.

Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je ne me souviens plus pourquoi on n'avait pas donné une ASMR III puisqu'il y a un bénéfice en survie.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Julien va nous dire cela parce que c'est lui qui l'avait proposé.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Sur un plan méthodologique, je n'avais pas grand-chose à dire.

M. le D^r PÉRON.- Je vais refaire l'histoire. En évaluation de prime abord, la redemande d'une ASMR III me semble personnellement justifiée. C'est clairement un traitement qui est devenu un standard absolu en première ligne de traitement, sans critique méthodologique importante avec une ampleur d'effet pertinente. L'ASMR III semble justifié. La raison pour laquelle c'est une ASMR IV, ce n'était pas tant à la lecture du dossier, c'était par alignement aux deux précédentes évaluations du ribociclib avec des données identiques. On a déjà évalué le ribociclib deux fois avec déjà des données de survie globale de la même ampleur d'effets. Nous avons évalué l'abémaciclib une fois, un cousin, avec des données de survie globale, associé au FULVESTRANT certes, avec à peu près le même niveau de démonstration en termes de qualité et d'ampleur d'effets. Dans ces trois précédentes évaluations, nous avions à chaque fois attribué une ASMR IV.

En reprenant les raisons, à chaque fois, cela avait été un alignement sur la première évaluation. Ce qui a compté c'était la première évaluation. La première évaluation était celle du ribociclib chez les femmes préménopausées. Je n'étais pas présent à cette évaluation, donc je ne peux pas témoigner de l'ambiance de discours, mais en relisant les transcriptions de la discussion, il me semble que cela aurait pu passer d'une ASMR III à IV relativement facilement.

Ma position, c'est que je trouve légitime de passer à une ASMR III. Dans ces cas-là, il faudrait rappeler les deux précédentes évaluations du ribociclib, c'est-à-dire l'indication associée au FULVESTRANT et l'indication chez la femme préménopausée. Il faudrait également rappeler l'abémaciclib associée au FULVESTRANT parce qu'il serait injuste de mettre une AMSR III ici et pas une ASMR III pour les précédentes évaluations. Je n'y verrai aucune incohérence.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Clémence.

M^{me} Dr BASSE.- Je pense qu'il y a eu une ASMR IV avec alignement. Je voulais revoir le palbociclib dans la même indication. Avec l'essai PALOMA-2, il y avait eu un SMR important et une ASMR IV.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Ce n'était pas significatif en survie, il me semble, IBRANCE.

M^{me} Dr BASSE.- Ce n'était pas significatif en survie.

M. le Dr PÉRON.- Pour le palbociclib, c'est presque l'exemplaire. Si on réévaluait le palbociclib, il faudrait soit lui donner un SMR insuffisant, soit lui mettre une ASMR V si on le réévaluait. On a les données de survie globale et une absence de différence en survie globale pour le palbociclib. D'ailleurs, c'est vrai dans toutes les situations pour le palbociclib, associé aux FULVESTANT en deuxième ligne, associé aux inhibiteurs de l'aromatase en première ligne. La première évaluation pour le palbociclib, c'était sur des données de survie sans progression sans avoir les données de survie globales, donc une évaluation relativement précoce. On avait mis une ASMR IV dans l'espoir que le bénéfice en survie sans progression se transcrive en bénéfice en survie globale.

M^{me} Dr BASSE.- La question est : Est-ce qu'on maintient une ASMR IV ou est-ce qu'on augmente à une ASMR III ?

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- J'ai l'impression que dans tous les cas, on a une lecture qui va être difficile et on est un peu incohérent. Ce sont des dossiers, même si on avait probablement évolué dans le temps, auxquels on donnerait une ASMR III. Si l'on change aujourd'hui, cela veut dire qu'il faut qu'on réévalue. On réévalue le médicament dans les deux autres indications et les autres. Dans tous les cas, on est en situation de complexité. L'approche la plus simple serait de ne pas changer. Qu'en pensez-vous ?

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- On ne donne pas des ASMR III systématiquement en cas de démonstration d'un bénéfice en survie globale. Il y a des produits qui ont eu des ASMR IV même avec des bénéfices en survie globale. Dans l'AMM de XOPASTA, il avait un bénéfice en survie globale et il avait une ASMR IV. Cela dépend de la quantité d'effets, du surcroît d'effets secondaires.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- On avait mis en avant qu'il avait eu beaucoup d'événements de grade supérieur à 3, autant que je me souvienne.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- La question est de savoir ce que vous considérez comme étant une survie globale non modeste. Est-ce que dans ce contexte-là, vous considérez que c'est important ou pas ? J'avoue que je ne sais pas. Parfois, on donne des ASMR III pour trois ou quatre mois de survie globale gagnée. On est dans une commission différente, mais j'aimerais entendre Julien et Clémence là-dessus.

M^{me} Dr BASSE.- Si jamais le fait de donner un ASMR III entraîne la révision de plusieurs dossiers, je pense que ce n'est pas un bon argument. Il faut essayer d'être juste avec le dossier présenté aujourd'hui. Je ne sais pas ce que tu en penses, Julien. Plus 12 mois, cela me paraît beaucoup.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS.- La borne supérieure de l'intervalle de confiance, c'est 0,92 de HCR. C'est sûr que la médiane semblait élevée. Néanmoins, il y a une zone d'incertitude très importante au moment de la médiane. Je parle sous le contrôle de plus méthodologistes que moi.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- C'est pour cela que cela m'avait gênée, toutes ces censures. Comme la borne est à 0,932, on n'est pas loin de 1. Je m'étais demandé dans quelle mesure l'incertitude liée aux censures précoces, on perd de l'information. Quand on regarde les courbes avec les nombres de sujets à risque, ces censures semblent avoir été distribuées de la même façon dans les deux bras. Si

vous regardez les courbes, les effectifs diminuent de la même façon dans les deux bras. Cela introduit une imprécision notable.

M. le Dr PÉRON.- Un argument très fort pour la robustesse de la démonstration, vous allez me dire que c'est en prenant une vision globale sur le médicament. On a trois gros essais de phase III qui ont amené à trois indications différentes et qui retrouvent tous les trois un bénéfice en survie globale de la même ampleur d'effet. C'est rare d'avoir ce niveau de démonstration du bénéfice en survie globale d'un médicament en cancérologie. J'ai du mal à trouver critiquable la démonstration qui est faite. Dans l'indication en question, on n'a qu'un seul essai.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- Je pense qu'on a tous les éléments pour répondre. On va voter maintien ou pas maintien dans un premier temps. Si ce n'est pas maintien, on modifiera notre façon de voir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 18 contre le maintien de l'avis, 3 pour et une abstention.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- On revote l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 18 voix pour une ASMR III et 4 abstentions.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- C'est une ASMR III.

M. le Dr PÉRON.- Du coup, on décide de rappeler les trois autres indications, voire de faire une réévaluation globale de la classe.

Une chef de projet, pour la HAS.- La question, c'est : Est-ce que vous voulez réévaluer seulement dans le contexte de létrazole ou réévaluer en plus les associations FULVESTRANT ?

M. le Dr PÉRON.- Il me semblerait logique de réévaluer globalement parce que le niveau de preuve est le même, par exemple l'association FULVESTRANT avec le ribociclib inclut la première ligne complète. On est dans la même indication, c'est juste le compagnon d'hormonothérapie qui change.

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans ces cas-là, il faudrait rappeler IBRANCE et VERZENIOS dans l'ensemble de leurs indications dans le cancer du sein.

M. le Dr PÉRON.- En excluant la phase adjuvante puisque nous avons maintenant le VERZENIOS en adjuvant.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est noté. Ce sera indiqué dans l'avis. On va faire ce qu'il faut pour demander ces données au laboratoire.

J'ai quelques observations écrites suite au non-maintien de l'avis précédent. Il y avait la question sur le nombre de perdus de vue qu'on avait indiqués significatifs dans les deux groupes durant les 24 premiers mois. Le laboratoire préféré qu'on indique « équilibrés » à la place de significatifs. Les perdus de vue ont été pas mal discutés, même en audition. C'est de la syntaxe qu'on a revu avec Sylvie Chevret.

M. le Dr PÉRON.- Cela ne veut pas dire la même chose quand même.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- Significatif, cela ne veut rien dire.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Le mot « significatif » a un sens statistique qui me semblait confusionnant.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- C'est important que vous voulez dire ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Oui.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Vu dans le contexte, ce terme ne doit pas être maintenu. Equilibrer, je trouve que c'est plus pertinent.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Cela ne veut pas dire la même chose.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Non, cela ne veut pas dire la même chose. Je ne sais pas ce qu'il faut mettre.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Important et équilibré.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sylvie, est-ce que tu considères que c'est important, le nombre ? À partir du moment où on fait du qualitatif avec du quantitatif.

M. le D^r PÉRON.- On peut mettre substantiel et équilibré.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Cela me paraît mieux. Substantiel mais équilibré, cela me paraît très bien.

Une chef de projet, pour la HAS.- Le deuxième point, c'était sur la place dans la stratégie. On avait indiqué que KISQALI était un traitement de première intention en rappelant qu'il avait démontré un gain en survie globale, etc. Le laboratoire souhaiterait indiquer que KISQALI est l'option thérapeutique de première intention à privilégier dans le traitement du cancer du sein.

M. le D^r PÉRON.- Cela me convient moyen dans le sens où c'est vrai seulement pour quelques mois. L'abémaciclib a des données encore intermédiaires de survie globale de la même ampleur d'effets avec une pénalité inférieure à 0,05, mais ils sont passés juste au-dessus leur seuil. Il est très probable que dans les mois qui viennent, il démontre à peu près la même chose que ce qui est démontré ici. Un des traitements, cela me paraît pas mal.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Cela reste un traitement.

Une chef de projet, pour la HAS.- Cela reste un traitement de première intention. On avait indiqué : « *Un nombre important de perdus de vue dans les 24 premiers mois pouvant entraîner un potentiel biais dans l'estimation de l'effet en survie* ». Ces censures étaient informatives, donc le laboratoire souhaiterait supprimer cette notion de biais.

M. le D^r PÉRON.- Non, cela reste vrai.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est conditionné.

M. le D^r PÉRON.- Pourquoi pas le pourcentage de patients perdus de vue est équilibré entre les deux bras, plutôt qu'homogène ?

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Si on dit qu'il est équilibré dans les deux bras, cela diminue un peu le potentiel biais.

M. le Dr PÉRON.- Oui, je suis d'accord.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- C'est leur discussion. Ce n'est pas ce qu'ils veulent qu'on écrive.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- On laisse comme on l'a écrit. C'est une possibilité.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- L'effet est retardé, c'est vrai.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- On reste comme cela.

M. le Pr CLANET, pour la HAS.- Le test de non-proportionnalité, cependant, sans la première phrase, cela fait bizarre.

Une chef de projet, pour la HAS.- Cela reste factuel. Je vous remercie.