



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 septembre 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. IBRANCE - Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons faire IBRANCE. Je vais passer la parole au chef de projet. C'est Julien Peron qui est l'expert.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, la commission réévaluera pour la deuxième fois IBRANCE, le palbociclib, dans les dosages de 75 milligrammes, 100 milligrammes et 125 milligrammes sous forme de gélules ou comprimés. Cette demande concerne les listes ville et hôpital. Il s'agit de la spécialité IBRANCE, le palbociclib, un inhibiteur de CDK4/6.

La spécialité a obtenu son AMM par procédure centralisée le 9 novembre 2016. Cette AMM était dans l'indication du traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en préménopause ou péri-ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH.

Le périmètre de remboursement est actuellement restreint aux femmes ménopausées, sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en association au létrozole ou en association au fulvestrant.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire revendique un maintien des conclusions de la précédente réévaluation. Il s'agit d'un SMR important et d'une ASMR de niveau IV en association au létrozole et d'un SMR important et une ASMR de niveau V en association au fulvestrant.

Le laboratoire demande également une revalorisation de sa population cible.

Concernant la stratégie thérapeutique, je vous ferai un court rappel, puis je laisserai le Professeur Julien Peron revenir en détail sur cette partie.

Pour la prise en charge du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+ et HER2- en cas d'atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, le traitement repose sur la chimiothérapie. En l'absence de métastases viscérales symptomatiques menaçant le pronostic vital à court terme, le traitement repose sur l'hormonothérapie avec ou sans inhibiteur de CDK4/6.

Pour rappel, cette spécialité ainsi que deux autres spécialités inhibiteurs du CDK4/6 ont précédemment été évaluées par la commission. En 2019, dans le périmètre de remboursement actuel sur la base de données de survie sans progression et d'une survie globale immature, IBRANCE, en association au létrozole, s'est vu octroyer un SMR important ainsi qu'une ASMR de niveau IV par rapport au létrozole. En association au fulvestrant, IBRANCE s'est vu octroyer un SMR important et une ASMR de niveau V sur la base de données de survie sans progression et une survie globale statistiquement non significative.

VERZENIOS, en association au létrozole ou à l'anastrozole, sur la base de données de survie sans progression et d'une survie globale immature, s'est vu octroyer un SMR important et une ASMR V dans la stratégie.

KISQALI, en association au létrozole sur la base de données de survie sans progression et de survie globale, s'est vu octroyer un SMR important et une ASMR III par rapport au létrozole.

Enfin, VERZENIOS et KISQALI en association au fulvestrant, et sur la base de données de survie sans progression et de survie globale, se sont vu octroyer un SMR important ainsi qu'une ASMR de niveau IV par rapport au fulvestrant.

À la suite du dernier examen d'IBRANCE, la commission souhaitait disposer des données de survie globale de l'étude PALOMA-2 dès la réalisation de l'analyse finale afin de réévaluer cette association IBRANCE-létrozole.

La présente réévaluation repose sur les mêmes études que celles précédemment présentées en commission, les études PALOMA-2 et PALOMA-3, des études de phase 3 de supériorité randomisées, en double aveugle, conduites chez des patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH+ et HER2-.

PALOMA-2 a étudié l'association du palbociclib au létrozole chez les patients non traités au préalable pour leur maladie localement avancée ou métastatique. Les données concernent les résultats finaux de la survie globale après un suivi médian de 90 mois. On observe donc une survie globale médiane de 53,9 mois pour le groupe palbociclib en association au létrozole et une survie globale de 51,2 mois pour le groupe létrozole. Ce résultat n'est pas statistiquement significatif.

PALOMA-3 a étudié l'association du palbociclib au fulvestrant chez des patients en rechute ou en progression après une monothérapie. Le laboratoire présente donc les résultats exploratoires à long terme avec un suivi médian de 73,3 mois. On observe donc, dans le groupe palbociclib en association au fulvestrant, une survie globale médiane de 34,8 mois, et dans le groupe fulvestrant, une survie globale médiane de 28 mois. Concernant la tolérance, il n'y a pas eu de nouveau signal.

Pour ce dossier, la question de l'alignement des médicaments inhibiteurs du CDK4/6 - notamment dans l'indication en association aux inhibiteurs de l'aromatase – se pose, étant donné que palbociclib, dans cette sous-indication, présente un bénéfice en survie sans progression, mais pas dans la survie globale. Il faut également noter que dans le rapport charges et produits de la CNAM datant de 2022, un problème de mésusage de cette classe de médicaments est identifié, notamment une utilisation en périmètre de remboursement chez une population plus jeune ainsi qu'une population avec des cas plus avancés de la maladie.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Julien Peron, que nous remercions d'être présent aujourd'hui. Je laisse la parole au Professeur Peron pour partager son rapport.

M. le Pr PERON, membre de la CT.- Merci beaucoup pour cette introduction. Déjà, beaucoup de détails vous ont été donnés. Je vais essayer de faire plutôt une synthèse. Les trois

inhibiteurs de CDK4/6 dont on vient de parler sont le palbociclib, l'abémaciclib et le ribociclib. Cette classe thérapeutique au sens large s'est largement imposée comme étant le nouveau traitement de ligne précoce du cancer du sein métastatique positif pour les récepteurs aux hormones et négatif pour HER2.

Il y a deux indications. L'indication associée à l'inhibiteur de l'aromatase, c'est plutôt pour la vraie première ligne de patients qui rechutent longtemps après un traitement adjuvant par hormonothérapie. L'association au fulvestrant est donc pour les patients qui sont en échec d'un inhibiteur de l'aromatase donné soit en monothérapie en première ligne métastatique, soit en situation adjuvante.

Les deux indications ont correspondu à des évaluations jusqu'ici distinctes. Où en sommes-nous ? Si on reprend l'indication sur laquelle nous allons a priori peu nous prononcer, puisqu'il n'y a pas vraiment de nouvelles données, c'est l'indication au fulvestrant à laquelle nous avons initialement donné un SMR important et une ASMR IV quand les résultats de survie sans progression, qui étaient brillants, avaient été communiqués. Ensuite, nous l'avons rétrogradé à une ASMR V du fait de la déception de l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale.

Cette fois, nous avons les données de survie globale de l'autre indication, celle de vraie première ligne, en association aux inhibiteurs de l'aromatase. Encore une fois, on lui avait donné une ASMR IV sur le bénéfice du doute et sur l'importance du bénéfice en survie sans progression qui avait été rapporté. On observe aujourd'hui les résultats de survie globale. Il est important d'avoir le contexte global des inhibiteurs de CDK4/6, parce qu'autant on a des déceptions qui vous ont déjà été énoncées avec le palbociclib, autant, ce n'est pas le cas avec les deux autres, puisque les résultats finaux de survie globale qui tombent avec les essais du ribociclib et de l'abémaciclib sont, au contraire, tous positifs.

Il y en a qui sont encore en attente. Notamment l'étude MONARCH 3 en première ligne, qui concerne l'abémaciclib associé aux inhibiteurs de l'aromatase est encore en attente, mais avec une analyse intermédiaire déjà très encourageante pour la survie globale.

Si on prend globalement toutes les études, il y a l'impression d'avoir des choses défavorables en survie globale pour le fulvestrant et des choses favorables pour les deux autres, ce que l'on peut mettre en relief des résultats des études en situation adjuvante, puisqu'en adjuvant, nous avons des résultats positifs pour le ribociclib, pour l'abémaciclib, et les deux essais de phase 3 qui avaient évalué le palbociclib étaient également négatifs.

On va dire que ce qui était pressenti par certains depuis un moment s'avère a priori vrai, c'est-à-dire qu'il y a une vraie différence en termes d'efficacité entre d'un côté le palbociclib et d'un autre côté les deux autres. Comme le palbociclib était le premier entrant, le premier de la classe à arriver sur le marché, il y a eu beaucoup d'études, notamment beaucoup d'études de stratégie, ce qui a été très utile évidemment à la communauté.

Je ne vais pas les rappeler ici parce que je ne pense pas qu'elles vont impacter significativement notre évaluation. Je vais juste rappeler les résultats d'une étude de cohorte, PALOMAGE, qui étudiait la prescription du palbociclib en population gériatrique et qui

rapportait, si je fais une synthèse très courte, une bonne tolérance, une tolérance qui était relativement proche de celle qui était attendue chez une population non gériatrique.

On va dire que le palbociclib a cette image de l'inhibiteur de CDK4/6 qui est le plus facile à supporter, notamment chez les patients les plus vulnérables, ce qui correspond aussi à l'impression clinique.

Les principales données qui arrivent sont les résultats de l'essai PALOMA-2, l'essai de phase 3 qui comparait palbociclib + létrozole versus létrozole. Nous en avons déjà parlé pour les résultats de survie sans progression, qui étaient très positifs en faveur du bras palbociclib. Par contre, comme cela vous a déjà été dit, il n'y a aucune différence en termes de survie globale, même quand on essaie d'être optimiste, entre les deux bras de traitement.

Forcément, en allant regarder l'analyse en sous-groupes, si vraiment on a envie d'être optimiste, on peut essayer de se dire qu'il a l'air d'y avoir un effet chez les patients qui rechutent au moins 12 mois après la fin d'une hormonothérapie adjuvante, ce qui est probablement la population dont on sait, avec le cumul de toutes les études, qu'elles bénéficient le plus des inhibiteurs de CDK4/6, mais c'est évidemment quelque chose de très exploratoire et de difficile à intégrer dans notre évaluation du médicament.

À côté de cela, il est intéressant de rappeler qu'il y a eu une actualisation des résultats de l'autre étude, l'essai PALOMA-3, qui comparait palbociclib + fulvestrant versus fulvestrant + placebo. Cette étude, pour rappel, était négative en termes de survie globale, même s'il y avait au moins un petit effet numérique en faveur du bras expérimental. Ils ont actualisé les courbes, ils retrouvent un effet qui aurait pu être statistiquement significatif, mais dans le cadre d'une analyse exploratoire. On a quand même l'impression que le palbociclib pourrait avoir un effet positif quand il est utilisé dans sa meilleure indication.

Néanmoins, si on fait la synthèse de tout cela, concernant l'indication d'association au fulvestrant, a priori, je ne vois pas de raison de modifier notre précédente évaluation, évidemment, les résultats actualisés étant largement exploratoires. Concernant l'indication associée au létrozole, par cohérence interne et également du fait de la déception et de l'absence de bénéfice en survie globale, il me semble légitime de le dégrader à une ASMR V, comme nous l'avons fait dans l'autre indication au préalable.

L'autre question qui pourrait se poser serait celle de dégrader également le SMR. Néanmoins, je me fais l'avocat de maintenir le SMR important en pensant à cette population fragile qui à mon avis bénéficie tout de même de l'accès au palbociclib, même si évidemment c'est un traitement qui ne devrait plus être priorisé chez les patients qui n'ont pas de vulnérabilité particulière comparé aux deux concurrents qui sont le ribociclib et l'abémaciclib.

Voilà.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Nous avons une question de Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Julien, je me fais un peu l'avocat du diable. En ce qui concerne PALOMA-3, sur leur analyse tardive, il y a quand même une positivité en ce qui concerne la survie. Pour toi, est-ce que ce n'est pas suffisant compte tenu du fait que c'est

une analyse post hoc tardive et/ou compte tenu des résultats obtenus par les deux autres inhibiteurs de CDK4/6 ?

M. le Pr PERON, membre de la CT.- Exactement, tu apportes la réponse dans ta question. Pour être parfaitement honnête, j'aurais probablement une position différente si le palbociclib était le seul de sa classe, mais dans le contexte où il y a deux autres alternatives sur lesquelles il n'y a pas de doute sur la démonstration du bénéfice en survie globale, je n'ai vraiment pas envie de retenir cette démonstration disons douteuse du bénéfice en survie globale de l'analyse exploratoire à long terme de l'essai PALOMA-3, en tout cas personnellement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ta présentation était très claire, Julien. As-tu une explication mécanistique des différences des trois médicaments ?

M. le Pr PERON, membre de la CT.- Oui. En fait, ils n'inhibent pas avec le même ratio le CDK4 et le CDK6. J'avoue que j'oublie toujours lequel inhibe le plus le CDK4 et le CDK6, mais il y a une vraie différence mécanistique entre les trois, en termes de cible. Le ribociclib et l'abémaciclib se ressemblent, et le palbociclib est un peu différent, en termes d'affinité à la cible.

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues Blondon ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Si j'entends bien ce que tu dis, Julien, on peut considérer qu'en population globale, il y a une perte de chance à donner le palbociclib par rapport à l'abémaciclib ou au ribociclib. À mon sens, si nous retenons cela, devant une perte de chance il est difficile de garder un SMR suffisant, en tout cas le même SMR, sauf à restreindre à la population que tu dis celle qui n'est pas à même de recevoir les deux autres en raison des effets secondaires.

M. le Pr PERON, membre de la CT.- J'entends. C'est une façon de raisonner que je comprends. Je dirais qu'il y a un risque de perte de chance plutôt qu'une perte de chance avérée, évidemment, en l'absence de comparaison head to head, mais j'entends.

Évidemment, le développement a été fait avant l'existence du ribociclib et de l'abémaciclib, donc on ne peut pas reprocher de ne pas avoir la démonstration. Si on se place dans une situation hypothétique où il n'existait pas le ribociclib et l'abémaciclib, du coup, il n'y aurait pas de perte de chance, puisqu'il y a quand même un bénéfice majeur en survie sans progression, pour une toxicité qui existe mais qui est largement gérable, donc tout dépend de si l'on se place dans un cadre d'évaluation qui était celui de l'étude pré-ribociclib et pré-abémaciclib, mais si ce même médicament arrivait maintenant avec ce type de preuve, avec les deux autres comparateurs qui sont déjà passés dans le standard thérapeutique, effectivement, il n'aurait pas sa place.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste pour revenir sur cette question, nous vous proposons également de valider la place dans la stratégie d'IBRANCE. Ce qui peut être fait, c'est de prioriser KISQALI, qui a démontré un bénéfice en survie globale, par rapport à VERZENIOS et IBRANCE en association à un inhibiteur de l'aromatase et, en association au fulvestrant,

proposer de privilégier VERZENIOS et KISQALI par rapport à IBRANCE dans la place dans la stratégie thérapeutique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est une solution.

M. le Pr PERON, membre de la CT.- C'est une bonne solution. Je fais juste un petit commentaire pour éviter de produire des documents qui vont rapidement devenir obsolètes. Je ferais attention, dans la formulation, à ne pas indiquer de façon trop ferme que VERZENIOS n'a pas démontré son bénéfice en survie globale dans le sens où l'analyse intermédiaire a montré des courbes qui s'écartaient très largement, avec déjà une p value à 0,00 et quelques, et juste il n'avait pas franchi le seuil à dépasser pour l'analyse intermédiaire. Il est très probable que la prochaine actualisation, qui va arriver dans l'année, permette de démontrer le bénéfice du VERZENIOS. Il faut faire attention, dans la formulation, à ne pas trop insister sur VERZENIOS.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Sylvie, un dernier commentaire ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand même, là, ce sont des comparaisons indirectes juste sur des degrés de signification de courbes. Est-on sûr que les populations incluses étaient les mêmes ?

M. le Pr PERON, membre de la CT.- Non, on est même certain qu'elles ne l'étaient pas.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais bien compris cela, justement. Je trouve que c'est un peu dangereux de vouloir les placer les uns par rapport aux autres alors qu'il n'y a pas du tout de comparaison, même indirecte, qui ait été faite entre ces molécules. Là, c'est juste de l'extrapolation, et le fait que ce soit significatif sur un groupe et pas sur l'autre, dans les mêmes conditions, je trouve cela vraiment excessif.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est un peu léger pour redéfinir la stratégie, je suis d'accord.

M. le Pr PERON, membre de la CT.- On le fait déjà un peu en mettant une ASMR III à l'un, et si aujourd'hui on le passe à une ASMR V, c'est déjà un peu ce que l'on fait.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ce n'est pas la même chose que de l'écrire noir sur blanc. C'est comme si on avait dit tout à l'heure que l'on privilégiait, entre YESCARTA et KYMRIA, l'un par rapport à l'autre. Là, on est simplement en train de quantifier l'amélioration du service médical rendu sur les bases des données qu'on a, mais pas dans la stratégie qui consiste à comparer IBRANCE à KISQALI. Il me semble que c'est différent. On prend des risques en faisant cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. On ne peut pas. Je vous propose de voter. Le Bureau suit complètement ce que propose Julien. C'est-à-dire qu'on propose de le dégrader par rapport au létrozole, en fixant une ASMR V, en libellant l'ASMR versus comparateur plutôt que dans la stratégie, et, en association au fulvestrant, on propose de ne pas modifier, c'est-à-dire de rester avec un SMR important et une ASMR V. Je propose que nous votions en deux temps, versus létrozole et en association au fulvestrant, avec à chaque fois un SMR et une ASMR spécifiques.

M. le Pr PERON, membre de la CT.- Nous n'avons pas parlé du mésusage. Je ne vous cache pas que je serais surpris que ce mésusage soit encore en cours.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que nous n'en avons pas parlé, mais ce mésusage a quand même été bien signalé.

M. le Pr PERON, membre de la CT.- Oui, mais je pense que c'était avant les publications négatives des différents essais. C'est-à-dire que je pense que s'il y a un mésusage, c'est plutôt pour les autres maintenant. Je serais surpris de l'inverse, mais bon, cela n'engage à rien de dire « suivi renforcé des prescriptions ».

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour les deux, vous avez voté à l'unanimité pour un SMR important et une ASMR V.

Un chef de projet, pour la HAS.- Juste pour être sûre, par rapport à la place dans la stratégie, vous ne préconisez pas un inhibiteur de CDK4/6 par rapport à un autre ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, je crois que nous ne pouvons pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- D'accord, merci.

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