



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 mars 2025

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 : Examen – Réévaluation SMR et ASMR

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous pouvons passer à KISQALI et VERZENIOS, que nous allons voir en même temps pour des raisons de logique et thérapeutiques. Ces dossiers vont nous être présentés par nos chefs de projet, et comme expert, c'est Audrey qui a encaissé toutes les évaluations successives.

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

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui deux demandes de réévaluation concernant la même indication. Je vais commencer par KISQALI. KISQALI est le ribociclib, qui se présente en 200 milligrammes, comprimé pelliculé. C'est un inhibiteur des protéines kinases dépendant des cyclines CDK4/6 qui s'administre par voie orale. Il est disponible en ville et à l'hôpital.

L'indication de l'AMM est la suivante. KISQALI est indiquée chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique avec RH+ et HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les femmes en pré et péri-ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH.

Il est à noter que le périmètre de la demande de réévaluation est plus restreint que le périmètre de l'AMM et concerne uniquement les indications remboursables, à savoir les patientes sans atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme, soit en association au létrozole chez les femmes ménopausées comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou après un traitement antérieur par hormonothérapie dans un délai supérieur à douze mois, soit en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées en première ou deuxième ligne, soit en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées en première ligne.

KISQALI a obtenu une AMM par procédure centralisée en 2017. Concernant les revendications du laboratoire, chez les femmes ménopausées en association au fulvestrant et chez les femmes non ménopausées, le laboratoire revendique une ASMR III au lieu de l'ASMR IV. Chez les femmes ménopausées, le laboratoire revendique une revalorisation de la place dans la stratégie de KISQALI compte tenu de la disponibilité des résultats de survie globale. Le laboratoire souhaite également une actualisation des CCP chez les non ménopausées et une actualisation de la population cible.

J'ai remis dans cette diapositive un rappel des précédentes évaluations. Il est à noter que KISQALI a été réévalué par la commission dans les trois parties de l'indication. Dans l'avis de décembre 2020, la commission a réévalué KISQALI chez les femmes ménopausées en association au fulvestrant, en première ou deuxième ligne. Lors de cette évaluation, la supériorité a été démontrée dans une étude de phase 3, qui est l'étude MONALEESA-3, qui a comparé le ribociclib + fulvestrant versus le fulvestrant seul, sur la survie sans progression et sur la survie globale.

Il est à noter que la médiane n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib pour la survie globale. Cette analyse a été considérée comme l'analyse finale. La commission a voté un service médical rendu important et une ASMR IV versus le fulvestrant seul, compte tenu du bénéfice non quantifiable en termes de différence en médiane de survie globale.

Dans l'avis de juillet 2020, la commission a réévalué KISQALI chez les femmes non ménopausées en association à un inhibiteur de l'aromatase et à un agoniste de la LH-RH en première ligne. Lors de cette évaluation, la supériorité a été démontrée dans une étude de phase 3, qui est l'étude MONALEESA-7, qui a comparé ribociclib plus AINS ou tamoxifène + agoniste LH-RH versus l'hormonothérapie, sur la survie sans progression et sur la survie globale.

La médiane n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib et cette analyse de survie globale a été considérée comme l'analyse finale. La commission avait voté un service médical rendu important et une ASMR IV versus l'hormonothérapie seule.

Dans l'avis de janvier 2023, la commission a réévalué KISQALI chez les femmes ménopausées en association à létrozole en première ligne. Dans cette évaluation, la supériorité a été démontrée dans une étude de phase 3, MONALEESA-2, qui a comparé ribociclib plus létrozole versus létrozole seul, sur la survie sans progression et sur la survie globale. Cette fois-ci, les médianes ont été atteintes dans les deux groupes pour la survie globale. La commission a voté un service médical rendu important et une ASMR III versus létrozole. Le laboratoire revient pour revendiquer une ASMR III comme ce qui a été voté en 2023.

Concernant les données disponibles, comme je l'ai rappelé, chez les femmes ménopausées en association au fulvestrant, on dispose des données de l'étude MONALEESA-3, qui est une étude de supériorité de phase 3 randomisée 2:1 en double aveugle, qui a comparé ribociclib plus fulvestrant au fulvestrant seul, qui a été réalisée chez 727 patientes en première ou deuxième ligne, en l'absence d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital à court terme.

Auparavant, la supériorité a été démontrée sur la survie sans progression et la survie globale. La médiane n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib après un suivi médian de 39 mois, et cette analyse a été considérée comme l'analyse finale. Les nouvelles données concernent une analyse de suivi de la survie globale qui est une analyse exploratoire, après un suivi médian de 56 mois. Il est à noter que deux patients du groupe placebo ont switché vers le groupe ribociclib et à la date de cette analyse, 14 % du groupe ribociclib et 8,7 % du groupe placebo sont toujours traités.

Après un suivi médian de 56 mois, environ 46 % de décès ont été rapportés dans le groupe ribociclib + fulvestrant et 59 % dans le groupe fulvestrant seul. Les médianes de survie globale ont été de 53,7 mois versus 41,5 mois.

La qualité de vie a été exploratoire et le profil de tolérance a été similaire à celui déjà connu, à savoir une hématotoxicité, notamment une neutropénie, un allongement de l'intervalle QT et une toxicité hépatobiliaire.

Concernant les données disponibles chez les femmes non ménopausées, on dispose de l'étude MONALEESA-7, une étude de phase 3 de supériorité randomisée 1:1 en double

aveugle, qui a comparé ribociclib au placebo, tous deux en association à un analogue de la LH-RH et au tamoxifène ou à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien, qui a été réalisée chez 672 patientes en première ligne. Il est à noter que l'association avec le tamoxifène n'a pas été retenue par l'AMM.

Auparavant, dans l'avis précédent, la supériorité a été démontrée sur la survie sans progression et sur la survie globale, qui était l'analyse finale. La médiane n'a pas été atteinte dans le groupe ribociclib après un suivi médian de 34,6 mois. Les nouvelles données concernent également une analyse de suivi de la survie globale exploratoire. Après un suivi médian de 53,6 mois, 42 % de décès dans le groupe ribociclib et 50 % de décès ont été rapportés dans le groupe placebo. Les médianes de survie globale ont été de 58,7 mois versus 48 mois.

Il est à noter qu'après la levée du double aveugle, 15 patients du groupe placebo ont switché vers le groupe ribociclib et qu'à la date de cette analyse, 21 % du groupe ribociclib et 9 % du groupe placebo sont toujours traités. La qualité de vie est exploratoire et le profil de tolérance est similaire à celui rapporté pour les autres indications.

Dans cette diapositive, j'ai remis un récapitulatif des données disponibles et des votes avec les autres inhibiteurs de CDK4/6, à savoir IBRANCE et VERZENIOS. Chez les femmes ménopausées en association au létrozole, KISQALI est le seul inhibiteur de CDK4/6 ayant démontré un bénéfice en survie globale. Il a obtenu une ASMR III lors de la réévaluation de 2023. IBRANCE et VERZENIOS n'ont pas démontré de bénéfice en survie globale et ont obtenu une ASMR V. Il est à noter que VERZENIOS est en cours de réévaluation.

En association au fulvestrant, chez les femmes ménopausées, KISQALI et VERZENIOS ont démontré un bénéfice en survie globale et sont en cours de réévaluation. IBRANCE n'a pas démontré de bénéfice en survie globale et a obtenu une ASMR V.

Chez les femmes non ménopausées, KISQALI est le seul qui dispose de données réalisées chez ces patientes et il a démontré un bénéfice en survie globale et est en cours de réévaluation.

Pour ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Docteur Bellesoeur que je remercie et je lui laisse la parole.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Audrey ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je vais devancer la présentation suivante parce que je vais sans doute parler des deux en même temps.

M. le Pr COCHAT, Président.- Cela me permet cohérent. Dans ce cas, ne ferions-nous pas les deux présentations ? Non ?

Audrey fait donc une seule évaluation globale. Cela me paraît cohérent. Nous ferons VERZENIOS après même si je trouve un peu bizarre que nous fassions maintenant la présentation d'Audrey au global, puis qu'on reparle de VERZENIOS. Je pense que c'est mieux d'enchaîner avec le chef de projet, s'il est d'accord.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je pense que l'enjeu est d'avoir une position harmonieuse donc je trouve difficile de considérer l'un indépendamment de l'autre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait, c'est donc logique que tu passes en dernier, Audrey.

[...]

Nous passerons peut-être sur les points de discussion plus tard et je vais laisser la parole au Docteur Bellesoeur.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Pour le contexte, ce qui me paraît important d'avoir en tête, c'est que ces demandes de réévaluation font suite d'une part à l'ASMR III qui a été obtenue pour le ribociclib en association avec le létrozole en première ligne sur les données de survie globale et qui avait conduit d'ailleurs au moment de la discussion de la CT à dire que cela amènerait peut-être à réévaluer les autres traitements sur la base des mêmes données. C'était le résultat positif en PFS, en OS et l'ampleur du bénéfice puisqu'on est à +13 mois de survie globale, ce qui est rare en oncologie.

La deuxième chose, c'est l'avis du palbociclib en 2023 qui a conduit à une actualisation du calcul de la population cible et à une modification des comparateurs cliniquement pertinents puisqu'initialement, il y avait les hormonothérapies qui étaient intégrées comme comparateur, et c'était d'ailleurs les bras de référence des différents essais qui ont été présentés. Depuis l'avis de 2023 du palbociclib, ce qui a été retenu comme comparateur cliniquement pertinent, c'est finalement seulement les autres inhibiteurs de CDK4/6.

Finalement, c'est une actualisation des chiffres, mais cela fait quand même une évolution assez importante de la population cible au total. Les critères qui sont à réévaluer là, ce qui a été demandé, c'est l'ASMR pour chacun des médicaments. Pour le ribociclib, il y a les comparateurs cliniquement pertinents et la place dans la stratégie. Dans les deux cas, il y a la population.

Finalement, c'est dans chacune des indications des deux molécules considérées, sachant que pour le ribociclib, il y a les données qu'ils ont déjà chez la femme ménopausée avec létrozole en première ligne et ils ont l'ASMR III —, et là, ils ont demandé de revoir la place et la population, et il y a les deux autres indications, la femme ménopausée avec le fulvestrant chez les femmes qui ont déjà eu de l'hormonothérapie et la femme non ménopausée, qui est une indication spécifique du ribociclib, puisque les autres inhibiteurs de CDK4/6 ont eu un SMR insuffisant dans cette partie de l'AMM.

Dans tous les cas, vous voyez que c'est effectivement les inhibiteurs de CDK4/6. Ensuite, il y a la distinction entre ménopausée ou non ménopausée. Dans les recommandations, le parti pris pour une femme non ménopausée, c'est de la mettre dans une situation de ménopause, soit en lui proposant une chirurgie d'annexectomie, soit en lui proposant une castration avec un agoniste de la LH-RH. Finalement, il n'y a pas vraiment de distinction dans les recommandations sur les modalités de traitement. On retrouve la même chose par exemple

dans les recommandations de l'ABC, et puis j'aurais pu mettre toutes les autres, elles disent toutes pareil.

Vous voyez qu'on ne se positionne par contre pas sur le type d'inhibiteur de CDK4/6, même si dans l'ABC, ils donnent des pistes en utilisant le score de l'ESMO de l'échelle du bénéfice clinique, où ils indiquent le score par molécule, qui est basé justement sur les données de survie sans progression, de survie globale, de tolérance et de qualité de vie.

Concernant les comparateurs cliniquement pertinents, on a dit que depuis l'avis du palbociclib en 2023, ce sont les autres inhibiteurs de CDK4/6 et non plus l'hormonothérapie qui faisaient partie des avis des premières évaluations. Ce que cela soulève comme difficulté, c'est de que l'on retient comme comparateur cliniquement pertinent, puisque cela fait partie de ce qui doit être évalué pour l'indication du ribociclib chez la femme préménopausée, puisque dans cette indication, les autres inhibiteurs de CDK4/6 ont un SMR insuffisant, donc cela ne peut pas être des comparateurs. La seule hormonothérapie avec une AMM est le tamoxifène, mais ce n'est vraiment pas ce que l'on propose, parce qu'on sait que c'est le traitement le moins bon.

Certes, c'est celui qui a l'AMM, vraisemblablement, du fait de données du passé, mais aujourd'hui, je ne vois pas de cas de figure où l'on fait cela. En règle générale, les patientes ont un inhibiteur de CDK4/6 et elles ont une hormonothérapie associée qui est au moins un agoniste plus un inhibiteur de l'aromatase. On peut les prendre comme comparateurs cliniquement pertinents, mais ils n'ont pas l'AMM.

[...]

Si on prend les données nouvelles, qui sont les données de survie globale dans l'essai MONARCH-3, la spécificité, c'est qu'on a les données de survie globale avec 66,8 mois versus 53,7, donc un allongement de 13 mois qui est relativement proche en termes de quantité de ce qui est observé dans les autres essais. C'était +13 mois dans l'essai MONALEESA-2 qui a conduit à l'ASMR III pour le ribociclib, mais on est dans le cas un peu inverse d'habitude. C'est-à-dire qu'à mon sens, c'est cliniquement significatif, mais par contre, c'est non statistiquement significatif. Je rappelle qu'ils ont demandé une ASMR III sur les données de survie globale.

Je redis quand même un tout petit mot de la tolérance. Tous ces médicaments ont certainement des petites différences entre eux, mais comme ils n'ont pas été évalués comparativement les uns par rapport aux autres, il est quand même difficile de savoir exactement lesquelles.

Il y a la question de savoir s'il y a un médicament qui est meilleur qu'un autre, qui nous anime en oncologie, mais à laquelle il est difficile de répondre. Ils ont surtout des profils de tolérance qui sont différents. Finalement, pour le ribociclib, on va avoir plus de la toxicité hématologique, mais qui n'entraîne pas d'événements cliniques. Ce sont des anomalies de la numération. Cela nécessite un peu de surveillance, mais cela ne se traduit pas par des symptômes. Les principales difficultés, c'est la toxicité hépatobiliaire avec 14 % de grades 3-4. À mon avis, les 17 % d'arrêt pour toxicité, c'est dans le cas de la toxicité hépatobiliaire, parce que souvent, on n'arrive pas à reprendre le médicament dans ces cas-là. Cela fait des cytolyses parfois très sévères et qui peuvent mettre longtemps à récupérer.

Il y a un peu d'allongement du QT, mais c'est 3 %, c'est assez marginal, et il y a 2 % de pneumopathies interstitielles et cela, c'est vraisemblablement un effet de classe, on le voit aussi pour les autres.

L'abémaciclib, c'est complètement différent parce qu'il y a certes de la toxicité hématologique, mais moins fréquente. Vraiment, je pense que ce n'est pas ce qui est au premier plan, mais il y a beaucoup plus de diarrhées. C'est quand même 83 % de diarrhées de tout grade, 10 % de diarrhées de grades 3-4. Au quotidien, c'est plus difficile à supporter que d'avoir des neutrophiles un peu bas sur la numération.

Il n'y a que 12 % — un peu moins, mais à peu près le même ordre de grandeur — d'arrêts pour toxicité parce que je pense qu'on arrive à s'en sortir en diminuant la dose. Par contre on voit que finalement, c'est quand même plus de la moitié de la population qui aura besoin d'une diminution de dose par rapport à la posologie initiale, donc le profil de tolérance est moins facile.

Concernant les données disponibles, la population étudiée est représentative de la réalité. Les comparateurs étaient logiques à ce moment-là. Les essais ont été menés plus ou moins en parallèle les uns des autres. C'est pour cela qu'ils ne sont pas comparés entre eux. Le critère de jugement était assez classique avec de la survie sans progression comme critère de jugement principal, puis des critères secondaires hiérarchisés qui intégraient l'OS. On a vu les données d'OS pour quasiment chacun d'entre eux.

Concernant la quantité d'effet observé, au total, +13 mois en première ligne, c'est énorme comme quantité, plus de 1 an de survie supplémentaire, même si dans un des essais, ce n'est pas statistiquement significatif.

J'ai remis en dernière diapositive les points qui, à mon sens, sont à discuter. Les comparateurs cliniquement pertinents, à mon sens il est logique que ce soit les mêmes dans tous les avis, mais cela implique que pour le ribociclib chez la femme préménopausée, étant donné le SMR insuffisant des autres molécules, a priori, ce qu'on retient comme comparateur cliniquement pertinent, ce sont les options d'hormonothérapie seule, même si elles n'ont pas l'AMM.

Concernant la question de l'harmonisation de l'ASMR pour l'ensemble des traitements qui étaient basés sur le même type de résultat, à savoir le critère principal de survie sans progression, puis le critère secondaire hiérarchisé positif de survie globale, comme cela a été discuté à l'époque, il me paraît logique que tout le monde ait le même ASMR, donc une ASMR III dans ce cas-là par rapport à la quantité de bénéfiques. Cela correspond au ribociclib avec fulvestrant et à l'abémaciclib avec fulvestrant.

La population cible, il est logique de l'ajuster sur le dernier calcul qui a été fait pour le palbociclib en sachant qu'il y a une différence certainement dans le calcul pour le ribociclib, puisque sa population intègre les femmes non ménopausées. Pour la place dans la stratégie, j'aimais bien la façon dont c'était inscrit avant, c'est-à-dire en invitant à prendre en compte le niveau de démonstration et le profil de tolérance, mais sans les positionner réellement les uns par rapport aux autres.

J'ai une question par rapport à l'ASMR, parce qu'il me semble avoir vu dans les diapositives récapitulatives avant que dans certains cas, elle est exprimée dans la stratégie et dans l'autre par rapport au bras comparateur. J'imagine qu'il faut que nous soyons vigilants pour faire attention de le libeller systématiquement de la même façon. Soit c'est dans la stratégie, soit c'est versus le comparateur, mais il faut que nous fassions pareil pour tout le monde.

M. le Pr COCHAT, Président.- La règle habituelle, c'est que quand il y a un comparateur, c'est par rapport au comparateur. Après, ce n'est pas du 100 %, mais habituellement, c'est quand même ce qu'on fait.

Très bien. Guillaume ?

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- Bonjour, merci pour la présentation. Je voulais avoir votre avis sur l'étude SONIA, qui a été publiée en novembre 2024, sur la place des CDK4/6 sur le fait de les différer dans le temps. Il y avait des études en PFS et les études en survie globale ont été publiées en novembre. Je ne savais pas si cela s'intégrerait dans la stratégie thérapeutique.

Ce n'était pas forcément la question d'aujourd'hui, mais le comparateur cliniquement pertinent, l'hormonothérapie seule en première ligne, est-ce que cela change quelque chose pour toi, Audrey ? Le fait de différer l'introduction des CDK4/6 à progression, est-ce que cela pourrait rentrer en ligne de compte aujourd'hui ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je l'ai évoqué après. Pour moi, c'était une étude de supériorité qui n'a pas permis de démontrer la supériorité de mettre d'emblée les inhibiteurs de CDK4/6, qui avait quand même comme critique que la deuxième ligne de traitement que les patients recevaient était en dessous de ce qu'on fait réellement. Pour moi, la survie globale est quand même meilleure, même si ce n'est pas statistiquement significatif, dans le groupe qui reçoit le traitement par CDK4/6 d'emblée.

À mon sens, la réflexion serait surtout si on prenait en compte l'aspect économique. C'est-à-dire qu'au final, en termes de bénéfices pour le patient, avoir le traitement en première ligne conduit quand même à des quantités de survie qui sont un peu plus longues. Par contre, en termes de bénéfices à l'échelle de la société, c'est 8 mois de traitement versus 24 mois de traitement en moyenne. C'est donc beaucoup moins long. Est-ce que cela se justifie économiquement ? Je trouve que cela soulève surtout la question sur ce plan-là.

M. le Dr MARIE, membre de la CT.- Et la qualité de vie aussi sur la toxicité des thérapeutiques ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, même si, encore une fois, pour ceux qui ont surtout de la toxicité hématologique, c'est de la toxicité non ressentie. Ce sont des pourcentages importants, etc., mais ce que les patients ressentent, ce sont les effets indésirables de l'hormonothérapie qu'ils ont dans tous les cas donc sur le ressenti du quotidien, cela ne fait pas une différence très importante.

Je crois que c'est beaucoup de palbociclib dans l'étude, ce qui amène une autre question. Il y a la question un peu en filigrane sous-jacente qui est la suivante. Est-ce qu'il y a un des inhibiteurs de CDK4/6 qui est moins bon que les autres ? Du coup, dans cette étude, vu que

c'est très majoritairement du palbociclib (80 % ou 90 %), est-ce que si cela avait été les autres inhibiteurs de CDK4/6 qui ont prouvé un bénéfice en survie globale, le résultat de l'étude aurait pu être différent ? On ne sait pas. C'est la deuxième limite importante, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour mémoire, nous n'abordons jamais les sujets économiques en CT.

J'avais une petite question. Tu as introduit la notion intéressante de la castration chirurgicale ou médicamenteuse. Met-elle vraiment ces femmes dans les mêmes conditions en termes de réponse aux différents traitements proposés ou est-ce qu'il y a d'autres éléments qui peuvent intervenir ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Si elles ont une ovariectomie, par exemple, cela devient des femmes ménopausées et on va les traiter comme telles. Il arrive que nous discutons cette option-là, en particulier quand il y a une lassitude des injections d'agoniste. Vu qu'on part pour un traitement un peu long, cela peut se justifier.

Y a-t-il une différence d'efficacité ? L'avantage de l'essai du ribociclib dans la population, c'est qu'il y a peut-être une différence de gravité. On voit en tout cas dans les valeurs, dans les durées de survie globale, qu'elles sont un peu en dessous. Cela va donc dans le sens de cette question. Est-ce que le traitement marche différemment une fois qu'elles ont eu l'ovariectomie ? Je ne pense pas.

C'est la même chose qu'on obtient avec les agonistes. Il y a un peu de discussion sur les schémas d'agonistes quant à savoir si on peut le faire tous les trois mois, tous les mois, etc., mais on les considère en général vraiment ménopausées, d'autant que quand même, ce sont parfois des femmes qui ont eu de la chimiothérapie avant, dont on se posait déjà la question de la ménopause.

M. le Pr COCHAT, Président.- Du coup, toutes les femmes préménopausées, dans cette situation de stade de cancer du sein, sont mises en situation de ménopause chirurgicale ou chimique ? On est d'accord là-dessus ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai que cela justifie le fait de ne pas les différencier.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- D'ailleurs, les AMM sont libellées comme ça. Il y a une phrase supplémentaire qui dit « pour les femmes préménopausées, il faudra ajouter un agoniste ». Après, il reste la question des hommes qui sont une toute petite sous-population. Je crois même qu'il n'y avait pas d'hommes inclus dans les essais, mais ces situations cliniques existent.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour et merci. J'ai une question concernant la tolérance, parce que pour le ribociclib, il y a 34 % de diminution de doses et pour l'abémaciclib, 50 % de diminution des doses. Je voulais savoir si cela impacte beaucoup l'efficacité. Si oui ou non, est-ce qu'on ne peut pas diminuer tout de suite les doses ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Il n'y a pas de données pour se dire qu'on peut diminuer tout de suite les doses. Il y a des données, par contre, qui ont été présentées pour savoir si les gens qui ont eu des diminutions de dose vont moins bien que ceux qui ont été traités à doses pleines. Ce n'est pas le cas. Ils ont le même devenir, sans doute parce que ceux qui ont une diminution de dose sont surdosés initialement et ont besoin d'une plus petite dose.

L'abémaciclib, initialement, avait même été développé à une posologie encore au-dessus. Dans leur premier essai, en cours de route, ils font un amendement pour passer au palier de posologie en dessous. Je pense que leur dose initiale était un peu trop ambitieuse.

Par contre, à titre personnel, je m'interroge sur ce qu'est la dose à donner aux patients quand, effectivement, plus de 50 % des gens de l'essai ont eu besoin d'une diminution de dose. Cela doit-il nous conduire à nous dire que la posologie est celle qui a été évaluée ou que c'est celle que les gens ont le plus souvent reçue ? Je ne suis pas très à l'aise avec cette question, mais pour le moment, il n'y a pas de données qui permettent de dire qu'il faut partir au palier du dessous.

En tout cas, quand on diminue, c'est sans doute parce qu'au fond, les gens sont surexposés. Du coup, ils gardent le même bénéfice au traitement. D'ailleurs, le bénéfice de l'étude est sur 50 % des gens qui n'ont pas reçu la pleine dose.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voulais revenir sur l'hormonothérapie, donc l'inhibiteur d'aromatase ou fulvestrant. On a bien vu qu'ils ne pouvaient pas s'interchanger l'un l'autre de manière automatique. Pourtant, il y a zéro preuve qui montre qu'il y en a un qui est meilleur que l'autre. En fait, on les switche parce qu'il était en première ligne et que cela ne marchait pas, mais est-ce que cela ne marchait pas parce qu'il n'était pas associé à un CDK4/6 ou est-ce que cela ne marchait pas parce que l'hormonothérapie ne marchait pas et à ce moment-là, il faut changer d'hormonothérapie en deuxième ligne ? Il n'y a rien qui prouve cela.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Il y a quand même des essais qui montrent qu'il peut y avoir des mutations de résistance aux hormonothérapies de type inhibiteur de l'aromatase qui apparaissent et qui font que les SERDs comme le fulvestrant ou d'autres médicaments de cette classe, comme l'élacestrant, fonctionnent dans ce cas de figure alors que l'inhibiteur de l'aromatase ne marchait plus.

C'est un peu le pari qui est fait puisque jusqu'à maintenant, en tout cas, on ne recherchait pas ces mutations, mais les observations ont montré que cela peut marcher quand on a progressé sous inhibiteur de l'aromatase. C'est pour cela que le fulvestrant vient plutôt après, même si je crois qu'il y a un essai qui avait comparé d'emblée en première ligne et qu'il y avait un petit bénéfice à avoir le fulvestrant d'emblée.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ma deuxième petite question concerne la place du palbociclib dans les métastases cérébrales. On a l'impression que tu le mets un petit peu à part parce qu'il semble montrer un bénéfice. Il n'y a sans doute pas de test d'interaction qui permet de le confirmer, mais quand même, tu le notes. Que dis-tu de cela ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Comme je disais, en tant que cliniciens on essaie de voir s'il y a un médicament qui est meilleur qu'un autre, qu'on devrait privilégier plus qu'un autre. Ce n'est pas très différent de la réflexion que nous avons en CT, finalement.

Pour moi, encore une fois, il n'y a pas de comparaison directe entre eux, donc ce n'est pas vraiment possible de répondre à cette question. La seule chose, c'est que chacun s'est positionné ou a été regarder plus spécifiquement des données sur un sous-groupe, donc l'abémaciclib, les métastases cérébrales, le ribociclib, la femme non ménopausée.

Du coup, dans ces populations-là, ils ont des données convaincantes parce que ce sont les seuls, mais peut-être que si les autres s'étaient mis là aussi, on aurait les mêmes. C'est un choix de là où ils ont décidé de regarder leur sous-groupe, mais c'est rassurant de l'autre côté, de se dire que quand on est dans le cas de figure de métastases cérébrales, on a vu que cela marchait.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'avais deux questions. Comme ce sont des inhibiteurs du CDK4/6 tous les trois, y a-t-il quelque chose qui peut expliquer la différence de résultat ou sont-ils complètement interchangeables en termes de molécules ?

La deuxième chose dont on n'a pas parlé, c'est qu'on est habitué avec ces immunothérapies à avoir un effet retardé, mais j'ai trouvé que c'était particulièrement le cas, surtout chez les femmes non ménopausées, où les courbes sont complètement collées jusqu'à 24 mois. Comment présentez-vous cela aux malades ? Parce que là, l'effet est vraiment très tardif. Comment l'expliques-tu ? Est-ce habituel ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Pour les différences, ils ont des petites différences pharmacologiques théoriques, in vitro, qui ne permettent pas de dire qu'il y en a un qui va être meilleur qu'un autre. Les études ne sont pas exactement les mêmes. Le palbociclib, c'était les premiers donc ils ont peut-être pris des populations un peu moins homogènes. Du coup, c'est difficile de savoir.

Encore une fois, je pense que nous avons tous cette question en tête, parce que s'il y a un médicament qui est meilleur qu'un autre, c'est celui que l'on a envie de donner, mais sans la comparaison, je pense que vraiment, on ne sait pas.

Ce n'est pas exclu. Il peut y en avoir un qui est meilleur qu'un autre, parce que ce ne sont pas exactement les mêmes médicaments, même s'ils ont le même mécanisme d'action, mais nous n'avons pas la réponse à cette question. Finalement, ce qui nous oriente, je pense, c'est beaucoup le profil de tolérance parce que chez les patients les plus fragiles, on va peut-être préférer celui qui est mieux toléré.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi y aurait-il des différences attendues en termes de tolérance si c'est le même mécanisme d'action ? Est-ce que cela ne s'explique pas aussi de la même façon par la variabilité des populations qui ont été incluses ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est sûr que cela ne s'explique pas par la variabilité des populations. C'est en tout cas ma conviction clinique. Après, leur cible, c'est les cycles indépendants de kinase du cycle. Ils vont être plus ou moins inhibiteurs de chacune de

ces cibles. Ce sont les cibles pour l'efficacité puis après, ils vont déborder plus ou moins sur les autres cibles. Je pense que cela ne va plus être lié aux différences de tolérance.

Je pense qu'ils ont vraiment des différences de tolérance. C'est quand même ce que l'on voit entre la toxicité hématologique et la toxicité digestive. Ils ne sont pas exactement pareils. Pour autant, cela ne nous permet pas de le transposer sur la réponse à la question sur l'efficacité.

L'autre question portait sur le bénéfice de l'effet plus retardé.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si tu regardes les courbes de MONALEESA, tu trouves que c'est frappant de voir qu'elles commencent à se séparer à 2 ans.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Ce sont les courbes de survie globale, de survie sans progression ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, de survie globale.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je ne sais pas exactement ce qui explique cela.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En tant que médecin face à un malade, vous ne parlez pas de ces effets retardés, du bénéfice attendu ? Quand tu dis qu'il y a une différence de 12 mois et que c'est énorme, je vais encore prendre mon bâton pour dire que je ne sais pas comment vous interprétez une différence de médiane.

Là, on voit que le bénéfice pour les patients, pour cette population traitée, est quand même retardé. On n'en parle pas ? Ce n'est pas une information qui est donnée dans le dossier et dans la présentation aux malades.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- En tout cas, avec ces traitements — et ce n'est pas souvent le cas — on va être sur un traitement oral, ambulatoire, avec relativement peu d'effets indésirables, où les gens gardent leur vie habituelle. Ce qui va changer, ce sera les traitements après. Là, on va passer à un changement radical de la prise en charge, avec de la chimiothérapie intraveineuse, pas de cheveux, vraisemblablement plus trop de capacité à aller travailler ou à maintenir ne serait-ce que sa vie sociale.

Je crois vraiment que ces médicaments apportent un vrai bénéfice. C'est bien de l'avoir sur la survie globale, mais aussi sur la qualité de la vie au moment de cette rechute qui n'est pas facile. Après, on a quand même plusieurs lignes de traitement à proposer. Les décès dans la première partie sont relativement rares, parce que si cela ne marche pas, on a d'autres traitements à proposer ensuite. Peut-être que c'est pour cela qu'il faut un peu plus de recul pour voir les courbes se séparer.

Le cancer du sein hormonodépendant est un type de cancer du sein où on va parfois faire une dizaine de traitements à la suite des uns des autres. On n'est pas dans une situation d'impasse tout de suite. D'ailleurs, avant les inhibiteurs de CDK4/6, on a quand même une survie globale qui est déjà autour de 40 mois.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voudrais revenir sur les effets indésirables. Tu nous dis qu'ils n'ont pas tous les mêmes effets indésirables. Le KISQALI a plutôt une toxicité hématologique que tu dis être plutôt biologique que clinique.

Le VERZENIOS, qui semble avoir une efficacité moindre, en tout cas statistiquement parlant, s'approprie le plus les effets indésirables digestifs, qui représentent quasiment 80 %. En termes de bénéfices, on ne pourra probablement pas les aligner tous les deux au même niveau, tel qu'il est revendiqué aujourd'hui. En tout cas, c'est mon point de vue.

Tu parlais de qualité de vie, mais j'imagine que les troubles digestifs, ce sont les nausées et la diarrhée. Cela ne doit pas être facile à gérer au quotidien, quand on sait que ce sont quasiment 8 à 9 femmes sur 10. C'est cela ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est 80 % de diarrhées de tout grade donc c'est la majorité des patients. Ce n'est vraiment pas la même chose d'avoir un grade 1 ou un grade 2 chronique de symptômes digestifs ou des anomalies de la prise de sang même si elles sont de grade 3, qu'on ne ressent pas et qui ne conduisent pas à des interruptions ou à des choses supplémentaires. À mon sens, en effet, ce n'est pas le même profil de tolérance.

On a d'un côté le ribociclib qui a son résultat positif en survie globale avec un profil de tolérance assez correct. Dans la même indication qui est celle de la première ligne, l'abémaciclib, la survie globale n'est pas statistiquement significative et avec une tolérance qui est moins bonne. Ensuite, on a le palbociclib dont on ne parlait pas aujourd'hui qui n'a pas la survie globale, mais une meilleure tolérance.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Est-il envisageable de dégrader une ASMR ? Si on veut aligner VERZENIOS par rapport à IBRANONEX, par exemple, peut-on le faire ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Bien sûr.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je pense que la discussion est entre ASMR IV sur 13 mois de survie globale mais pas statistiquement significative, ou une ASMR V.

Mme le Pr MINARD COLIN, membre de la CT.- J'ai peut-être manqué ce passage et je ne trouve pas l'information. Dans cette situation de stade avancé et palliatif, comme tu l'as bien montré, il y a vraiment la question de la qualité de vie et des effets secondaires. Je peux témoigner pour avoir beaucoup moins d'expérience, mais en tout cas en essai précoce chez l'enfant, la tolérance n'a rien à voir entre ces médicaments. Y a-t-il eu des questionnaires de qualité de vie ? Était-ce un objectif secondaire ou exploratoire ? Y a-t-il eu des PROs, quelque chose qui nous permettrait de mieux évaluer cela ?

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Il y a eu des questionnaires de qualité de vie. En tout cas, il n'y avait pas de données réellement nouvelles présentées là sur la qualité de vie. Les données étaient exploratoires dans les études. Concernant les données qui ont été représentées là pour l'abémaciclib, il n'y avait pas d'actualisation sur ce critère-là et il n'y a pas de comparaison. En tout cas, puisqu'il n'y a pas de comparaison entre les molécules, il n'y a pas de comparaison pour la qualité de vie entre elles. Il y avait juste des données pour le ribociclib qui, même si c'était exploratoire, montraient que la qualité de vie était maintenue

plus longtemps avec le ribociclib par rapport au bras hormonothérapie. En tout cas, c'était rassurant sur le fait que la qualité de vie était bonne dans le bras avec la thérapie ciblée.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai juste une petite remarque pour Audrey. Les recommandations jusqu'à présent préconisent ces traitements-là sans faire une distinction, comme tu l'as bien expliqué, et ont tenu compte du profil des patients et du profil de tolérance des molécules. Quand on regarde le niveau de preuve, quand on voit les data, notamment pour le VERZENIOS, l'abémaciclib, il n'a pas démontré de gain en survie globale. La dernière analyse de survie globale ne montre pas de différence entre les deux groupes, alors qu'on a l'autre comparateur qui a démontré un gain en survie globale, notamment en association au fulvestrant.

Devons-nous nous aligner un peu sur les recommandations ou gardons-nous notre point de vue data, auquel cas les niveaux de preuve de ces molécules ne sont pas les mêmes ? En cas d'échec notamment à l'inhibiteur de l'aromatase, celui qui serait le plus privilégié serait celui qui a démontré un gain en survie globale, c'est-à-dire le ribociclib.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- En première ligne, en association à un inhibiteur de l'aromatase, on a le ribociclib où on avait déjà l'ASMR III, et c'est le seul qui a démontré le bénéfice en survie globale. Comme je le disais, après on rediscute de l'ASMR de l'abémaciclib qui, à mon sens, est forcément en dessous puisque c'est non statistiquement significatif.

Pour moi, la discussion est plus entre la question de savoir si les 13 mois non statistiquement significatifs justifient d'être à une ASMR IV parce que c'est au-dessus du palbociclib, ou si c'est une ASMR V d'autant qu'il y a quand même une tolérance qui est moins bonne.

Dans les autres, dans les lignes suivantes, par contre, avec fulvestrant, les résultats sont positifs en OS à la fois pour le ribociclib et pour l'abémaciclib, donc là, je ne vois pas vraiment de raison de faire de différence entre les deux, même au niveau des data, à la petite nuance près qu'il y a quand même le profil de tolérance qui n'est pas le même.

Le parti pris des recommandations et des recommandations en dehors de la CT, c'est qu'il y a cette question de savoir s'il y a un médicament qui est meilleur qu'un autre et qu'on devrait privilégier. C'est régulièrement l'objet de débats. En l'absence de comparaison, je ne trouve pas qu'on ait les éléments pour l'affirmer.

Il y a des situations où on ne va pas en prescrire un. Le ribociclib a aussi plus de problèmes d'interactions médicamenteuses, par exemple. Sur la question de l'allongement du QT, dès qu'un patient a un médicament psychotrope à côté qui allonge le QT, cela va peut-être nous mettre en difficulté. Chez quelqu'un qui a eu de la cytolyse hépatique avec un traitement antérieur, on sera peut-être aussi un peu frileux parce que ce sont des effets indésirables qui sont longs à rentrer dans l'ordre. Parfois, c'est quand même l'ensemble du contexte qui va nous conduire à trancher.

Sur le plan clinique, cela ne me paraît pas aberrant en l'absence de comparaisons directes qui permettent de dire qu'il y a vraiment une option qui est meilleure qu'une autre, même si je suis d'accord, tous les essais du ribociclib sont positifs. Cela pose quand même la question.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- J'ai peut-être plus une question pour Sylvie. Concernant l'abémaciclib, dans MONARCH-3, on a un gain de survie de 13 mois. Ce n'est pas significatif, alors que dans MONARCH-2, le gain de survie est de 12 mois et c'est significatif. Est-ce dû au nombre de patients qui ont été inclus dans les essais qui étaient de 493 dans MONARCH-3 et 669 dans MONARCH-2, ou est-ce qu'on peut expliquer autrement le fait que ce ne soit pas significatif alors que 13 mois, ce n'est quand même pas négligeable ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense que quand on regarde les courbes de MONARCH-2 et que tu regardes après les courbes de survie de MONARCH-3, elles se ressemblent beaucoup. La signification statistique dépend de beaucoup de choses et notamment du nombre d'événements. Dans MONARCH-3, le suivi est encore plus long que dans MONARCH-2. Effectivement, il y a plus de sujets à l'inclusion dans MONARCH-2, donc ils étaient peut-être plus puissants et c'est peut-être pour cela qu'on voit la différence, mais c'est vrai que les courbes, on a envie de les superposer parce qu'elles se ressemblent beaucoup. Je suis d'accord.

Maintenant, le test n'est pas très puissant parce que les courbes se croisent même. Le fait que cela se sépare au bout d'un certain temps implique quand même que le test perd en puissance puisqu'il teste la différence entre les écarts des nombres de décès à chaque instant et puisqu'on attend sous l'hypothèse nulle. Vous voyez bien que pendant presque un tiers du suivi, il n'y a pas de différence du tout donc le test du log-rank perd en puissance à cause de cela. Est-ce qu'elles sont plus collées encore pendant plus longtemps ? Je n'en sais rien.

Je le répète, la différence des médianes est à mon avis une mauvaise mesure de l'effet du traitement. Il n'y a pas d'intervalle de confiance autour donc on a du mal à comprendre la précision qu'on a sur ces différences de médianes et sûrement que dans un essai, elle est moins précise que dans l'autre. Ce sera une façon de répondre à ta question. J'aurais envie de calculer l'aire entre ces deux courbes pour avoir une idée avec un intervalle de confiance du gain moyen de vie entre les deux essais pour voir s'ils sont du même ordre de grandeur ou pas.

Je suis assez d'accord avec Audrey sur le fait qu'effectivement, la signification clinique dans cet essai, mis à part le bémol que je donne sur le fait que l'effet est retardé, je trouve que c'est important pour l'interprétation des résultats. Je ne voudrais pas non plus que les gens croient qu'en prenant ce traitement, tout le monde va vivre un an de plus qu'en ne le prenant pas. Quand on présente la différence de médiane, on oublie parfois même de dire « de médiane », on dit « la différence est de 13 mois » et c'est cela qui m'interpelle, c'est le côté un peu systématique.

En tout en cancérologie, je trouve que souvent, quand il y a une différence en PFS, on penche plutôt vers un niveau IV quand la survie n'est pas significative. C'est une situation où personnellement, je pencherais plutôt pour un niveau IV que pour un niveau V ou III.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose que nous passions au vote. Pour le vote, par rapport à ce qui avait été fait antérieurement et suite à ce qu'a précisé Audrey notamment, il ne nous paraît plus tellement logique de séparer les préménopausées et les ménopausées, donc il s'agit de les regrouper et de faire un vote.

De toute façon, réglementairement, il faut que nous votions séparément les deux médicaments. On va voter d'abord pour KISQALI, le ribociclib. Pour le KISQALI, on proposait un SMR important et une ASMR III pour aligner toutes les indications.

[...]

Nous allons les voter en deux temps, en commençant par KISQALI, et ma proposition était de regrouper les ménopausées et non ménopausées. Nous votons aussi sur l'ISP.

Un chef de projet, pour la HAS.- J'ai projeté l'écran. Cela concerne les deux périmètres de l'indication, soit en association au fulvestrant chez les femmes ménopausées, soit en association à un inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien et un agoniste de la LH-RH chez les femmes non ménopausées.

Pour les deux, le laboratoire revendique une ASMR III au lieu de IV versus le comparateur de l'étude qui était le fulvestrant seul pour les femmes ménopausées et l'inhibiteur de l'aromatase plus l'agoniste pour les non ménopausées.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est là où on regroupe les deux premiers paragraphes du périmètre. Il y a deux périmètres distincts, c'est sûr, mais nous vous proposons de voter pour l'ensemble des deux périmètres.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR III.

Un chef de projet, pour la HAS.- Êtes-vous d'accord pour dire que les CCP chez les non ménopausées sont les traitements utilisés dans l'étude comme comparateur, à savoir tamoxifène plus agoniste de la LH-RH ou inhibiteur de l'aromatase non stéroïdien plus agoniste de la LH-RH utilisés hors AMM, et tamoxifène seul qui dispose d'une AMM ?

M. le Pr COCHAT, Président.- A priori, oui. On devrait être d'accord vis-à-vis de cela. Concernant la place dans la stratégie, on en reste à ce que disait Audrey, on ne peut pas la positionner dans la stratégie.

[...]

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Revenons sur les deux. Pour KISQALI, c'est une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR III. [...]