



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 28 mai 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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.

Examen – Extension d’indication – KISQALI 200 mg (Cancer du sein précoce) (ribociclib (succinate de)) (CT-21188) - NOVARTIS PHARMA S.A.S

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à KISQALI. Nous avons trois rapporteurs qui sont Audrey Bellesoeur, Guillaume Marie et Sylvie Chevret

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de déport.

Un chef de projet pour la HAS.- KISQALI est le ribociclib, un inhibiteur de CDK 4/6. *(audible 00 :44 :24 – 2)* dans cette indication, est de 400 mg une fois par jour pendant 21 jours et de 700 mg pendant trois ans. Sa posologie dans le cancer du sein métastatique est de 600 mg par jour. L’indication étudiée, aujourd’hui, est KISQALI est indiqué en association avec un inhibiteur de l’aromatase chez les patients dans le traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce avec récepteurs hormonaux positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 à haut risque de rechute. Chez les femmes en pré/périménopause, ou chez les hommes, le traitement par un inhibiteur de l’aromatase doit être associé à un agoniste de l’hormone de libération de la lutéinostimuline. Le produit a une AMM centralisée depuis 2017 et l’extension d’indication date du 25 novembre 2024. Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR IV par rapport à l'hormonothérapie standard seule et pas d’ISP.

La stratégie thérapeutique, je ne vais pas la développer puisque cela sera développé par le docteur Bellesoeur ultérieurement, mais, aujourd’hui, ce sont des hormonothérapies standard. Et il y a aussi VERZENIOS, l’abemaciclib, qui est une indication similaire qui a déjà été vue par la Commission de transparence en 2023. La seule différence est qu’il est précisé à risque de rechute, mais avec une atteinte ganglionnaire.

Les données disponibles concernant le ribociclib dans cette indication sont l’étude NATALEE, qui est une étude de phase III de supériorité randomisée 1 :1 en ouvert comparative à l'hormonothérapie adjuvante chez 5 101 patients atteints d'un cancer du stade précoce à risque de rechute. Le critère de jugement principal était l'iDFS, la survie sans maladie à distance. L'analyse principale datait de janvier 2023, avec des différences d'iDFS à trois ans de 90,4 % dans le groupe ribociclib et de 87,1 % dans le groupe hormonothérapie, avec un HR de 0,748 qui était significatif. Et l'analyse finale de l'iDFS datait de juillet 2023, avec un suivi des patients médian de 33,3 mois. Avec des différences d'iDFS qui sont semblables, 90,7 % dans le groupe ribociclib et 87,6 % dans le groupe hormonothérapie seule. Le critère de jugement secondaire non hiérarchisé était la survie globale et la qualité de vie était aussi exploratoire.

En termes de tolérance, il y avait quand même une toxicité hématologique non négligeable, beaucoup de cytolise hépatique, un allongement du QT et de possibles infections. Et le surcroît de toxicité était marqué, notamment, par des arrêts de traitement pour des événements désirables à 21,1 % dans le groupe traitement et 5,3 % dans le groupe contrôle. Et beaucoup plus d'effets indésirables de grade trois, plus 64,1 % dans le groupe traitement et 19,7 % dans le groupe contrôle, et, principalement, hématologiques et hépatiques.

Nous avons trois experts de la commission, le Docteur Guillaume Marie, le Docteur Audrey Bellesoeur et le professeur Sylvie Chevret.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Pierre, tu es là, tu es revenu. Je te cède donc la présidence.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis là. J'ai pris le dossier au tout début, donc cela va

(Monsieur Cochat rejoint la séance et en reprend la présidence.)

M^{me} Le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- On va reparler du ribociclib. On avait déjà discuté de cette classe de médicaments, les inhibiteurs de CDK 4/6, il y a quelques semaines, dans leur indication dans le cancer du sein hormonodépendant métastatique. Cette fois-ci, la différence est que l'on en discute, toujours dans le cancer du sein hormonodépendant, mais plus en amont dans la prise en charge au niveau du traitement adjuvant.

Un petit rappel du contexte. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent en France et c'est la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Ce sont 60 000 cas par an de cancer du sein en France et cela représente, du fait, justement de la fréquence, un peu plus de 12 000 décès par an en 2023. Même si c'est un cancer de bons pronostics, puisque vous voyez que, globalement, on est quand même à plus de 50 % de survie à cinq ans. Donc, cela fait partie des cancers de bons pronostics.

On regarde plus spécifiquement le cancer du sein hormonodépendant, donc RH+. C'est le cancer le plus fréquent, cela représente 75 % des cancers du sein. Et, globalement, on estime que l'on va observer de 20 à 30 % de rechutes.

Il y a une particularité qui est vraiment importante par rapport à d'autres cancers dont on parle, qui est que, dans le cancer du sein hormonodépendant, les rechutes peuvent être très tardives. Je vous ai mis les figures pour l'illustrer qui viennent d'un papier de 2017, donc assez récent et dans le contexte des traitements actuels qui sont à notre disposition. Cela montre que ce risque de rechute est continu. On estime qu'il est à peu près de 1 % par an pour les cancers qui sont NO et de 2 à 3 % pour ceux qui sont à plus haut risque. Et cela est à garder en tête pour la suite, puisqu'ensuite, on va parler d'essais où l'on se positionne, en gros, à cinq ans. Donc, de fait, on s'attend à une population concernée par la rechute qui est faible.

La stratégie thérapeutique pour la prise en charge du cancer du sein RH+ en adjuvant est l'association de traitements locaux, chirurgie et radiothérapie et de traitements généraux.

Dans un certain nombre de cas, on a des critères cliniques et, parfois, des tests génomiques pour nous aider quand les critères cliniques et histologiques ne suffisent pas pour déterminer le niveau de risque. En fonction de cela, on détermine s'il y a une indication de chimiothérapie ou pas. Et, dans tous les cas, il y a une indication d'hormonothérapie. Le type d'hormonothérapie va être défini en fonction du statut ménopausique de la patiente. Est-elle non-ménopausée ou est-elle ménopausée ? Et, pareil, en fonction des facteurs de risque, cela va influencer le type d'hormonothérapie et la durée d'hormonothérapie.

Et, on l'a dit, le changement récent est que, depuis l'avis de la Commission de la transparence en 2023, on peut associer une thérapie ciblée, qui est le plus souvent l'abémaciclib, qui a eu un SMR modéré et une ASMR V, dans la population la plus à risque. Et cela était déterminé par l'atteinte ganglionnaire dans l'essai de l'abémaciclib. Je l'ai mis, quand même, dans les comparateurs cliniquement pertinents. Dans certains cas, mais qui sont plus rares, on peut être amené à prescrire comme thérapie ciblée de l'olaparib pour les patientes qui ont une mutation BRCA. Mais qui constituent vraiment une minorité des patients dans cette population.

À droite, ce sont les arbres de prise en charge de l'ESMO, pour vous dire que globalement, c'est une prise en charge assez standardisée. Les comparateurs, c'est l'hormonothérapie qui était bien le bras standard de l'essai. Et il y a quand même l'abémaciclib également, dont les développements ont été à peu près concomitant. C'est pour cela que, globalement, ce n'était pas le bras comparateur dans cet essai. L'essai de l'abémaciclib avait un tout petit peu d'avance sur l'essai du ribociclib. Et l'on peut considérer que le besoin est seulement partiellement couvert. Puisque, certes, on a des traitements, mais, malgré la prise en charge, il y a quand même 30 % de rechutes qui vont se solder par des décès. Et c'est donc la première cause de mortalité par cancer pour la femme.

Sur le développement, cela vous reprend les différents essais du ribociclib dont on a déjà parlé, en particulier, les essais en métastatique. On avait revu l'ensemble de la classe en 2025. Et j'ai entouré en rouge l'essai qui nous intéresse, qui est l'essai NATALEE, qui a inclus 5 000 patientes atteintes de cancer hormonodépendants de stade 2 ou 3, donc localisé, de stade précoce, pour être inclus dans l'essai qui randomisait hormonothérapie standard versus hormonothérapie plus ribociclib. Elle présentera également les résultats d'une comparaison indirecte qui a été fournie par le laboratoire entre, justement, les données issues de l'essai de l'abémaciclib et les données de l'essai ribociclib.

C'était un essai de phase 3, multicentrique, randomisé, 1:1, réalisé dans 20 pays. On a dit bras standard, hormonothérapie. L'hormonothérapie était un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, éventuellement, associé à un agoniste pour les patientes non ménopausées. Et dans le bras expérimental, on ajoutait les ribociclib. Une petite différence, c'est que, dans cet essai, il est donné à 400 mg par jour, ce qui est une dose inférieure à la dose utilisée chez les patientes métastatiques, qui reçoivent 600 mg. Et le traitement est pour trois ans, alors que, dans l'essai de l'abémaciclib, c'est un traitement pour deux ans.

Le critère de jugement principal est la survie sans maladie invasive, iDFS. C'était le seul critère pour lequel il y avait un contrôle du risque alpha. Ensuite, les critères secondaires non hiérarchisés prennent en compte, notamment, la survie sans récurrence à distance et la survie globale. Il y avait aussi des données de toxicité, de la qualité de vie, mais tout cela était non hiérarchisé.

En termes de déroulement, il y a quand même eu des amendements en cours d'études, notamment, un assez tardif, en 2020. Qui tient compte de la publication de résultats d'essais assez proches, qui évaluaient d'autres CDK 4/6 en adjuvant et qui a conduit à augmenter la

population de 1 000 patientes en augmentant la proportion des patientes de stade 3, en considérant qu'il y avait plus de chance de bénéfiques chez les patientes les plus à risque.

Plusieurs analyses concernaient l'iDFS. La première était une analyse de futilité. Ce que l'on va voir principalement, ce sont les résultats de l'analyse intermédiaire numéro 3, qui correspond finalement à l'analyse qui était significative. Il y a eu l'analyse finale, ensuite, en juillet 2023, mais il n'y a pas beaucoup de recul supplémentaire. Puis, ils ont fourni des données supplémentaires de suivi qui correspondent à avril 2024.

J'ai essayé de faire un résumé des critères d'efficacité, observés aux différents temps d'analyse. Et de remettre en parallèle, quand même, ce que l'on a observé pour l'abémaciclib. Vous voyez l'analyse intermédiaire numéro trois, qui est l'analyse principale, qui date de janvier 2023, avec un suivi médian de 28 mois. Sachant que la durée de traitement avec le ribociclib, c'est 36 mois. Il y avait 427 événements observés. Et il y avait 7,4 % d'événements dans le bras ribociclib, versus 9,3 % dans l'autre bras. Et cela correspond à un hazard ratio à 0,748, ce qui était significatif.

Si l'on regarde plutôt en termes de taux de survie sans maladie invasive, on est à 90,4 % dans le bras ribociclib, versus 87,1 %. Cela fait plus 3 %. Les données de survie globales sont évidemment non matures, même avec plus de recul, avec un hazard ratio qui, systématiquement, est non significatif, même avec plus de recul. Si l'on regarde l'iDFS, avec plus de recul, vous voyez que le hazard ratio reste relativement proche et les taux d'iDFS, on peut regarder l'analyse de suivi pour laquelle on a le plus de recul, on est à 44 mois. Donc, cette fois-ci, il y a quand même une partie des patientes qui ont terminé leur traitement, 79 %. Et l'on est à 88,5 % de survie sans récurrence invasive, versus 83,6 %, donc environ +5 %.

Et l'on voit que c'est assez proche de ce qui était observé dans les données de l'abémaciclib. J'ai repris celles qui étaient disponibles au moment de l'évaluation par la CT. C'était un recul de 42 mois, donc pas très différent. Il y avait quand même plus d'événements observés et plus de patientes qui avaient complété leur traitement, étant donné que ce n'était que deux ans de traitement, puisqu'elles avaient quasiment tout fini. Et l'on est sur un HR à 0,664 avec, pareil, des taux de survie sans maladie invasive qui sont assez proches. On est à plus 6 % de différence d'iDFS à quatre ans. Je vous ai mis les courbes.

Et je vais soulever les trois points par rapport aux données d'efficacité qui me semblent importantes à avoir en tête. J'ai indiqué la proportion d'événements que l'on observe dans chaque groupe et la proportion de données manquantes, qui sont les retraits de consentement, les patients perdus de vue. Et l'une des critiques importantes, qui est faite sur ces essais, c'est que ces données sont, finalement, numériquement plus importantes que ce que l'on observe comme événement. Et donc, si l'on faisait l'hypothèse qu'elles ne correspondent qu'à des rechutes, par exemple, elles pourraient donc inverser le résultat final de l'essai. Et je laisserai Sylvine vous détailler cela plus précisément.

Le deuxième point, je pense, c'est la quantité d'effets, parce qu'évidemment, on l'a dit, on est sur une différence autour de 4-5 %. Mais il faut bien se dire que l'on est dans une population

en adjuvant qui rechute tardivement et qui décède encore plus tardivement, puisqu'au moment de la rechute, la survie globale reste de 60 mois. Donc, un se mettant sur un recul réalisable d'un essai clinique, en l'occurrence, à quatre ou cinq ans, on va forcément juger sur de toutes petites différences. J'ai essayé de resituer, donc j'ai pris deux papiers qui me paraissaient concerner à peu près les mêmes populations, pour montrer que c'est systématiquement ce genre de différences que l'on cherche, en réalité. À gauche, c'est une grande méta-analyse sur 37 000 patients, pour savoir s'il fallait réaliser la chimiothérapie en adjuvant, chez les mêmes patients, selon un schéma dose dense toutes les deux semaines ou selon un schéma standard toutes les trois semaines. Vous voyez que l'on est globalement sur des différences qui sont, là encore, de l'ordre de 3 à 4 %, quand on se met à 5 ans, voire 10 ans.

Et en bas à droite, j'ai mis les données poolées de deux essais d'hormonothérapie qui évaluaient une hormonothérapie simple, un seul médicament, versus une hormonothérapie renforcée avec une association de deux médicaments. Et vous voyez que c'est pareil, la différence absolue est autour de 3 à 4 %, autour de 8 ans de recul et qu'à chaque fois, il faut mettre un nombre considérable de patients pour réussir à voir ces différences. Mais c'est cela qui finit, quand même, par faire changer les pratiques, puisque tout ce qui augmente le nombre de patients potentiellement guéris est bon à prendre.

L'ESMO a des scores qui leur permettent d'évaluer le bénéfice clinique des médicaments et je vous ai mis leurs fiches. Quand ils réfléchissent par rapport à un traitement adjuvant, vous voyez qu'ils considèrent des différences de survie ou de survie sans récurrence qui sont, là encore, sur de tout petits pourcentages. Donc, je pense que l'ampleur du bénéfice n'est pas choquante et est celle qui est attendue dans cette population.

Troisième point, il y a une différence entre l'essai du ribociclib, en vert, pour les critères d'inclusion sur le schéma, et l'essai de l'abémaciclib. Dans l'essai de l'abémaciclib, ils ne prenaient que les patientes avec une atteinte ganglionnaire. Et donc, la population du ribociclib est plus large. Et on le voit, d'ailleurs, dans le calcul d'effectifs de population, puisque, globalement, avec le ribociclib, on considère que l'on sera autour de 34 % des patientes RH+ qui seront candidates au traitement, alors que ce n'est que 14 % des patients avec un cancer hormonodépendant traité en adjuvant qui sont candidates à l'abémaciclib. Donc, cela élargit de façon importante la population. Et l'une des questions que je me pose, c'est, ces patients qui étaient en plus dans l'essai NATALEE, les 20 % de population supplémentaire qui vont être candidates au traitement ont-elles un bénéfice ? Et cela me paraît un petit peu moins clair.

J'ai indiqué, même si c'est, évidemment, à prendre avec des pincettes, les analyses en sous-groupe qui étaient disponibles. En haut, c'est sur les quatre critères de stratification qui étaient prévus au protocole : le statut par rapport à la ménopause, le stade du cancer 2 ou 3, le fait d'avoir eu une chimiothérapie au cours du traitement adjuvant et la région du monde où elles étaient traitées. Et je vous l'ai dit, la différence entre les deux essais, c'est cette population avec une atteinte ganglionnaire. Et quand on regarde, on voit que les patientes qui ont une atteinte ganglionnaire ont, effectivement, dans l'analyse en sous-groupe un HR qui

est à 0,7 %, comme la population standard, avec une bande supérieure qui est inférieure à 1 %, mais ce n'est pas le cas dans les NO.

J'ai fait un petit récapitulatif par rapport à l'efficacité. La qualité de la démonstration, c'est une phase trois, randomisée, internationale, positive, avec, malgré tout, des limites méthodologiques liées aux censures informatives dont Sylvie va parler. La population est représentative. Le choix du comparateur me paraît logique. À noter que ce sont seulement les inhibiteurs de l'aromatase non stéroïdien qui sont l'hormonothérapie standard dans cette étude, parce que le ribociclib génère des allongements du QT qui font que le traitement n'est pas proposé en association avec le Tamoxifène. Mais ce n'est pas choquant dans la mesure où, pour des patients plus à risque, y compris si elles sont non ménopausées, les données de la littérature, celles qui étaient les données poolées d'hormonothérapie, sont qu'une double hormonothérapie, finalement, à une efficacité supérieure. Donc, cela ne me paraît pas choquant.

Le critère de jugement principal, l'iDFS, est sans doute un point de discussion. C'est un critère un petit peu large, qui englobe tous les événements, les rechutes locales, les rechutes à distance, les autres cancers. Néanmoins, c'est celui que j'ai retrouvé, de la façon la plus large, dans tous les essais qui se mettent dans cette population-là. De l'adjuvant. J'ai vu un peu de bibliographie sur le débat de savoir s'il s'agit d'un critère validé de substitution. Certains papiers disent oui et certains autres disent que, pour être un critère de substitution, il faut que ce soit validé, non seulement dans la population, mais aussi pour la classe thérapeutique que l'on considère. Je laisserai du coup les méthodes vous dire ce qu'ils en pensent. En tout cas, cela m'a quand même paru être le critère logique et cela avait fait l'objet de discussions en amont, notamment avec l'EMA.

Les critères secondaires sont pertinents mais non hiérarchisés. Et, à titre personnel, je suis un peu déçue de ne pas percevoir un effort plus important pour se mettre en position de recueillir des survies globales: un jour, bien sûr, avec beaucoup de recul, mais qui permettent de confirmer avec certitude ce que l'on estime sur l'iDFS. La quantité d'effets observés est petite, mais il faut avoir en tête que ce que l'on cherche, ce sont des guérisons en plus, donc des patients qui ne rechutent pas, qui n'ont pas de traitement chronique, qui ne vont pas décéder. Le but ultime en oncologie est quand même d'augmenter cette population-là. C'est plus difficile à mettre en évidence, a fortiori dans un cancer de bons pronostics. Mais c'est quand même là que les traitements ont le plus d'intérêt. Et une critique est aussi, quand même, que l'on a un faible recul. Tous les patients n'avaient pas fini leur traitement. C'est, d'ailleurs, déjà, une critique qui avait été faite au moment de la première présentation des données de l'abémaciclib.

Ensuite, l'autre question est celle de la tolérance, bien sûr, puisque l'on ajoute un médicament chez des femmes qui, dans un certain nombre de cas, sont potentiellement déjà guéries de leur cancer, qui, peut-être, sont au moment où elles vont reprendre leur activité professionnelle. Donc, il y a un enjeu important de ce point de vue là. Dans l'essai, vous voyez qu'il y avait 860 patients dans le bras ribociclib qui ont arrêté le traitement. Il y en a 540 dans le bras hormonothérapie seule. Et que la cause la plus importante d'arrêt de traitement,

c'étaient, dans 50 % des cas, les effets indésirables. Il y a eu, par ailleurs, en plus de ces arrêts de traitement, 27 % de réduction de doses. C'est 44 % dans l'essai de l'abémaciclib. Et ce sont 35 % des patients qui, finalement, ne sont pas allés aux trois ans de traitement et qui ont arrêté avant, le plus souvent pour des questions d'effets indésirables. En l'occurrence, là-dessus, on est assez proche des données de l'abémaciclib. Ce n'est pas complètement surprenant parce qu'il est certain qu'il s'agit d'un médicament qui ajoute des effets indésirables et que, dans certains cas, on va le voir, cela conduit nécessairement à l'arrêt du traitement.

Et l'on voit aussi, quand on regarde le bras hormonothérapie seule, que les arrêts de traitement concernent une partie des femmes dans la prise en charge standard. Et, d'ailleurs, je l'avais mis dans le rapport, il y a des données qui ont été présentées l'année dernière, qui sont des estimations qui montrent que si, finalement, on évitait ces arrêts de traitement d'hormonothérapie, si l'on améliorait l'adhésion au traitement, notamment, chez les femmes les plus jeunes, le bénéfice que l'on gagnerait en termes de diminution de survie sans maladie est du même ordre de grandeur, environ de 5 %.

L'autre point que j'ai regardé pas mal en détail, ce sont les décès. Il y a 20 décès en cours de traitement dans le bras ribociclib, versus 9 dans le bras hormonothérapie. Donc, à la fois, ce sont des effectifs quand même très faibles par rapport au nombre de patients traités, mais en même temps, c'est quand même plus important dans le bras ribociclib. Donc, il est important d'essayer de comprendre cela. In fine, il y a 11 décès qui sont pendant le traitement par ribociclib, ce sont les AE de grade 5, qui ont été considérés comme non liés au traitement. J'ai regardé le détail. Il n'y en a que 4 dans le bras hormonothérapie. En tête, on a 6 infections, qui sont des infections par le Covid, puisque c'est un essai qui est réalisé pendant le Covid, à partir de 2019. Si je ne dis pas de bêtises, le début des inclusions a eu lieu en janvier 2019, donc il y a toute une partie qui est pendant le Covid. Il n'y en a que 2 dans le bras hormonothérapie. Il y a un effet qui est neurologique, œdème cérébral, 2 embolies pulmonaires versus zéro dans le bras hormonothérapie. Les décès d'origine cardiaque, c'est 1 dans le bras ribociclib versus 2 dans le bras hormonothérapie. Et il y a un accident de la voie publique. Par comparaison, je suis allée revoir le nombre de décès qu'il y avait dans l'essai de l'abémaciclib. Et c'étaient 15 dans le bras expérimental versus 10 dans le bras hormonothérapie.

Au total, sur ces décès, il y a quand même ces cas d'infections qui me paraissent un peu plus importants. Mais, dans une période aussi particulière. Et c'est, par ailleurs, une question qui s'est aussi posée pour les patientes qui étaient traitées pour des cancers du sein métastatique et qui recevaient des inhibiteurs de CDK 4/6 à l'époque du Covid. Et ce qui a été plutôt montré, c'est qu'il n'y avait pas de surmortalité chez ces patientes-là. Il y avait eu une hésitation à arrêter les traitements au moment du Covid versus les continuer. Ce qui a été montré rétrospectivement, c'est que, finalement, dans les populations où l'on avait arrêté, c'était plutôt délétère, puisque, forcément, le cancer progressait. Et que cela n'entraînait pas de surmortalité par rapport au reste de la population. Donc, j'étais plutôt restée là-dessus.

Si l'on regarde la tolérance plus générale, on voit qu'il y a beaucoup d'effets indésirables de tout grade dans les deux bras. On est à 87 % versus 97 % quand on ajoute le ribociclib, donc plus 10 %. Ce que l'on voit surtout, c'est que, quand on regarde spécifiquement les grades 3, on passe de 16 % à 56 %. Donc, c'est plus 40 %, ce qui est quand même important. Quand on regarde le détail des effets indésirables les plus fréquents, on a surtout des effets qui sont biologiques, c'est-à-dire, a priori, pas source de symptômes cliniques ressentis par le patient. Puisque ce que l'on a en tête, c'est 62 % de neutropénie avec 41 % de neutropénie de grade 3. Sachant que je suis allée vérifier, cela n'était associé, dans aucun des cas, à des décès. Les décès qui sont associés à de l'infection, ce n'est pas dans les contextes de neutropénie.

Ensuite, on a une toxicité hépatique, qui est bien connue aussi, et qui est l'un des points faibles de ce médicament, avec autour de 19 % de cytolyse, dont 6 % de grade 3. Et c'était l'une des principales causes, d'ailleurs d'arrêt prématuré du traitement. Si l'on regarde ce qui revient le plus dans les symptômes cliniques, il y a des nausées, 23 % versus 7 %, mais qui sont principalement de grade 1-2. La fatigue, c'est 12 % versus 21 %, donc certainement une petite augmentation aussi. Ensuite, on retrouve sur ces infections Covid, 12 % versus 19 %.

J'ai indiqué, à côté, pour comparer, parce que cela représente certainement l'un des points de discussion, la table qui vient du papier de l'essai sur l'abémaciclib. La différence entre ces médicaments, c'est certainement la tolérance. Parce que le principal problème de l'abémaciclib, c'est justement sa tolérance clinique. Vous voyez que, dans le groupe abémaciclib, on a 82 % des patients qui ont de la diarrhée de tout grade. Ce qui est quand même potentiellement vraiment invalidant dans le ressenti des patientes au quotidien. Parce que ce sont plusieurs celles par jour de façon importante, que cela limite parfois la sortie du domicile et donc, la capacité à reprendre ses activités chez des gens qui sont théoriquement, par ailleurs, en bonne santé. Et il y a des effets indésirables un petit peu plus rares, que je mentionne à nouveau, parce qu'ils existent potentiellement aussi avec le ribociclib, comme le risque thromboembolique et les pneumopathies interstitielles. On est plutôt de l'ordre de 1 à 2 % dans ce cas-là.

Au total, à mon sens, et en ayant ces deux essais disponibles, il y a un bénéfice des inhibiteurs de CDK 4/6 dans la population adjuvante. Je mentionne, quand même, qu'il y a un essai qui était négatif en adjuvant, c'est l'essai du palbociclib. Cela rejoint un peu les discussions que l'on a eues en métastatique sur le fait de savoir s'ils sont interchangeables ou s'il y a des médicaments qui sont meilleurs ou des essais qui ont été mieux conduits. Je reste plus dubitative sur la population NO, où l'on n'a que les données du ribociclib et, en l'occurrence, avec un sous-groupe où il ne me paraît pas démontré qu'il y a un bénéfice dans cette population-là. Il y a donc un impact sur la morbi-mortalité. Cela diminue les rechutes. A priori, on peut faire l'hypothèse que cela diminue la mortalité, même si ce n'est pas prouvé à ce stade. Mais en sachant qu'il faudra, à mon avis, plutôt plus de dix ans de recul pour pouvoir juger.

Se pose quand même la question d'un surrisque infectieux. On voit qu'il y a plus d'événements infectieux dans les populations qui sont traitées. Impact sur l'organisation des soins ou en termes de modification de la prise en charge, cela va allonger la durée de suivi. Les gens vont

prendre une thérapie ciblée pendant deux à trois ans. On va les voir, de fait, plus souvent que ce qui était fait aujourd'hui, avec un suivi plus important. Impact sur la qualité de vie, les données sont exploratoires. Mais, en tout cas, ce qui est présenté, ce n'est a priori pas d'impact. Les résultats des questionnaires sont exactement identiques, possiblement, parce qu'une part des symptômes ressentis sont ceux qui sont liés à l'hormonothérapie, avec les douleurs articulaires, etc., qui existent dans le bras standard. La population cible est importante, puisque cela représente potentiellement 34 %, donc un tiers des patientes qui sont traitées pour un cancer du sein hormonodépendant.

Au total, étant donné qu'il y a déjà l'évaluation de l'abémaciclib, j'ai surtout raisonné par rapport à ce médicament pour lequel il y avait déjà une évaluation de la CT. Je ne vois pas vraiment de points qui permettent de différencier ces traitements ou leurs essais. Et donc, j'aurais donc proposé la même évaluation. Je ne sais pas si c'est celle que j'aurais proposée si j'avais évalué l'abémaciclib libre à l'époque. Mais, en l'occurrence, étant donné que j'arrive après, je les mets sur le même plan. L'intérêt d'avoir deux médicaments, ce seraient les différences de profil de tolérance. Par contre, il y a des données ultérieures qui ont été demandées par l'EMA, qu'il me paraît indispensable de revoir, parce que c'est un recul qui est vraiment court. Et les données d'OS, même si l'analyse est prévue à 60 mois de la dernière randomisation. Donc, je ne suis franchement pas certaine que ce recul soit suffisant. Mais il me paraîtra nécessaire, forcément, de les regarder.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT. Je vais essayer d'aller assez vite, puisqu'Audrey a pratiquement tout dit. Je voulais rappeler que c'était un essai en ouvert et que cela a conduit sûrement, d'une part, à un biais de confirmation, puisqu'il y a un nombre de malades non traités qui est plus important dans le bras contrôle que dans le bras expérimental. Et cela a, sûrement, eu, aussi, des répercussions sur les sorties d'études que l'on va voir dans ces populations, avec un ressenti contraignant de la participation à un essai non négligeable.

La deuxième chose sur laquelle je voulais revenir, ce sont les amendements qui ont eu lieu pendant les inclusions et qui ont porté sur la forme des inclusions des stades 2A, 2B. Et sur des ajouts d'analyses intermédiaires, une troisième analyse intermédiaire sur l'iDFS et une analyse sur la survie. Il y a eu une modification, aussi, du nombre d'événements attendus sur l'iDFS dans la mesure où ils ont modifié le taux d'iDFS à 5 ans du bras à contrôle en le passant de 75 % à 74,8 %, ce qui a conduit, pour un même HR, à requérir, non plus 375 événements, mais 300. L'analyse était prévue en intention de traité, avec les seules censures administratives ou des perdus de vue. Et ce qui m'avait plu dans le protocole, c'est qu'ils prévoyaient, si les malades arrêtaient le traitement, de rechercher des données sur leur état de rechute ou de décès. Et l'on va voir que, manifestement, cela n'a pas été fait.

La troisième analyse intermédiaire qui a été ajoutée était significative, en janvier 2023, 21 mois après la fin des inclusions. J'ai recopié l'analyse terminale, même s'il y en a eu une autre après, 27 mois après le dernier inclus. Qui a donc conduit à une différence significative. Ce qui m'a alertée, c'est l'allure des groupes de survie qui ressemblent à un petit arbre de Noël, avec de très nombreuses censures avant 27 mois, c'est-à-dire avant le recul minimal pour les patients inclus. Et qui correspond effectivement au fait qu'il y a 35 % des patientes qui ont

arrêté le ribociclib, avec pratiquement 20 % qui l'ont arrêté pour un événement indésirable et près de 10 % pour une décision du malade sans que l'on sache ce que c'est.

Ce que vous a déjà dit Audrey, ce qui m'a gênée, c'est que le nombre de malades avec événements, dans les deux bras, est inférieur au nombre de malades qui sont censurés, pour des raisons que je qualifierais de non administratives. Parce que, quand c'est administratif, c'est lié à la maladie. Là, on voit que l'on a 250 sorties d'études dans le bras ribociclib informatives, possiblement, contre 226 événements. Et l'on en a 368 dans le bras contrôle, alors qu'il n'y a que 283 événements. Que cela veut-il dire ? Cela veut dire qu'on fait des hypothèses sur ces sorties d'études informatives, sur les 27 premiers mois, qui rendent à minima très imprécis ce que l'on observe et, a maxima, peuvent même biaiser la comparaison s'il s'avérait que ces sorties d'études pouvaient conduire à des rechutes même du fait d'une mauvaise observance. Ce qui est, d'ailleurs, noté dans le protocole. Il y a un nombre de déviations protocolaires sur l'observance qui est très important dans cette étude.

La deuxième porte sur la survie. Je ne sais pas si vous avez bien compris, mais il n'y a aucune hypothèse sur la survie. Vous avez parlé, tout à l'heure, de données non matures. J'alerte sur le fait que, selon moi, c'est plutôt la fraction d'informations qui est importante et non la maturité, puisque, dans des maladies pas graves, la maturité, on ne l'a qu'après un temps infini. Là, comme il n'y a pas eu d'hypothèses, il n'y a pas de calcul du nombre de décès attendus pour trouver une différence qui nous intéresse, il n'y a donc pas de fraction d'informations calculable. Donc, je ne parle pas d'absence de maturité sur ces données.

Il y a des analyses répétées. Vous allez me dire qu'il n'y a pas de contrôle du risque alpha. J'ai envie de dire que l'on s'en fiche un peu, puisque ce n'est pas significatif. Donc, on ne commet pas d'erreur de type 1. On pourrait commettre une erreur de type 2, mais il n'y a pas d'hypothèses. Vous voyez que le P, je l'ai mis sous sa formulation bilatérale, même si le laboratoire l'a mis en forme unilatérale. Il n'est pas significatif.

Là encore, j'ai recopié le tableau que l'on a demandé sur les causes de censure. Vous voyez le follow-up, 352 versus 459. Et l'on vous dit ensuite qu'ils sont sortis d'études. Oui, 352 sur 459. Les causes de sortie d'études, vous voyez que la majorité, c'est le patient. C'est ce que l'on a dit tout à l'heure, ce sont des décisions du patient d'arrêter l'étude.

La dernière chose que je voulais dire, c'est que, même si, effectivement, ce sont des malades qui ont un bon pronostic, je ne suis pas certaine qu'en attendant dix ans, on trouve une différence. On voit déjà que, sur ce que l'on observe à quatre ans, il y a une différence d'espérance de vie qui est de 0,2 mois ou de 0,3 mois sur cinq ans, même si c'est très imprécis, vous le voyez. Mais, compte tenu des nombreuses censures qu'il y a avant 27 mois, qui ne sont pas du tout modifiées par le suivi prolongé, à moins de demander expressément au laboratoire de faire un effort pour récupérer le suivi de ces sorties d'études, je ne vois pas comment les choses vont s'améliorer avec un suivi plus prolongé.

Audrey a largement décrit cela, donc je pense que je vais passer. C'est simplement pour rappeler qu'un tiers des sujets ont arrêté le ribociclib. Et vous voyez que, sur les 862, il y en a

plus de la moitié, 55 %, dans le bras ribociclib qui l'ont arrêté du fait d'un événement indésirable, là où c'est plutôt 1 sur 6 dans le bras contrôlé.

Le grand point qui vous intéresse, c'est la comparaison à l'abémaciclib. Audrey vous a présenté les deux protocoles, monarchE versus Nathalie. Effectivement, les populations étaient différentes, puisque monarchE n'incluait que des malades qui avaient des ganglions envahis, alors que NATALEE incluait des N0. Avec des définitions différentes, d'ailleurs, dont elle a parlé. Cela a conduit à faire une MAIC sur des données publiées non ancrées, en considérant que les deux bras contrôle ne pouvaient pas être considérés comme équivalents. Cela a conduit, quand même, à des contraintes en termes d'hypothèses sous-jacentes qui sont plus importantes que si la MAIC était ancrée. Ce que je vois, c'est qu'il y a des différences qui persistaient entre ces groupes, même en appliquant les critères d'éligibilité de monarchE aux données de NATALEE. D'abord, cela a conduit, déjà, à une réduction de 65 % de la taille de l'échantillon. Mais il persistait, sur 14 des 19 mesures qui sont présentées, des différences de plus de 20 % sur les moyennes standardisées. Et, après pondération, on voit que la taille de l'échantillon est réduite de 73 %, ce qui est énorme. Et l'on voit qu'il y a des poids extrêmes qui persistent encore, possiblement. Qu'il y a des poids qui vont jouer sur la stabilité de l'estimation, voire, possiblement, traduire un biais lié à une violation du support commun.

Quoi qu'il en soit, les résultats présentés ne sont pas, selon moi, significatifs sur les deux critères. J'ai remis la courbe de survie. Ce qui me semble important, c'est que je ne pense pas que les données sont d'un même niveau de preuve actuellement. Sur l'abémaciclib, vous voyez qu'il y a encore un suivi très important en nombre de femmes exposées au risque à cinq ans. Il n'y en a que 5, c'est-à-dire 100 fois moins, dans l'essai NATALEE. On le voit bien sur cette diapositive, à cinq ans, il ne reste plus que 5 femmes exposées et suivies dans NATALEE, alors qu'il y en a plus de 500 dans l'essai monarchE.

On l'a dit et redit, le profil de toxicité est différent. On voit, ici, que, et là on peut féliciter le laboratoire d'avoir inclus des critères de tolérance dans sa MAIC, il y a un risque augmenté de neutropénie et d'hépatotoxicité, du moins biologique, alors qu'il y a une réduction du risque de diarrhée et de lymphopénie. Donc, globalement, on va dire que cela n'apporte pas d'évidences importantes. Hormis le fait, justement, de rappeler que l'absence de différences n'est pas la preuve d'une égalité des deux traitements.

Enfin, pour ma conclusion, le point positif est qu'il s'agit d'un essai lié aux bons pronostics de ces malades qui nécessitent quand même 5 000 inclus, avec un suivi médian de cinq ans. Que les résultats sont proches, avec un profil de tolérance différent qui pourrait être intéressant pour les femmes. Malgré, un suivi inférieur. Je rappelle que l'abémaciclib, au départ, avait eu un SMR insuffisant. C'est un essai en ouvert, avec un critère de jugement qui est évalué par l'investigateur. J'ai oublié de dire que, sur la majorité de ces critères composites, là encore, on n'a pas d'incidence cumulée sur les différentes composantes, mais ce sont essentiellement des rechutes à distance, avec des métastases essentiellement osseuses, hépatiques ou pulmonaires. Et que la deuxième cause, le deuxième événement le plus fréquent, ce sont les rechutes locales ou régionales et, juste après, les décès. Avec un nombre augmenté dans le groupe ribociclib. Il y en a 13 comme premier événement, versus 7 dans le bras contrôle.

On a parlé du côté ouvert avec le biais de vérification. Il y a un biais d'attrition majeur qui est lié, justement, à ces perdus de vue avant la date de point de l'analyse. Ce sont des gens dont on ne sait pas ce qu'ils sont devenus. J'insiste sur leur point important. Il n'y a pas de bénéfice en survie. De plus, j'insiste sur le fait que c'est un critère secondaire qui n'a pas du tout été hiérarchisé, mais plus que cela, pour lequel il n'y avait pas d'hypothèses. Aucune. On insiste beaucoup sur ces résultats, mais il est vraiment exploratoire, de mon point de vue. Les tailles d'effet sont très modestes. Vous allez me dire que c'est lié aux bons pronostics. Mais je rappelle que l'on a des différences d'espérance de survie sans événement qui sont inférieures à 1 mois sur quatre ans et à 1,3 mois sur cinq ans. Et, en survie, c'est 0,2 mois sur quatre ans. Cela veut dire que cela ne fait même pas une semaine.

J'ai calculé des NNT. Sur les différences attendues à cinq ans, sur les pourcentages de survie sans événement, c'étaient 143 malades. Ils font donc en traiter 143 pour éviter un événement. Sur l'OS, sur l'estimation à quatre ans que l'on a, il en faut 125, avec une imprécision, là encore, qui peut atteindre 143. La tolérance est dégradée au niveau neutropénie, avec son corollaire d'augmentation d'infections. Il n'y a pas d'ototoxicité non plus. Et l'on n'en a pas tellement parlé, il y a quelques littératures sur les risques encourus d'une inhibition au CDK 4/6 précoce. Et donc, la place de ces inhibiteurs comme traitement adjuvant dans le cancer du sein précoce m'a l'air assez remise en question. Et là encore, sur cet essai, je me suis interrogée sur les traitements post-rechute, qui ne sont pas décrits. Et je me suis aussi posé la question de l'accès de ces inhibiteurs selon les pays. Cela a-t-il pu jouer dans cet essai très multicentrique et international ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci Sylvie. Guillaume, veux-tu compléter ?

M. le Dr MARIE, membre de la CT. - Beaucoup de choses ont déjà été dites. Ce que je voulais détailler, c'est que, dans les deux essais, que ce soit monarchE ou NATALEE, la durée d'hormonothérapie était laissée au choix des prescripteurs. Il y avait donc une marge entre 5 ans et 10 ans de traitement adjuvant. En sachant que le traitement par ribociclib n'intervient que sur les trois premières années. Et, finalement, cela joue aussi, je trouve, dans la comparaison des différents groupes. On ne sait pas exactement la durée des hormonothérapies que les patientes vont avoir par la suite.

Tout à l'heure, Sylvie a parlé de la résistance au traitement par rapport à la phase métastatique. Il est vrai que c'est quelque chose sur lequel on n'a pas trop l'information. Sélectionne-t-on des cellules qui seraient plus résistantes et utiliserait-on donc une ligne de traitement en moins par la suite ? En sortie d'étude, les patientes se sont-elles tournées vers d'autres molécules, telles que l'abémaciclib qui est sortie un petit peu plus vite ? Ce sont des questions qui restent ouvertes pour l'instant.

La toxicité du ribociclib par rapport à l'abémaciclib. En pratique clinique, il y a quand même un choix du prescripteur qui semble tourner plutôt vers le ribociclib, en raison des diarrhées, notamment. Et le profil de tolérance semble le plus acceptable avec le ribociclib, mais c'est une donnée un peu personnelle et ce qui est ressenti autour de nous. Mais il y a quand même un an de traitement en plus dans le cas du ribociclib. Le choix va être porté au prescripteur,

toujours. Et j'ai un peu peur, il y a déjà eu des dérives sur l'utilisation et les prescriptions des inhibiteurs de CDK 4/6 à la phase métastatique, où il y avait des utilisations hors AMM, cela avait été rapporté dans un rapport de la CNAM. On n'a pas les données pour la phase adjuvante, mais il semble qu'il y ait déjà des prescriptions dans ce sens-là de ribociclib en adjuvant.

Et je rejoins également Audrey, concernant les patients N0, a-t-on besoin de voir l'extension de l'indication avec une population un peu plus faible ? Faut-il vraiment inclure les patients N0 ? Quand on reprend les chiffres de la sous-population qui a été étudiée, cela correspondait vraiment à très peu de patients. Et c'étaient surtout des patients qui étaient à des stades assez précoces. Donc, y-a-t-il vraiment un intérêt ? Ce sont des populations qui étaient de 285 patientes dans le bras expérimental et 328 dans le bras contrôle. Donc, je ne sais pas trop, sur de petits effectifs comme cela, s'il y a vraiment un intérêt. Alors que cela laisse la porte ouverte à un grand nombre de patients pour un bénéfice qui n'est pas vraiment attendu. En tout cas, on n'a pas de données pour l'instant. Donc, l'histoire du recul plus importante sur les données de survie globale, dix ans de recul, comme le proposait Audrey, est-ce suffisant, je ne sais pas. En tout cas, cela risque d'ouvrir une porte aussi sur une population plus large, même si, dans l'étude, elle paraissait plus petite.

La population attendue en France est à près de 12 000 par an. Donc, cela reste un nombre important pour une toxicité supplémentaire et un bénéfice qui reste assez flou. Donc, il est difficile aujourd'hui de répondre à cela. Mais je rejoins aussi Audrey sur le fait que l'abémaciclib a déjà eu une évaluation par le passé, qui permettait la prescription. Faut-il s'aligner sur la décision de l'abémaciclib pour le ribociclib, aujourd'hui ? C'est un peu la question.

M. Le Pr COCHAT, Président. Très bien. Merci à tous les trois. Il y a une question d'Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Curieusement, ma question reprend précisément ce que vient de dire Guillaume. Pour aligner sur l'abémaciclib, il faudrait que ce soit la même population à qui l'on propose le traitement. Or, ce n'est pas le cas. En l'occurrence, la population est beaucoup plus large. Et l'on peut penser que, si l'on aligne, un nombre très important de patientes guéries vont être exposées, pendant trois ans, à des effets secondaires majeurs d'un traitement inutile, pour un bénéfice qui reste très, très, très à la marge. Et cela est problématique, parce que la population exposée et le NST vont être beaucoup plus importants que pour l'abémaciclib. À moins de faire une restriction, mais je ne vois pas sur quelle base scientifique dire, on exclut, on réserve aux N+. Puisque l'étude n'a pas été désignée pour cela. Donc, je pense qu'il n'est pas forcément aussi simple que cela d'aligner sur des ressemblances globales entre les deux études.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Non, ce n'est pas un alignement au sens propre du terme, tu as raison. Avant de passer à la parole à Dominique, je voulais embrayer sur ce que tu viens de dire, Hugues, et me retourner vers les deux experts onco. Finalement, vous avez interprété un peu différemment la tolérance. À la fin, tu as nuancé, Audrey, en disant que l'on pouvait « utiliser » les problèmes de tolérance et les effets secondaires pour faire le choix de

traitement. Guillaume a un point de vue un petit peu différent, considérant, vraiment, que les effets secondaires de l'abémaciclib étaient quand même supérieurs à ceux de ribociclib. Pouvez-vous revenir un petit peu là-dessus ? Parce que je pense que le problème de tolérance va être un gros élément de la décision.

M^{me} Le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je suis assez d'accord avec ce qu'a dit, Guillaume. J'aurais tendance à dire que la tolérance clinique, dans le ressenti des patientes, va jouer en faveur du ribociclib. Donc, cela conduira, à mon avis, à une préférence de prescription de ce point de vue là. Et, dans l'autre sens, il y a quand même un certain nombre de patientes qui ne tolèrent pas le ribociclib, notamment, pour des raisons de cytolysse hépatique, ce qui conduit forcément à l'arrêt. Pour ces patients-là, on n'a pas le choix.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc, de ce que je comprends, tu veux dire que, finalement, les effets indésirables de l'un permettaient de choisir, parfois, l'autre.

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- Oui, c'est cela. Si tu te tournes sur des patients qui vont avoir un allongement du QT, tu te tourneras plutôt vers l'abémaciclib. Par contre, les patients qui ont déjà un profil de toxicité digestive avec la chimiothérapie adjuvante préalable, vont sortir fatigués de cela, ils vont avoir cela dans la tête et leur imposer des diarrhées à cette phase adjuvante... Cela dit, la proportion de patients qui ont des cardiopathies ou des allongements du QT, etc., reste quand même pas fréquente. Par rapport aux diarrhées, je trouve que c'est un peu plus...

M^{me} Le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Non et il y aura la problématique des interactions médicamenteuses qui, par exemple, existe avec le ribociclib, mais n'existe pas avec l'abémaciclib, à la fois par les interactions par le 3A4 et par le cumul de médicaments qui pourraient allonger le QT, les psychotropes, en particulier. Donc, cela pourrait aussi être un critère de choix qui ferait aller vers l'un ou vers l'autre, par exemple.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. C'est important. Dominique ?

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- C'est un peu une anecdote, mais je voulais signaler qu'ils ont changé les conditions de conservation, fin 2024. Et, désormais, les comprimés doivent être conservés au réfrigérateur parce qu'apparemment, il y avait de la formation de nitrosamine avant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. C'est important. Merci. Catherine ?

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je reviens sur ce qu'a dit Hugues. On va exposer des femmes N0 qui n'auraient peut-être pas eu d'inconvénients à ne pas avoir ce médicament. Et l'on va leur donner un médicament qui va engendrer des effets indésirables lourds, qui va compromettre leur vie sociale, professionnelle. Donc y a-t-il vraiment un avantage sur ces N0 ?

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- Avec un risque d'interruption du traitement qui sera assez rapide aussi. On va les exposer au traitement. Elles vont vouloir arrêter rapidement. Et,

finalement, si elles avaient eu le traitement en hormonothérapie seule, était-ce suffisant dès le départ... On a toujours...

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je trouve que c'est quand même un problème.

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- Oui, je suis d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sylvie ?

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pour aller dans ce sens, sur ce que vient de dire Audrey, on en a déjà discuté, mais je vais le redire, je ne suis pas tout à fait d'accord parce qu'elle dit qu'il y a une meilleure perception de la tolérance du ribociclib par rapport à l'abémaciclib. Mais quand on regarde les données des deux essais, monarchE et NATALEE, c'est le contraire, en réalité. Les arrêts de l'étude liés à des décisions de patients ou à des événements indésirables sont beaucoup plus nombreux dans l'essai NATALEE que dans l'essai monarchE. Donc, d'un côté, on dit, il est mieux toléré. Mais, en égalité, le nombre d'arrêts des femmes dans l'essai NATALEE pour événements indésirables est énorme. Donc, je trouve cela discordant...

M^{me} Le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Il y a peut-être autre chose qui intervient dans cet essai-là, qui est que, dans l'essai de l'abémaciclib, les options d'hormonothérapie qui étaient associées à l'abémaciclib étaient plus larges. Alors que de fait, pour aller dans l'essai du ribociclib, déjà, il y avait un certain nombre de femmes qui pouvaient, peut-être, changer l'hormonothérapie antérieure qu'elles avaient, celles qui avaient potentiellement du Tamoxifène, pour aller vers un traitement d'hormonothérapie par agonistes plus inhibiteur de l'aromatase, par exemple, qui est quand même plus contraignant. Je trouve qu'il est difficile de faire la distinction au milieu de tout cela. Mais c'est pour cela que, dans la diapositive, j'ai remis le profil d'effets indésirables, ce qui a été mis dans chaque publication, et qui, quand même, va dans le sens je pense, de la perception clinique que l'on peut avoir. La présentation des effets indésirables n'est pas la même.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est peut-être la perception.

M^{me} Le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- 82 % des arrêts dans l'abémaciclib, c'est vraiment très important pour un traitement que l'on garde deux ans.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais cela ne se retrouve pas dans les causes d'arrêt, c'est tout, c'est cela qui me surprend. Donc, la perception du médecin n'est peut-être pas celle du malade.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Anne-Pierre ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- J'ai une question par rapport à un usage. Étant donné ce qui semble être un bénéfice pas très important en adjuvant et que les patientes le prennent et qu'il y a une interruption, cela veut-il dire qu'en métastatique, si elles progressent vers un métastatique, le ribociclib serait contre-indiqué parce qu'il a déjà été pris ? En réalité, dans les

situations de re-challenging, n'est-ce pas une perte de chance de le prendre si tôt, étant donné le maigre bénéfice ? Parce que, si elles n'ont pas répondu à ce moment-là, on ne va pas leur redonner.

M^{me} Le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne pense pas que l'on ait la réponse formelle à cette question. Par contre, je pense que c'est la même question qui se pose systématiquement, quand on a un traitement qui fonctionne en métastatique et que l'on évalue de façon logique, après, en adjuvant pour l'avancer dans la prise en charge. Finalement, s'il y a des gens qui l'ont reçu plus tôt, cela va-t-il fonctionner plus tard dans la prise en charge ? Cela dépend de différents cas de figure. C'est-à-dire que s'ils rechutent très proche de ce traitement-là, on pourra penser que non. Et, d'ailleurs, c'est déjà un petit nombre de cas. C'est-à-dire qu'une patiente qui rechute vraiment précocement sous hormonothérapie adjuvante, on considère qu'elle n'est peut-être pas du tout sensible et qu'il faut vraisemblablement changer de mécanisme d'action. Si l'on rechute dix ans après, en ayant eu un inhibiteur de CDK 4/6 en adjuvant, j'imagine que l'on aura tendance à redonner les traitements et à regarder, dans le futur, si cela fonctionne quand on le redonne.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Ma préoccupation est la notion de perte de chance. Quand les bénéfices en adjuvant sont moins importants et mineurs, on prend un petit peu ce risque, en se disant que cela potentialise un effet.

M^{me} Le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je pense qu'il faut peut-être raisonner à l'inverse. C'est-à-dire, serait-il logique de se dire que l'on veut guérir moins de gens, pour que, pour les gens qui rechutent et qui vont décéder du cancer, on ait un meilleur traitement à leur proposer. Cela ne me paraîtrait pas non plus hyper logique.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, bien sûr.

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- Selon moi, encore une fois, l'objectif ultime est, quand même, de guérir plus de gens. Parce que, comme cela, ils ne rechutent pas. Mais je comprends la question.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Oui, mais au vu du bénéfice qui ne semble pas aussi important. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste vous préciser que, pour le N0 que l'on évoquait tout à l'heure, on disait qu'il s'agissait de femmes à bon pronostic. Dans le haut risque de récurrence, on tient compte aussi de la taille de la tumeur, du grade histo-anapath, donc l'ESBR, et du KI, le 67, qui renseigne l'agressivité de la tumeur. Donc N0 seul, ce n'est pas tout à fait un bon critère pour juger que l'on est sur un bon pronostic.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Charlotte ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Très rapidement, avant que vous passiez au vote. Vous avez évoqué, à un moment, dans les discussions, l'alignement VERZENIOS. Je voudrais vous rappeler que VERZENIOS avait eu deux évaluations, avec des données différentes pour les deux cas. Peut-on rappeler ces deux évaluations et ce qui avait conduit aux conclusions différentes de la CT à l'époque ?

Un chef de projet pour la HAS.- L'évaluation était un SMRI en 2022. Et la deuxième évaluation, en 2023, avait donné une ASMR V, un SMR modéré. En 2022, c'était principalement le manque de recul sur les données, parce que ce sont des traitements longs. C'est pendant deux ans. Donc, il y avait des suivis médians qui étaient inférieurs à la durée totale du traitement. Et, en 2023, il y avait un suivi plus long. Et, de plus, d'autres essais étaient arrivés également entre temps et ils confirmaient l'efficacité du CDK 4/6 sur cette population.

M^{me} Le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Donc, ce qui a influencé la discussion, à ce moment-là, pour le dire clairement, ce sont quand même les données de l'essai du ribociclib, dont on commençait à avoir les résultats. Qui ont joué en faveur de dire qu'il y a un effet de classe. Par contre, je suis d'accord, quand même, avec ce point qui est qu'initialement, le recul avait été considéré faible et donc, insuffisant. En l'occurrence, c'est quand même l'un des points faibles. C'est-à-dire que l'on est à 44 mois de suivi médian, donc à peu près comme l'abémaciclib, mais le traitement est donné un an de plus, c'est 36 mois de traitement. Donc, finalement, on n'est pas si loin de la fin du traitement.

Les questions qui avaient été soulevées, à ce moment-là, c'était, par exemple, pendant le traitement, pourrait-on différer les recrutés ? C'est-à-dire qu'il n'y en a pas pendant la période du traitement et qu'après, il y a un rebond. Là-dessus, les données de l'abémaciclib sont quand même rassurantes sur ce point, puisqu'avec deux, voire, aujourd'hui, trois ans de recul, on a vu que l'effet ne disparaissait pas à distance de la fin du traitement. Mais l'on n'a pas ce recul-là pour le ribociclib. Donc, encore une fois, finalement, on intègre un peu les données que l'on a de l'autre médicament.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien. Je vous propose de passer au vote. Le Bureau est un petit peu embêté. Parce que l'on avait effectivement discuté, non pas un alignement, mais une évaluation comparable. Mais je crois qu'on ne peut pas, en tout cas, employer le terme d'alignement, sûrement pas, évaluation comparable à l'abémaciclib, pourquoi pas ? Pour autant, on était quand même assez sensible, d'une part, au problème de tolérance et, d'autre part, au problème méthodologique et à la robustesse qui nous semblait moindre. Et une évaluation inférieure à celle de l'abémaciclib, c'est-à-dire modérée V, ne nous aurait pas choqués. Donc, en gros, il n'y a pas d'orientation précise, mais disons que l'on n'était pas totalement enthousiaste avec ce produit.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 22 voix pour pas d'ISP. Pour le SMR, il y a 14 voix pour insuffisant, 7 voix pour faible, une voix pour modérée. Et il y avait 8 voix pour ASMR 5.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Donc, c'est SMR insuffisant. Merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ajouter-t-on, dans l'avis, que la CT souhaite être destinataire des résultats de suivi à cinq ans, comme demandé par l'EMA ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Avec un SMRI, est-ce compatible ou pas ? Je ne sais pas. Il me semblait que, quand on mettait un SMRI, on ne demandait pas d'évaluation à cinq ans. On retourne vers Charlotte ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- J'ai un doute aussi. On va vérifier et on l'intégrera ou non dans le projet d'avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sinon, oui, j'y suis favorable. Mais je pense qu'avec le SMRI, ce n'était pas possible. À voir.

Une cheffe de projet pour la HAS.- D'accord.

M^{me} le Docteur LOCHER, membre de la CT.- Par contre, ce sont des analyses exploratoires. On est bien sur l'analyse finale. Donc je ne vois pas trop ce que cela peut changer.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai aussi. À part en termes de pharmacovigilance, mais l'on n'aura pas d'éléments de comparaison. Il est vrai que ce n'est pas forcément très pertinent. On va voir.

Une cheffe de projet pour la HAS.- D'accord. Merci.

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