



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 2022

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 200 mg (ribociclib (succinate de)) (CT-19832) - Examen - Réévaluation SMR et ASMR**

**M. CLANET, Vice-Président.**- On continue avec les mêmes. On recommence, Sylvie Chevret aussi sera impliquée vis-à-vis de KISQALI.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

*(Isabelle Ganache rejoint la séance.)*

**M. CLANET, Vice-Président.**- On donne la parole au chef de projet et je salue et souhaite la bienvenue à notre collègue canadienne, Madame Isabelle Ganache, puisqu'elle a été discrètement introduite dans notre réunion.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Bonjour à toutes et à tous. Vous examinez une demande de réévaluation d'ASMR de KISQALI, 200 milligrammes en comprimé pelliculé. KISQALI est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatiques RH+/HER2- en association à une hormonothérapie chez les femmes à la fois ménopausées et non ménopausées. Le cadre de la réévaluation est restreint et se réfère à celui de l'AMM, puisqu'il s'agit uniquement de l'association au letrozole, juste chez la femme ménopausée, en traitement de première ligne pour le stade avancé, avec un *wash-out* pour les inhibiteurs de l'aromatase d'au moins 12 mois et en l'absence d'atteinte viscérale symptomatique qui menace le pronostic à court terme. La réévaluation concerne uniquement l'ASMR, qui est une ASMR III revendiquée dans la stratégie.

Pour rappel, la première évaluation avait eu lieu en 2018. L'étude MONALEESA-2 étudiait, à cette époque, principalement la survie sans progression, avec des données en survie globale qui étaient immatures. L'ASMR V avait été attribuée avec une place dans la stratégie en option de première ligne, métastatique. Actuellement, on dispose des données de survie globale, et avec une place dans la stratégie confortée en première ligne métastatique.

MONALEESA-2 est une étude de phase III de supériorité, randomisée, avec stratification suivant la présence de métastases hépatiques ou rénales, en double aveugle, qui compare l'association ribociclib plus letrozole ou letrozole plus *placebo* chez près de 700 patientes ménopausées, dans l'indication précédemment citée.

Lors de la précédente évaluation, on s'était intéressé principalement à la survie sans progression. C'était une analyse intermédiaire qui a été significative. Conformément au protocole et compte tenu de la significativité, il s'agissait de l'analyse finale. Cette fois, ils ont continué à faire des analyses en survie sans progression, qui ont conforté les résultats, avec des résultats qui étaient similaires.

En ce qui concerne la survie globale, critères de jugement secondaires et hiérarchisés, c'est une analyse finale de survie globale avec un *hazard ratio* à 0,76, significative, avec un gain en survie de 12,5 mois en faveur du traitement. La qualité de vie a été exploratoire, donc ne sera pas traitée ici.

En ce qui concerne la tolérance, on a des données avec des signaux qui correspondaient déjà à ce qui était connu du ribociclib. On constate des effets indésirables de grade 3 et 4 assez importants. On a deux décès imputables au traitement, dont une mort subite et une détresse respiratoire sur fibrose pulmonaire. Des effets indésirables d'intérêt particulier connus pour le ribociclib, notamment l'allongement du QT, une toxicité hépatique et rénale, pneumopathie interstitielle et des hématotoxicités dont anémie, thrombopénie et notamment neutropénie.

C'est la coupe de Kaplan-Meier en analyse de survie globale. J'attire votre attention juste sur la superposition des courbes initiales jusqu'à près de 24 mois, dont on parlera juste après.

D'autres médicaments avaient été évalués dans la même indication. Tout d'abord, IBRANCE en 2017, qui était le premier à avoir été évalué dans cette indication. Il a obtenu une ASM IV, *versus* letrozole seul, avec une évaluation initiale en survie sans progression. La réévaluation de 2019 s'est intéressée à la survie globale, mais n'a pas démontré de résultats significatifs.

On a ensuite, VERZENIOS, qui a été évalué en 2018. Il a obtenu une ASMR V dans la stratégie. J'attire votre attention sur le fait qu'il était en association au letrozole ou à l'anastrozole, cette fois-ci. C'est une analyse en survie sans progression, sans analyse de survie globale mature.

Pour ce qui est de la discussion, on peut noter le caractère cliniquement pertinent du critère de jugement. On peut regretter l'absence de comparateurs *versus* molécules actives, mais toutefois expliquée par le fait qu'on ait un développement concomitant des autres molécules, comme on vient de le voir juste avant, et une absence de réponse satisfaisante par rapport aux perdus de vue que l'on a pu voir lors de notre courbe ici. Avant 24 mois, on a eu des échanges avec l'industriel avec des réponses qui n'étaient pas complètement satisfaisantes, mais je vais laisser nos experts traiter ce sujet plus dans le détail. Je vous remercie.

**M. CLANET, Vice-Président.** - Julien.

**M. PERON, membre de la CT.** - Comme c'est loin d'être la première fois que nous évaluons un inhibiteur des CDK-4/6, je vais aller également, encore une fois, assez vite sur la stratégie globale de prise en charge. Je vais juste émettre directement la conclusion que c'est devenu de façon internationalement reconnue le standard thérapeutique en première ligne de traitement dans le cancer du sein RH+/HER2- métastatique.

Les données, vous les avez vues, il y a un bénéfice en survie globale, et on avait déjà évalué un bénéfice important en survie sans progression, ce qui explique que nous l'avions déjà évalué avant d'avoir les données matures en survie globale. Pour savoir comment on va évaluer, c'est vraiment important de comprendre les précédentes évaluations qu'on a faites, qui, à mon sens, conditionnent un peu la façon dont on va se positionner aujourd'hui.

En gros, on a déjà évalué le KISQALI, le ribociclib dans la même indication, c'est-à-dire en première ligne de traitement associé à un inhibiteur de l'aromatase chez la femme non ménopausée, avec la particularité de rajouter un agoniste de la LH-RH pour déclencher une ménopause artificielle chez ces patientes. Des résultats de cet essai qui étaient MONALEESA-7 sont survenus plus tôt, puisque cette évaluation avait été faite en 2020, mais ils étaient comparables, en termes d'ampleur d'effet, que ce soit en survie sans progression ou en survie

globale, à ceux que nous évaluons aujourd'hui, évidemment avec la même toxicité. Nous avons à ce moment-là attribué un SMR important et une ASMR IV.

De plus, le KISQALI a également été évalué, sur la foi de données de survie globale exactement comparables en termes d'ampleur d'effet, mais en deuxième ligne de traitement d'hormonothérapie, cette fois-ci associée au FULVESTRANT. Nous avons à nouveau donné un SMR important et une ASMR IV par rapport cette fois-ci au FULVESTRANT évidemment puisque c'était le traitement comparateur.

Si on s'intéresse au périmètre de l'indication qui nous intéresse, le premier qui est arrivé, c'était le palbociclib, IBRANCE. Il est arrivé avec des données de survie sans progression, assez très convaincantes. Les courbes de survie s'écartaient de façon importante. D'ailleurs les courbes de survie sans progression sont à peu près comparables dans les essais *princeps* qui soutiennent les indications de l'IBRANCE, du KISQALI et du VERZENIOS. La différence, c'est que dans l'essai du palbociclib, il n'y a pas eu au final de bénéfice en survie globale. C'est-à-dire que nous avons des données matures de survie globale, et il n'y a pas de différence en survie globale pour le palbociclib.

Or il se retrouve encore avec sa première évaluation, son SMR important et son ASMR IV par rapport au letrozole. Ce qui fait que pour intégrer tout cela, et pour le VERZENIOS, pour que vous ayez tout le détail, nous n'avons pas encore les données matures de survie globale. On reste sur notre évaluation initiale avec la survie sans progression, sachant qu'il y a une analyse intermédiaire qui a été rapportée, suite à l'ESMO, il y a deux ou trois mois. Elle montrait des courbes de survie globale, qui atteignaient quasiment la significativité des statistiques. Sur une analyse intermédiaire, on peut espérer que l'on va évaluer l'an prochain le VERZENIOS, avec un bénéfice de survie globale équivalent à celui que nous évaluons aujourd'hui pour le KISQALI. Mais on verra. En gros, les données sont immatures en survie globale pour le VERZENIOS.

Là, le KISQALI arrive dans cette indication avec un bénéfice en survie globale, ce qui était évidemment ce que l'on espérait pour les trois, à la base. Par cohérence avec les autres évaluations du KISQALI dans les autres indications, femmes non ménopausées en première ligne ou deuxième ligne en association au FULVESTRANT, il me semble logique de proposer un SMR important, une ASMR IV *versus* l'hormonothérapie de comparaison, dans notre cas, le letrozole.

Néanmoins, je suis sincèrement gêné par le fait de me retrouver à proposer un niveau de valorisation équivalent à celui du palbociclib, qui a comme principal mérite d'être arrivé le premier, mais qui est le seul, le « vilain petit canard » à ne pas avoir réussi à démontrer de bénéfice en survie globale, en association au FULVESTRANT. Pour information, c'est vrai en première ligne, c'est également vrai en deuxième ligne. Cela me gêne de donner l'impression de les mettre au coude-à-coude sur un pied d'égalité. Sachant que ma recommandation, ce serait évidemment de favoriser le ribociclib, par rapport aux deux autres, parce que c'est le seul pour l'instant qui a formellement démontré son intérêt en survie globale. On avait coutume de dire que les trois étaient interchangeable, force aux données.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** (Inaudible 0.18.29 audio 20).

**M. PERON, membre de la CT.-** En termes théoriques, oui, c'est-à-dire que c'est un inhibiteur de deux CDK, CDK-4 et 6, et IBRANCE est moins sélectif du 6, plus du 4, donc ils n'ont biologiquement pas exactement le même effet. Ce qui nous a conduits à les mettre dans le même panier, cela a été la publication initiale des cours de survie sans progression, avec des réservations qui étaient les mêmes à 0,01 près dans les trois études, c'est pour cela que l'impression globale a été bonne, tout ça a l'air de marcher pareil. Mais mécaniquement parlant, biologiquement parlant, avant qu'on ait les données des essais de phase III, l'hypothèse, au contraire, était que c'étaient des médicaments différents, puisqu'ils n'utilisaient pas exactement avec la même intensité, les CDK. C'est vraiment acceptable de penser que ce sont effectivement des molécules différentes et que le palbociclib a un effet biologique différent des deux autres.

**M. CLANET, Vice-Président.-** Sylvie.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Y avait-il des différences dans les populations incluses, qui pourraient expliquer aussi pourquoi cet essai a montré un bénéfice et pas les autres ?

**M. PERON, membre de la CT.-** Oui, il y avait de vraies différences dans les populations des essais, avec notamment des patients plus graves dans l'essai PALOMA-2 de IBRANCE, à l'époque nous n'avions pas encore les données de survie globale, mais des efforts ont été faits pour les homogénéiser, pour essayer d'extraire les populations compatibles avec l'étude PALOMA, celle de l'IBRANCE à partir des autres études. On retrouvait également la même chose. C'est un effort *post-hoc*, mais oui, il y avait des différences en termes de pronostics, ce qui d'ailleurs explique en partie que le palbociclib soit arrivé avant, puisque les événements sont arrivés plus tôt.

**M. CLANET, Vice-Président.-** On écoute Sylvie, maintenant.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Je vais être rapide puisque j'ai été sollicitée pour vérifier que le contrôle de l'inflation potentielle du risque alpha avait été correctement effectué. Ma réponse est oui. Personne ne s'intéresse au détail.

Enfin, sur les courbes de survie, effectivement, on finit par comprendre que tous ces médicaments mettent du temps à agir et qu'il faut attendre 24 mois, deux ans, pour voir les courbes se séparer. C'est peut-être ce que tu espères avec le produit précédent, ce qui fait qu'on a demandé au laboratoire s'ils avaient testé les risques proportionnels. Ils nous ont envoyé des courbes qui semblent visuellement me suggérer plutôt le contraire, mais ils l'ont testé formellement et le test n'est pas significatif. On sait qu'il est peu puissant. Globalement, pour moi, le HR qui est donné, c'est une moyenne sur l'ensemble du suivi, comme d'habitude, même si effectivement, sur les 24 premiers mois, il ne faut pas attendre d'effet. Je n'ai rien à dire de plus.

**M. PERON, membre de la CT.-** On a des informations justement sur toutes les censures qui arrivent précocement ?

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** J'ai demandé, c'était ma deuxième question au laboratoire, qu'est-ce que toutes ces censures précoces, dans la mesure où on a des données à plusieurs moments, et les censures précoces sont tout de même très nombreuses, même après

actualisation des données ? On m'a répondu que c'était 21 perdus de vue dans chaque bras. Cela m'a interpellée pas tant sur si cela introduit un biais ou pas, mais plus sur le fait qu'un essai, c'est une question pour l'expert clinicien, où l'on perd pratiquement 10 % des femmes dans les premiers mois, puisque tu vois, dès les premiers mois, on a perdu de vue des femmes, cela m'a un peu interpellée. C'est plus sur la qualité du suivi qui a été effectué dans l'essai où le fait d'avoir inclus des femmes tout venant, sans qu'on soit vraiment sûr qu'on allait les revoir. Le nombre de perdus c'est tout de même un indicateur de qualité de l'essai qui m'interpelle un peu.

**M. PERON, membre de la CT.-** Je suis d'accord. C'est extrêmement bizarre. C'est à dire que, même en dehors d'un essai, c'est 17 à 10 % de perdu de vue dans la première année dans un centre, en pratique courante.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Surtout que ce sont des femmes qui subissent une chirurgie, d'après ce que j'ai compris.

**M. PERON, membre de la CT.-** Non, là, on est en phase métastatique.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.-** Du coup, je me suis demandée, si elles n'étaient pas allées décéder ailleurs.

**M. PERON, membre de la CT.-** Je pense que ces perdus de vue par le promoteur, j'ai du mal à imaginer qu'il y ait 10 % de perdues de vue par les investigateurs, je ne l'espère pas, mais bon.

**M. CLANET, Vice-Président.-** Jean-Christophe Mercier va poser la première question.

**M. MERCIER, membre de la CT.-** Si je suis les recommandations de Julien, est-ce gênant de revoir l'autre médicament puisqu'il a été évalué avec une ASMR IV ? C'est parce que c'était le premier. Maintenant, on peut très bien ne pas se déjuger en revoyant ce premier médicament par rapport à la KISQALI.

**M. PERON, membre de la CT.-** Cela me semblerait personnellement logique, dans le sens où quand on donne une ASMR IV au premier, quand il arrive, c'est justement parce qu'on espère que le bénéfice en service sans progression va se retranscrire en bénéfice...

**M. MERCIER, membre de la CT.-** Voilà, nous sommes issus et nous sommes heureusement encouragés par le deuxième ou troisième médicament appelé KISQALI.

**M. CLANET, Vice-Président.-** Hugues Blondon, ensuite.

**M. BLONDON, membre de la CT.-** J'ai compris que tu recommandais une ASMR IV. Je suis un peu surpris parce que finalement, il y a tout de même un bénéfice qui est relativement pertinent en survie globale, qui est de douze mois en médiane, et pourquoi pas III ?

**M. PERON, membre de la CT.-** Excellente question dans le sens où si c'était une primo-évaluation, je recommanderai une ASMR III. Pourquoi je dis ASMR IV ? C'est pour ne pas déjuger les précédentes évaluations qui ont mis des ASMR IV sur des dossiers équivalents chez les femmes non ménopausées. C'est pour cela que j'ai fait ma longue introduction chez les

femmes non ménopausées, et en deuxième ligne en association FULVESTRANT, sachant que c'était vraiment les mêmes données.

**M. BLONDON, membre de la CT.**- Il n'y avait pas de bénéfice en survie. Il n'y avait pas de survie globale.

**M. PERON, membre de la CT.**- Si, dans IBRANCE. Mais il y a eu deux autres études, qui ont été évaluées, une toujours sur le ribociclib, le KISQALI, donc la même molécule, avec une population qui a la même indication, mais chez les femmes non ménopausées. C'est l'étude MONALEESA-7. Nous avons également eu un bénéfice en survie globale de la même ampleur d'effet, à très peu de choses près, et évidemment avec le même profil de toxicité. Nous avons attribué une ASMR IV par rapport à l'hormonothérapie seule.

En deuxième ligne, toujours la même molécule le ribociclib, ce n'est pas exactement la même indication, mais on n'est pas loin, le bénéfice en survie globale, même *hazard ratio*, c'est à peu près la même chose, nous avons attribué une ASMR IV par rapport au FULVESTRANT, qui est l'hormonothérapie utilisée en deuxième ligne.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- (*Inaudible 0.25.58 audio 20*).

**M. PERON, membre de la CT.**- J'avais voté III, mais c'est par cohérence avec les précédentes évaluations. Par contre en primo-évaluation, j'ai mis III. C'est-à-dire que je serai cohérent avec mon habitude, qui est bénéfice en survie globale, pas trop discutable : ASMR III.

**M. CLANET, Vice-Président.**- Jean-Christophe Lega.

**M. LEGA, membre de la CT.**- Non, je n'ai peut-être plus de questions.

**M. PERON, membre de la CT.**- Mais si on décide de mettre III, à mon avis, on est obligé de réévaluer les autres indications sinon, il y aurait un manque de cohérence flagrant.

**M<sup>me</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Il n'y a pas de différence en termes d'effectifs ?

**M. PERON, membre de la CT.**- Si, la différence peut-être c'est que l'on avait peut-être un doute sur MONALEESA-7, parce que c'était une sous-population des autres études qui étaient les femmes non ménopausées. Mais cela restait une étude bien faite, sans critique méthodologique majeure, avec un bénéfice en survie globale, et un suivi long. On peut toujours suivre plus longtemps, mais c'est un suivi correct. Non, j'avais trouvé personnellement sévère à l'époque l'évaluation.

**M. CLANET, Vice-Président.**- Avez-vous des éléments justement sur ces évaluations antérieures et sur les différences qu'il peut y avoir éventuellement dans nos évaluations par rapport aux dossiers tels qu'ils avaient été présentés. Parce qu'effectivement, on a discuté, on est tout de même un peu surpris également. On a mis une ASMR IV avec un point d'interrogation, parce qu'effectivement, sur la survie globale, je ne sais pas si Etienne veut s'exprimer.



**M. LENGLINE, Vice-Président.-** Je reprends l'avis de décembre 2020, la justification de l'ASMR IV, c'était qu'il y avait certes une démonstration de la supériorité de KISQALI sur la survie globale, avec un HR à 0,72, et intervalle de confiance qui allait jusqu'à 0,92. Cela avait peut-être contribué à ne pas octroyer une ASMR III, il avait été noté un net surcroît des événements indésirables avec des grades 3 ou supérieurs à 81 % dans le bras KISQALI *versus* 34 % avec l'hormonothérapie seule. Tout cela c'était sans données robustes de qualité de vie. C'est comme cela que cela a été justifié dans l'avis dans l'autre indication.

**M. CLANET, Vice-Président.-** La tolérance dans celui-là est-elle équivalente ?

**M. PERON, membre de la CT.-** Oui, la tolérance est équivalente. C'est-à-dire qu'il y a un effet classe d'ailleurs, parce qu'on le retrouve avec les autres. Le principal événement indésirable de très loin, c'est la toxicité hématologique, d'ailleurs c'est avant tout des neutropénies, et qui a comme caractéristique étonnante d'être très peu associée à des neutropénies fébriles. C'est-à-dire que malgré la sévérité parfois du chiffre en valeur absolue de neutrophiles, on a peu de problèmes par rapport à ce qu'on observe avec des chimiothérapies cytotoxiques, on a peu de problèmes cliniques de neutropénies fébriles. Ce qui fait qu'en nombre d'événements indésirables de grades élevés, c'est très important, parce que cela doit être quelque chose qui n'est pas clinique, qui est juste une investigation biologique, le grade selon la classification *NCI CTCAE*, est élevé.

La particularité en termes de toxicité du ribociclib, c'est qu'il est associé de façon peu fréquente, mais non rare, à une élévation du J1. C'est un effet qui est propre au ribociclib et qui n'est pas retrouvé avec les deux autres compagnons. Cela oblige à une surveillance de l'ECG à J1, J15 et J28, cela fait partie des recommandations d'utilisation, ce qui est fait à ma connaissance par tout le monde.

En pratique, la vraie différence par rapport à l'hormonothérapie seule, c'est un peu en termes d'événements indésirables mais c'est beaucoup en termes de complexité. C'est-à-dire que comme cela demande de suivre de façon régulière la numération et du coup, d'avoir un contact avec le système hospitalier régulier, cela fait une lourdeur globale de soins beaucoup plus importante que l'hormonothérapie seule qui était un comprimé à prendre tous les jours, point barre, sans suivi biologique régulier, etc. C'est vrai qu'en termes de lourdeur de prise en charge, l'ajout à l'hormonothérapie des inhibiteurs CDK4-6 est non négligeable.

**M. CLANET, Vice-Président.-** Le chef de projet veut parler.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Oui Simplement une précision concernant IBRANCE et le dernier avis qui date de 2019, la commission était en attente des données finales de survie globale de PALOMA-2. Elle a demandé explicitement à ce qu'IBRANCE soit rappelé en réévaluation une fois les données finales de survie globale fournies. Pour l'instant, à ma connaissance, elles ne le sont pas encore.

**M. PERON, membre de la CT.-** Si. Elles ne sont peut-être pas fournies, mais elles sont disponibles.

**Un chef de projet pour la HAS.-** Elles sont disponibles en publication, mais je ne crois pas que l'on ait encore de demande, *stricto sensu*, de réévaluation.

**M. CLANET, Vice-Président.**- Il me semble qu'on n'a pas de raison de faire une différence sur ce médicament évalué aujourd'hui avec les évaluations antérieures, puisque la quantité d'effets et les effets indésirables sont équivalents. Si l'on met une ASMR III aujourd'hui, il faut rappeler le médicament dans ces autres indications. Or il y a tout de même les effets indésirables et l'importance des effets indésirables que nous avons notés la précédente fois, qui sont à prendre en compte dans le contexte. Si on met une ASMR IV, de toute façon, on revoit IBRANCE prochainement.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Oui, dès que le laboratoire aura déposé les données, puisqu'elles sont disponibles. C'était une volonté de la commission.

**M. CLANET, Vice-Président.**- On pourra le revoir à ce moment-là. Je vous propose de voter SMR, ASMR.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

*SMR important : 22*

*ASMR III : 6*

*ASMR IV : 16*

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 22 votants. C'est un SMR important à 22 voix. Pour l'ASMR, c'est une ASMR IV à 16 voix et il y avait 6 voix pour III.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Juste une précision. Ce sera une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, ou *versus* letrozole ?

**M. PERON, membre de la CT.**- Encore une fois, j'ai un souci de cohérence, vous comprenez. Les dernières fois, on a systématiquement dit *versus* l'hormonothérapie associée FULVESTRANT, quand c'est FULVESTRANT, et quand c'est IA.

Là, si on mettait dans la stratégie, dans ce cas, ce serait sous-entendu dans la stratégie incluant le palbociclib, ce qui n'a pas de sens puisqu'on ne l'a pas comparé au palbociclib.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Oui, donc ce sera IV *versus* letrozole seul et on note la demande de rappeler IBRANCE avec les nouvelles données de survie globale. Merci.