



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 juin 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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 – Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Lengliné et M. Daubert doivent quitter la salle. Nous allons accueillir M. Laurent Mignot. Il n'a pas été considéré qu'il avait des liens de nature à le placer en situation de conflit d'intérêts.

(L'expert, Laurent Mignot, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Laurent Mignot nous a rejoints. Merci, Laurent, d'avoir accepté d'évaluer ces dossiers puisqu'il y en a deux qui vont être évalués par toi en tant qu'expert. Je cède la parole d'abord à [REDACTED] ou [REDACTED] qui va nous présenter le dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- Bonjour à tous. Ce matin, vous allez examiner plusieurs extensions d'indication de la spécialité KISQALI, ribociclib, inhibiteur des CDK 4/6, dont vous avez déjà vu à plusieurs reprises des AMM. En décembre, c'était ERZENIOS (abemaciclib) et IBRANCE (palbociclib).

Avec [REDACTED], nous allons présenter les résultats de deux études. Nous sommes bien dans des situations différentes.

Je commence avec l'extension d'indication de KISQALI en association aux inhibiteurs de l'aromatase. Nous sommes dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en traitement initial à base d'hormonothérapie au stade avancé (donc en première ligne au stade avancé) pour la femme non ménopausée. KISQALI a déjà été vu par la Commission chez les femmes ménopausées en association aux inhibiteurs de l'aromatase. Nous allons vous présenter un tableau récapitulatif des différentes AMM de ces inhibiteurs... vous l'avez imprimé dans votre pochette pour avoir une vision complète de ce qui a déjà été fait et de ce que nous allons évaluer aujourd'hui.

Concernant les femmes non ménopausées, en association aux inhibiteurs de l'aromatase, le ribociclib est le premier à disposer d'une étude spécifique à ces femmes non ménopausées qui sont mises en ménopause artificielle. C'est l'étude MONALEESA 7.

Nous n'avons pas eu de contribution d'association de patients pour ces extensions d'indication.

Le Docteur Mignot a expertisé le dossier ainsi que le Professeur Dufour pour la Commission. Je lui laisse la parole.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. Le D^r MIGNOT.- Nous avons déjà évalué ce produit en première ligne métastatique associé à un inhibiteur de l'aromatase. Il y avait un bénéfice en survie sans récurrence. Nous attendons toujours le bénéfice en survie globale. Nous avons été alertés par la tolérance qui ressemble beaucoup à celle du palbociclib. Le palbociclib a des problèmes de tolérance hématologique, ce

qui fait que l'on donne le produit trois semaines sur quatre. Là, c'est pareil alors que l'abémaciclib, on le donne en continu, il y a moins d'intolérance. Par contre, nous avons été alertés par le problème cardiaque et hépatique par rapport au palbociclib.

Ils demandent une extension d'indication en association avec une autre hormonothérapie, le fulvestrant. Ce fulvestrant a une AMM ancienne, après les antiestrogènes. Le fulvestrant est un antiestrogène pur. Il a essayé de démontrer qu'il était aussi efficace que les anti-aromatases. Cela a été démontré. Il a une AMM d'équivalence d'efficacité aux anti-aromatases en première ligne. En deuxième ligne, il n'a pas d'AMM. Mais en première ligne, le fulvestrant est un comparateur acceptable. En première ligne d'un cancer du sein métastaté, si on ne fait que de l'hormonothérapie, chez les femmes ménopausées, on peut choisir soit anti-aromatase soit fulvestrant, sachant que le fulvestrant, c'est en injectable : une injection tous les 15 jours pendant un mois et demi et puis injectable tous les mois.

L'étude MONALEESA 3 qui compare fulvestrant seul à fulvestrant + KISQALI, c'est quand même 727 patientes. C'est très significatif sur le plan de la survie sans progression. Il y a une survie de 7 mois avec fulvestrant seul, 12,7 mois, donc c'est très significatif. C'est significatif chez les femmes qui n'avaient jamais reçu d'hormonothérapie et également chez les femmes ayant déjà reçu une hormonothérapie en adjuvant. Quant à la survie, nous n'avons pas de données pour le moment. Nous avons un bénéfice en taux de réponse et en durée de survie. Tous les éléments sont en faveur du produit.

La tolérance est la même que sur palbociclib. Sur le plan hématologique, cela donne des neutropénies (15 %) qui sont très rarement fébriles (1 %).

Par contre, l'histoire du cœur : il y a des allongements du QT que l'on retrouve toujours dans ce dossier alors que l'on ne retrouvait pas avec le dossier palbociclib : 7 % d'allongement de QT dans le bras ribociclib contre 2,7 % et des événements III/IV cardiaques, 2,4 % contre 1,2. Il y a une certaine cardiotoxicité de ce produit par rapport au palbociclib, si tant est que les choses aient été bien évaluées. Cela m'étonne. Pourquoi ce serait spécifique à lui ? Je ne sais pas.

L'hépatotoxicité : nous la retrouvons. Nous avons noté. 21 % d'hépatotoxicité contre 14 % ; pour les stades III/IV, 12 % d'hépatotoxicité. Personne n'est mort d'hépatotoxicité, mais il y a eu des arrêts de traitement pour hépatotoxicité avec le ribociclib.

C'est un médicament qui a la même efficacité en PFS. Le ribociclib par rapport au fulvestrant est plus efficace que le fulvestrant seul comme il était avec l'anti-aromatase. Nous retrouvons l'alerte cardiaque qui paraît quand même modeste et retrouve toujours cette alerte hépatique. Il y a une hépatotoxicité du ribociclib chez un certain pour cent des patients.

La deuxième étude est chez les femmes préménopausées. Il y a une certaine ambiguïté. En fait, ce sont des femmes jeunes ayant un cancer du sein métastatique soit d'emblée soit pas. Elles sont préménopausées au moment où elles entrent dans le diagnostic. Puis on les ménopause. Elles deviennent ménopausées artificiellement. On n'arrêtera jamais cette ménopause. De toute façon, chez ces femmes qui ont un cancer du sein métastatique, l'arrêt des règles est un

standard si on fait de l'hormonothérapie. Si on fait de la chimiothérapie, ce sera la chimiothérapie qui ménopausera. Si on décide de faire de l'hormonothérapie, il faut forcément associer à des agonistes qui vont ménopauser. Cela devient des femmes ménopausées. Mais c'était bien de le faire, car c'est un sous-groupe un peu particulier. On a 672 femmes. La majorité n'avait jamais reçu d'hormonothérapie. Il y a une médiane de survie sans progression très significative en faveur de l'association. Ce n'est plus avec fulvestrant mais avec un inhibiteur de l'aromatase, létrozole. Il y a un bénéfice très significatif : 23 mois versus 10 mois, 13 mois de différence de survie sans récurrence. C'est très significatif.

Ce qui est bizarre, c'est la survie globale. Dans le dossier, on dit qu'elle n'est pas significative, alors qu'à l'ASCO, ils l'ont présentée et c'est très important pour ce domaine thérapeutique, car pour la première fois, il y a un bénéfice en survie globale. Ils n'ont pas envoyé le dossier alors qu'ils le savaient. Je ne sais pas bien pourquoi. Nous avons un bénéfice en survie globale qui n'est pas dans le dossier.

La tolérance : nous retrouvons l'incidence de prolongation de QT chez les patientes qui ont reçu... Initialement, dans ce dossier, il y avait des malades tamoxifène et des malades létrozole. Pour l'AMM, ils ont enlevé le tamoxifène, car il y avait plus de toxicité cardiaque avec le tamoxifène. Donc ils n'ont pas présenté la demande avec le tamoxifène, mais uniquement avec le létrozole. Il y a eu des neutropénies mais très peu de neutropénies fébriles. L'allongement de QT est non nul. Il y en a 16 %. Et sur les arrêts de traitement, il y en a eu lié à l'hépatotoxicité, l'augmentation des transaminases : 2 % et 1 % des patientes ont arrêté le traitement du fait d'augmentation des transaminases. Il y a également 1 % pour hépatite toxique d'origine médicamenteuse. Il faut surveiller le foie avec ce médicament.

Globalement, le ribociclib a montré son efficacité en première ligne en association avec fulvestrant. Il l'a montré avec létrozole chez les femmes non ménopausées avec même un bénéfice en survie à l'ASCO. Les résultats sont non nuls. Le taux de survie passe, à 42 mois, de 46 % à 66 %. La médiane de survie globale est 41 mois dans le bras contrôle sans ribociclib et n'est pas atteinte dans le bras ribociclib.

Ce dossier est une confirmation de l'efficacité du ribociclib en association au fulvestrant première ligne métastatique ménopausée et en association à la castration et au létrozole chez les femmes non ménopausées avec une tolérance hématologique que l'on connaît et toujours cette alerte cardiaque mais un peu hépatique aussi.

Quand nous voyons les deux dossiers, nous nous disons : pourquoi prescrire du ribociclib alors qu'avec palbociclib, nous n'avons pas l'hépatotoxicité, la même toxicité hématologique et le même bénéfice ?

M. LE PRÉSIDENT.- Tu t'arrêtes là ?

M. le P^r DUFOUR.- Il y a eu les deux études en même temps. Sur le fulvestrant, j'ai les mêmes conclusions que Laurent. Il y a un gain en PFS cliniquement pertinent. Il n'y a pas de gain en survie. Les chiffres sont assez reproductibles par rapport à IBRANCE. Il n'y a pas tellement de

différence dessus. Il y a peut-être un point sur l'hépatotoxicité, mais elle n'est pas rédhibitoire. Nous restons dans le même niveau.

Pour la MONALEESA 7, c'est une approche nouvelle, puisqu'il n'y avait pas d'étude chez les femmes en péri et pré-ménopause. Ce sont des femmes clairement non ménopausées auxquelles nous faisons une association d'un agoniste LHRH avec un inhibiteur de l'aromatase, ce qui n'est pas un classique, puisqu'au niveau de la commission, nous étions assez réservés sur cette association chez les femmes non ménopausées. Mais pourquoi pas ?

Nous avons un gain significatif en PFS (10 mois), donc c'est cliniquement pertinent. Il n'y a pas de gain en survie globale, mais une publication va venir ou est venue, montrant un gain en survie globale. Il y a une toxicité hépatique un peu plus importante.

Il faut savoir que dans cette étude, il y avait une association avec soit un inhibiteur d'aromatase soit tamoxifène au choix de l'investigateur. Il n'y avait pas de randomisation sur ce facteur. Quand nous regardons les résultats sur la PFS, le hazard ratio est exactement le même pour les deux produits avec des profils de toxicité un peu différents bien que cela ne soit pas détaillé dans l'article. Ils disent que pour le tamoxifène, on aurait un peu plus d'allongement de l'espace QT par rapport à ce qui est donné avec les inhibiteurs de l'aromatase.

L'association agoniste LHRH et tamoxifène est un classique. De l'autre côté, il ne l'est pas. Les résultats sont ce qu'ils sont. On a un gain. Je trouve que c'est un progrès par rapport à la situation antérieure. Par rapport à l'IBRANCE, nous n'avons pas cette indication chez la femme non ménopausée. Nous l'avions refusé chez les non ménopausées en raison de données insuffisantes. C'est pourquoi nous nous étions opposés. Il faut avoir conscience dans la suite qu'en adjuvant, il sera difficile de refuser un agoniste de LHRH + anastrozole indépendamment du stade métastatique. Il faudra expliquer pourquoi c'est ménopausé correctement dans un sens et plus dans l'autre.

Dans les AMM, en particulier des anti-aromatases, il faudra peut-être mettre un peu d'ordre. La seule qui ait une AMM qui autorise en préménopause les agonistes de la LHRH, c'est le létrozole dans une formulation qui n'est pas d'une clarté absolue. Il faudra clarifier (c'est plus un problème de l'ANSM que de nous) et dire qu'en préménopause, on peut associer les deux, ce qui n'est pas le cas aujourd'hui.

Globalement, ce résultat est positif. Il y a une toxicité hépatique un peu plus importante qu'avec le palbociclib. Ce n'est pas une différence phénoménale. Nous sommes dans des résultats voisins. C'est un plus, et le produit doit être valorisé en conséquence, à mon sens.

M. Le D^r MIGNOT.- Un truc me revient. En préménopause, ils avaient choisi de ménopauser les femmes par des agonistes puis de faire un protocole avec le choix soit tamoxifène soit anti-aromatase, en sachant que normalement, les anti-aromatases, c'est un peu plus efficace que le tamoxifène, mais c'est moins bien toléré. Quelquefois, dans la pratique, nous commençons par anti-aromatase, si les femmes ne supportent pas, plutôt que de laisser sans hormonothérapie, on leur donne du tamoxifène.

Là, y a-t-il une alerte dans le RCP disant qu'agoniste, ribociclib + tamoxifène, ce n'est pas si bien toléré ? Il y aura une tendance à essayer le tamoxifène si les anti-aromatases ne sont pas bien tolérés. Or il y avait un protocole et il a été enlevé. Même laboratoire n'a pas eu confiance dans cela. Il faudrait vérifier que ce soit bien marqué.

██████████, pour la HAS.- Comme l'association au tamoxifène n'a pas d'AMM, a priori, il ne doit pas y avoir de mention relevant de cette association.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est pourquoi Laurent a parlé d'habitude.

M. Le D^r MIGNOT.- Il faut voir les RCP. Il faut switcher pour tamoxifène quand les gens ne supportent pas bien les anti-aromatases.

M. le P^r DUFOUR.- J'ai une question. Chez les femmes préménopausées situation adjuvante non métastatique (on n'est pas dans le cadre de ce qui a été discuté là), y a-t-il une étude démontrant qu'agoniste de la LHRH + anastrozole fait mieux qu'agoniste de la LHRH + tamoxifène ?

M. Le D^r MIGNOT.- En adjuvant ? Oui, on l'avait vu.

Nous avons donné l'AMM aux agonistes + hormonothérapie en adjuvant chez les femmes non ménopausées.

██████████, pour la HAS.- Nous avions l'association au tamoxifène.

M. Le D^r MIGNOT.- Pas aux anti-aromatases ?

██████████, pour la HAS.- Il ne me semble pas.

M. Le D^r MIGNOT.- Je crois que si.

En adjuvant, habituellement, on ne fait pas de castration chimique sauf chez les femmes à très haut risque, suite aux études chez les femmes jeunes avec atteinte ganglionnaire où il y avait un bénéfice d'associer à l'hormonothérapie tamoxifène, une castration. Dans l'étude où il y avait une castration, il y a un petit bénéfice supplémentaire avec les anti-aromatases.

██████████, pour la HAS.- Il n'y a pas d'AMM en adjuvant pour les femmes non ménopausées pour les inhibiteurs de l'aromatase. Au stade avancé, seul le létrozole a dans son AMM une mention que la ménopause peut être obtenue artificiellement ou chez des femmes ménopausées naturellement.

M. le P^r DUFOUR.- Intellectuellement, cela ne pose pas de problème, mais je trouve qu'il y a une ambiguïté sur l'AMM.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour revenir à des choses plus simples, l'hépatotoxicité, est-ce que ces patientes ont eu une étude hépatologique un peu documentée ? Est-ce qu'il y a eu des biais ?

Quel est le mécanisme de l'hépatotoxicité ? Est-ce qu'il y a une insuffisance hépatocellulaire ? Ces questions ne me semblent pas très claires. Dans les documents, nous n'avons pas trouvé, mais dans ton expérience, Laurent ?

M. Le D^r MIGNOT.- Je n'ai pas fouillé. Vous avez cherché et vous n'avez pas trouvé ? Je n'ai pas vu.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu en as vu ?

M. Le D^r MIGNOT.- Non. Nous voyons des transaminases un peu élevées. Je n'ai pas vu de patientes à qui on arrête.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le taux de prothrombine ne bouge pas ?

M. Le D^r MIGNOT.- Un oncologue qui demande le taux de prothrombine parce que les transaminases montent...

(Rires)

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut un peu de culture, je pense que vous l'avez.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est la culture des hépatologues.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les hépatologues regardent les globules blancs.

M. LE PRÉSIDENT.- Y a-t-il d'autres questions sur ce sujet ?

Dans la mesure où c'est un dossier à plusieurs facettes, nous pouvons commencer ? Non, il faut poser les questions sur le deuxième versant avant de délibérer entre nous.

M. le D^r BIRGE.- J'ai une question peut-être naïve sur la survie sans progression. Si j'ai bien compris, cela concerne essentiellement les femmes qui ont des métastases osseuses.

M. Le D^r MIGNOT.- Ou viscérales non symptomatiques.

M. le D^r BIRGE.- Majoritairement, ce sont des métastases osseuses. Est-ce que cette survie sans progression est clinique ou d'imagerie ?

M. Le D^r MIGNOT.- Clinique et imagerie.

M. le D^r BIRGE.- Nous savons quelle est la part des choses ? Avoir une métastase osseuse hyperalgique, c'est épouvantable ; avoir une image sur une scintigraphie, cela l'est moins.

M. Le D^r MIGNOT.- Il faut une progression documentée, mesurable ou pas, et c'est sur la même chose que le suivi est fait. C'est clinique et radiologique. De fait, nous serions mieux avec la survie qu'avec ces imageries qui ne sont pas toujours d'interprétation facile.

M. le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec Laurent. Le fait de diagnostiquer précocement des localisations osseuses peut éviter des complications mécaniques relativement importantes. Cela arrive. Chacun en a été témoin (compression médullaire qui arrive rapidement). Je suis assez favorable qu'on ait des détections précoces sans attendre une symptomatologie douloureuse. C'est dans de nombreux domaines. Dans de nombreuses localisations, on préfère un diagnostic plus précoce, parce qu'elles peuvent être traitées chirurgicalement ou par radiothérapie, plutôt que d'attendre qu'elles soient importantes et symptomatiques. C'est un domaine, en cancérologie, où on préfère avoir des diagnostics plus précoces.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je comprends, mais ce n'est pas critère de jugement, c'est pas la prise en charge du patient. Cela ne peut pas être un critère de jugement. Ou alors, il faut prendre comme critère de jugement la survenue de complications neurologiques entre les deux bras.

M. le P^r DUFOUR.- C'est trop tard.

M. le D^r ROSENHEIM.- Le fait de prendre en charge le patient ne peut pas être un critère de jugement, à mon avis.

M. le D^r MIGNOT.- Tout le monde est d'accord que l'on attend avec impatience les données de survie.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour l'instant, elles sont non significatives.

M. le D^r MIGNOT.- Sauf dans MONALEESA 7 présentée à l'ASCO, il y a trois mois.

M. le D^r ROSENHEIM.- Les communications congrès, c'est merveilleux, mais nous préférons avoir des données.

M. le D^r BLONDON.- Dans le sein, la PFS, c'est un bon critère de substitution de la survie globale ?

M. le D^r MIGNOT.- Oui, car c'est en accumulant des augmentations de PFS qu'on est passé... Quand j'ai commencé en 1978, on parlait de 15 mois de médiane de survie. Maintenant, on est 30 ou 35. C'est en accumulant les PFS.

M. le D^r BLONDON.- Cela a été démontré ? Il y a des études comme par exemple sur le côlon ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il n'y a pas d'étude démontrant qu'il y a une corrélation entre la PFS et l'OS pour le sein. Il n'y a pas les études pour démontrer cela. Encore moins avec cette classe nouvelle, car il faut le faire pour chaque type.

M. le P^r THIERRY.- Il y a pas mal de publications qui établissent la corrélation PFS/OS. Les deux tiers des AMM... Dans le temps, ils n'étaient pas sur les surrogates comme maintenant depuis 10 ans. Il y a pas mal de publications récentes montrant que la corrélation n'est pas si bonne que cela.

M. le P^r DUFOUR.- Nous sommes dans une situation particulière. On sait qu'un papier qui va sortir et qui est déjà sorti qui montre un gain de survie globale. Nous pouvons nous demander s'il faut en discuter aujourd'hui ou attendre que les résultats sortent.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne pouvons pas en tenir compte.

M. le P^r DUFOUR.- Sur la question de savoir, si c'est un surrogate, la réponse est là.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour les données de survie globale, dans la mesure où le laboratoire ne les a pas déposées, nous n'avons pas suspendu l'instruction. Nous sommes donc obligés d'aller au bout sans ces données. Probablement, une réévaluation arrivera sur la base de ces données, mais vous ne pouvez pas les prendre en compte dans votre évaluation initiale. Vous n'êtes pas censé du tout le prendre en compte.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire, si je ne m'abuse, aurait eu la possibilité de déposer ces résultats et ne l'a pas fait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous aurions suspendu.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est curieux, mais cela ne nous appartient pas. Nous devons juger sur pièces.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire pouvait déposer des données nouvelles. Cela déclenche une suspension à l'initiative du bureau pour avoir le temps de les analyser. Ce n'est pas le choix qui a été fait. Du coup, vous jouez sur pièce.

M. le P^r DUFOUR.- Dans les propositions, on ne parle pas du tout du tamoxifène, tu trouves cela logique ou pas ? Les résultats ne sont pas très différents, sauf en termes de toxicité cardiaque. Il y en a, semble-t-il, un peu plus mais sans gravité particulière. La conclusion est qu'on ne parle que des anti-aromatases et non pas du tamoxifène. Cela te paraît logique ?

M. Le D^r MIGNOT.- Non. Je dis d'expérience que ce sera utilisé avec du tamoxifène quand il y aura une mauvaise tolérance des anti-aromatases. Il est vrai qu'il y a une petite surtoxicité. Cela n'a pas l'air majeur. À partir du moment où l'industriel l'a enlevé de son dossier... C'est pourquoi je demandais s'il y avait une alerte dans le résultat de l'étude dans le RCP.

[REDACTED], pour la HAS.- Je n'ai pas le RCP sous les yeux, mais dans l'avis et dans le document préparatoire, vous avez les résultats de la population globale incluant le tamoxifène tant en efficacité et en tolérance. Cela peut rester dans l'avis HAS.

M. le P^r DUFOUR.- Cela peut poser un problème dans la mesure où il n'y aura pas d'AMM pour l'association avec tamoxifène.

M. LE PRÉSIDENT.- S'il n'y a pas d'autres questions, Laurent peut sortir transitoirement pour qu'on délibère. Merci pour l'exposé.

(L'expert quitte la séance.)

C'est un dossier compliqué, mais les résultats ne sont pas compliqués à interpréter paradoxalement, grâce notamment aux exposés très clairs de Laurent et du duo [REDACTED] que je remercie sincèrement. Vous avez fait un travail très important.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je fais toujours la même remarque. La survie sans progression est évaluée par l'investigateur et non par des gens qui ne connaissent pas les patients. Ceci introduit toujours un peu de bruit de fond qui est regrettable.

Puis, je ferai toujours la même remarque, même si elle est sans intérêt. On calcule les intervalles de confiance à 95 % alors que le risque alpha est à 0,0013. Je ne sais pas ce qu'en pense Antoine, mais je pense que l'intervalle de confiance devrait être 99,9 % et non pas 95 %. Il serait beaucoup plus large que ce qui est indiqué ici pour la survie globale qui de toute façon, pas significative. En plus, il est bilatéral alors que l'étude est unilatérale. C'est toujours très désagréable ces intervalles de confiance.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour la remarque. Y a-t-il d'autres remarques ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Avant de procéder au vote puisqu'il y a deux choses à séparer, deux indications à évaluer : en association au fulvestrant dans un contexte particulier et en association aux inhibiteurs de l'aromatase. Si c'est en association au fulvestrant, [REDACTED], tu peux replanter le décor. Il y a des comparateurs. Vous avez déjà analysé les données. Il est important d'avoir une cohérence dans vos évaluations précisément cette indication. Ce n'est pas le premier à être dans cette situation.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Pour résumer, pour l'association de KISQALI, ribociclib, au fulvestrant, nous avons vu IBRANCE en association au fulvestrant. La Commission l'a réévalué récemment en mars. Cette réévaluation a été initiée sur la base des données de l'analyse finale de la survie globale, qui était un critère secondaire hiérarchisé. Sur la base de ces résultats qui ne montraient pas de différence par rapport au fulvestrant seul, la Commission a dégradé l'ASMR initialement de niveau IV à V (sur la base de l'analyse actualisée de survie globale).

Nous avons également vu un deuxième inhibiteur de CDK 4/6 en association au fulvestrant, le VERZENIOS. Vous avez le rappel des conclusions : SMR important et ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Aujourd'hui, dans l'association au fulvestrant pour KISQALI, le Professeur Mignot a présenté l'étude MONALEESA 3, qui a un design assez similaire aux deux autres médicaments, IBRANCE et VERZENIOS, mais il a une indication plus large, à la fois comme traitement initial à base d'hormonothérapie au stade avancé ou chez les patientes déjà traitées par hormonothérapie au stade avancé. Pour cette extension d'indication, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV par rapport au fulvestrant. Pour l'étude pivot à l'appui de cette extension d'indication, nous avons résultat sur la PFS avec gain de 7,7 mois. Par contre, pour la survie globale, aux analyses intermédiaires, les résultats sont non significatifs. Nous attendons les

résultats de l'analyse finale. Nous avons discuté le profil de tolérance avec un surcroît de toxicité cardiaque et hépatique par rapport à IBRANCE.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je crois que tout est dit concernant le produit et le point de repère que nous pouvons avoir avec IBRANCE, qui est important pour notre évaluation pour qu'il n'y ait pas discordance.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais vous remercier de mettre des tableaux à disposition. Cela permet d'y voir plus clair.

Je reviens sur l'autre tableau en couleur pour comprendre. Pour KISQALI, c'est écrit la revendication de l'industriel. C'est bien cela ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. On ne se permettrait pas de

M. le D^r KOUZAN.- Le reste est ce qui avait été attribué pour d'autres médicaments ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est cela avec les couleurs différentes.

[REDACTED], pour la HAS.- En italique et vert, ce sont les revendications du laboratoire. Pour les autres médicaments, en gras, pour IBRANCE, c'est SMR important et ASMR IV. Ce sont les rappels des conclusions de la Commission sur les autres médicaments de la même classe.

M. le P^r DUFOUR.- Il y a assez peu d'arguments pour faire une évaluation différente de celle d'IBRANCE.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a même argument qu'en fait, cela donne les mêmes résultats et c'est moins bien toléré. Il ne faut certainement pas l'upgrader par rapport à IBRANCE.

M. LE PRÉSIDENT.- La Commission décidera, mais c'est un argument. Tu as le droit de donner ton avis.

Nous allons commencer par l'évaluation de l'association au fulvestrant chez la femme ménopausée sans atteinte viscérale sur les effets observés notamment en termes de survie sans progression avec les limites que soulignait Michel, la survie globale (on ne la connaît pas), avec les notions sur les effets indésirables.

Le SMR demandé par le laboratoire est important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 15 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 2 voix

Abstention : 2

Pour l'ASMR revendiqué est IV, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 0 voix

ASMR V : 18 voix

Abstention : 2

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Important et V.

M. LE PRÉSIDENT.- En miroir, il faut voter, même si c'est une indication qui n'est pas revendiquée...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si !

M. LE PRÉSIDENT.- Chez les femmes non ménopausées avec ou sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est le miroir.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous proposons de voter chez les femmes non ménopausées puisque l'AMM de KISQALI inclut les femmes ménopausées et les femmes non ménopausées que ce soit pour l'association au fulvestrant ou aux anti-aromatases. L'étude MONALEESA 3 a été faite exclusivement chez les femmes ménopausées. Chez les femmes non ménopausées en association au fulvestrant, nous n'avons aucune donnée. Même si le laboratoire ne demande pas le remboursement, nous devons nous prononcer dans toutes les indications de l'AMM et nous proposons aussi de voter le miroir de l'indication que l'on vient de voter, c'est-à-dire en cas d'atteinte viscérale menaçant le pronostic vital, puisque dans ces situations, la chimiothérapie est le traitement à privilégier et qu'il n'y a pas de données pour ces associations.

M. LE PRÉSIDENT.- Faute de données, il faut voter en miroir pour le SMR concernant les femmes non ménopausées.

Il n'y a pas de demande du laboratoire. Qui est pour un SMR suffisant ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 18 voix

Abstention : 2

M. LE PRÉSIDENT.- Pour l'association au fulvestrant, c'est terminé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, et il faut passer en association aux inhibiteurs de l'aromatase. Nous avons vu l'association au fulvestrant. Vous avez voté chez femme ménopausée sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, un SMR important et une ASMR V.

Vous venez de voter en association au fulvestrant en miroir chez les femmes non ménopausées et/ou avec atteinte viscérale symptomatique, Élisabeth va donner les résultats des votes.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- 18 voix pour SMR insuffisant et 2 abstentions.

M. LE PRÉSIDENT.- L'autre indication : chez la femme non ménopausée à un stade avancé sans atteinte viscérale en association avec un inhibiteur de l'aromatase, létrozole ou anastrozole. On a vu qu'il y avait un gain de 11 mois de survie sans progression. Le laboratoire revendique un SMR important et un ASMR IV.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'AMM est large, puisque c'est en association à un inhibiteur de l'aromatase. Or, il y en a trois : anastrozole, létrozole et exémestane. Vous n'avez aucune donnée avec l'exémestane. Les données sont uniquement avec l'anastrozole et le létrozole.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faudra le préciser.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, je pense qu'il faudra le préciser pour être en accord avec tout ce que vous avez fait dans ces indications avec ses médicaments.

Le contexte est un peu différent de l'indication que vous venez de voter puisque c'est la première fois que vous avez une étude chez la femme non ménopausée, ce qui n'était pas le cas dans l'indication que vous venez de voter, sur le paysage du besoin.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons pour le SMR. Qui est pour un SMR important en association un inhibiteur de l'aromatase, anastrozole et létrozole, chez la femme non ménopausée ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 15 voix

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 2 voix

Abstention : 2

L'ASMR revendiqué est un ASMR de niveau IV. Qui est pour un ASMR de niveau IV ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 7 voix

ASMR V : 11 voix

Abstention : 2

M. LE PRÉSIDENT.- Le SMR en miroir est double et concerne aussi bien l'association à un inhibiteur stéroïdien, type exémestane, ou les femmes avec atteinte viscérale symptomatique, toujours chez la femme non ménopausée. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : 17 voix

Abstention : 3

M. LE PRÉSIDENT.- Je vous remercie.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut préciser dans le texte que les données du tamoxifène sont également positives. Nous ne l'avons pas fait en miroir.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous allons le mettre dans l'avis. Nous avons présenté les résultats globaux de la population et elles étaient incluses.

M. le P^r DUFOUR.- Les résultats du tamoxifène sont pareils.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons présenté les analyses en sous-groupe.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut le préciser, car c'est une possibilité qui existe. Sinon, ce sera uniquement sur les inhibiteurs d'aromatase.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans le vote, vous ne pouvez pas formellement voter dessus. Vous êtes obligés de voter dans l'AMM. Tu veux le souligner dans l'avis. Nous le mettrons dans le résumé de la discussion. Les résultats sont présentés, puisque nous devons présenter les résultats globaux pour être méthodologiquement propres.

M. le D^r VANIER.- C'est une remarque annexe. À un moment, nous avons discuté du fait qu'il y avait peut-être une publication qui était sortie sur des résultats de survie globale. Puis on a dit qu'il ne fallait pas la prendre en compte puisque ce n'était pas fourni avec les données du laboratoire. J'ai eu la sensation que sur d'autres dossiers, cela nous arrive de convoquer des publications, de discuter leurs données et les prendre en compte. En fait, je ne suis pas au clair de la valeur attribuée aux publications : quand nous pouvons les prendre en compte par rapport aux données fournies par le laboratoire ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire nous a fait part du fait qu'il souhaitait déposer ces données. Nous ne nous basant pas uniquement sur la publication mais sur le clinical study report et l'entièreté des données. Le dépôt est à la main du laboratoire. C'est lui qui sollicite sa réévaluation. Il a fait part du fait qu'ils déposeraient en T3 2019. Nous ne pouvons pas avoir le CSR par nos moyens propres. C'est une propriété du laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela répond à ta question ?

M. le D^r VANIER.- En partie, du fait que le laboratoire a indiqué qu'il déposerait les données plus tard.

Imaginons que le laboratoire ne l'indique pas et que nous savons que c'est publié dans un journal peer review. On le prend en compte ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On les réclame. Puis, à la fin de l'avis, dans les recommandations nous précisons que nous avons vu que des données étaient sorties et que vous souhaitez réévaluer sur la base de l'entièreté de ces données et pas uniquement sur la publication.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons en avoir l'initiative ? C'est la question.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, vous pouvez vous approprier. Nous allons le faire. Cela a été identifié, mais nous n'avons pas tous les éléments pour les prendre en compte. Nous n'avons que la publication ASCO, la communication, ce qui était insuffisant pour faire une analyse méthodologique de ces données.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je ne sais pas ce qu'il en est des autres membres, mais tous ces votes en miroir me donnent le tournis. Dans le DP, pourrions-nous avoir la liste des votes en miroir pour essayer de se faire un avis a priori ? C'est parfois un peu difficile d'avoir un avis.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela paraît compliqué, mais c'est assez simple.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous votez dans l'AMM et le laboratoire sollicite ce qu'il veut dans l'AMM. En page 2, de tous les documents, on découpe. Pour le DP en association au fulvestrant, nous avons précisé la partie où ils demandent le remboursement et la partie où le remboursement n'est pas sollicité mais où vous devrez vous prononcer.

M. le D^r ROSENHEIM.- Puisque vous avez pris l'initiative de faire une nouvelle présentation des DP, ne pourrait-on pas y intégrer la liste des votes miroir proposés ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est cela. C'est la page 2.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pour moi, ce n'est pas clair.

Pour moi, il y a deux votes proposés. Si je regarde le SMR, nous avons voté quatre fois.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a deux indications. Il y a l'indication 1, fulvestrant, et puis il faut aller sur l'autre DP pour l'indication. C'est complexe, mais vous avez ces éléments en page 2.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est un peu byzantin, car cela ne change rien au taux de remboursement. J'imagine qu'il n'y a pas de différence de taux de remboursement en fonction des indications.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le miroir, c'est purement réglementaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce qui était un peu confus, ce que nous avons jugé deux dossiers. À chaque fois, il y avait un SMR demandé et un SMR non demandé. Nous étions obligés réglementairement de voter pour le SMR en miroir. Cela fait deux fois deux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Parfois, nous ne pouvons pas l'anticiper. Il y a une indication de l'AMM, mais vous décidez de restreindre dans une partie, pour des raisons qui sont celles de votre évaluation. Nous ne pouvons pas anticiper que vous allez restreindre et qu'il faudra voter un miroir. C'est aussi l'avis de la commission. Là, en espèce, c'était anticipé et précisé.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis perplexe sur les règles du jeu. À chaque commission, vous mettez le rappel sur l'intérêt de santé publique, pour nous rafraîchir la mémoire à chaque fois. Vous ne pourriez pas faire la même chose avec les ASMR ? Je suis surpris.

Comme des médicaments apportent un bénéfice par rapport au comparateur, de manière assez basique, j'avais l'impression que s'il y a un bénéfice, c'est mieux que s'il n'y en a pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous, service, nous pouvons mettre à disposition la doctrine que vous avez normalement en tête. Vous avez les déterminants de l'ASMR à l'intérieur.

M. Le P^r GUILLOT.- J'ai des blancs de temps en temps.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Alors, il ne faut pas hésiter. Nous pouvons refaire un point s'il le faut. Nous avons précisé le contexte de l'évaluation avant les votes. Les déterminants de l'ASMR sont rappelés. Vous les avez sous les yeux en cas de besoin, juste après l'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y avait une double question. Sur le problème d'avoir un effet plus marqué que le comparateur et de rester à un ASMR V, ce qui pénalise le produit, c'est la tolérance. Cela peut être jugé sévère ou pas sévère, mais c'est la tolérance qui l'a pénalisé.

M. le P^r DUFOUR.- Sans revenir sur le vote, j'ai du mal à comprendre. Nous sommes dans la même situation de l'IBRANCE, quand nous avons voté IV en disant « IV en attendant les résultats de la survie globale ». La survie globale est négative, cela passe en V, j'arrive à comprendre (quoique c'est meilleur que le comparateur). Là nous votons V d'emblée sans attendre les résultats de la survie globale. Nous ne sommes pas cohérents par rapport à ce que nous avons fait avec IBRANCE.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas eu d'unanimité, il y a eu des votes séparés.

M. le D^r KOUZAN.- Pouvez-vous remettre la diapositive en couleur pour dire ce sur quoi nous avons déjà voté ? Je ne plaisante pas. C'est complexe. Deuxièmement, maintenant, que va-t-on nous présenter ? J'ai l'impression que nous avons voté sur les quatre cases.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons fini KISQALI. Vous ne savez pas sur quoi vous avez voté ?

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une suggestion quand ce sont des dossiers aussi compliqués. Avant l'objet du vote, c'est de dire : « maintenant nous votons sur la case en bas à droite » A un moment, nous avons voté sur une case puis sur deux cases en même temps. Il y a eu un miroir non apparent. C'est complexe. C'est pourquoi je me suis abstenu à un moment car je ne veux pas voter quand je ne comprends pas.

Je souligne le fait que d'avoir un tel document est remarquable. Il faut l'expliquer mieux et dire que nous allons voter sur ceci ou cela, quand cinq ou six situations sont englobées.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous voulez que le président ait une flèche et nous montre la case.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour répondre, j'ai lu à deux reprises ce sur quoi nous votons. Je reconnais que le dossier compliqué, mais j'ai cité les produits et Mathilde a complété le propos. La demande était précise.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne sais pas ce dont nous allons parler. Est-ce que le nouveau dossier rejoint une de ces situations ou est-ce une nouvelle situation ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous voulez faire le récapitulatif sur la slide pour que ce soit plus clair ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis inquiet. La cancérologie commence à ressembler à la diabétologie !

M. LE PRÉSIDENT.- La remarque de Bernard était une remarque de fond à laquelle on ne peut être que très sensible. Le résultat global du vote était un peu curieux, mais il faut respecter le vote et on sera peut-être amené à le revoir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a deux associations. La première association est en association au fulvestrant. Dans cette indication, il y avait les comparateurs, notamment IBRANCE que vous avez évalué. C'est le paysage. Vous avez plusieurs situations qui correspondent aux situations définies dans l'étude clinique. Dans l'étude clinique dans le document, il y avait plusieurs situations cliniques. Cela complexifie l'affaire. Dans cette partie, vous avez voté un SMR Important et une ASMR de niveau V.

Ici, vous avez voté un SMR insuffisant.

M. le D^r KOUZAN.- C'est le miroir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est le miroir puisque vous êtes obligés de vous prononcer dans l'AMM.

Là, ce sont les autres situations cliniques : première ligne en cas de rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou deuxième ligne chez les femmes antérieurement traitées par hormonothérapie au stade avancé. Vous avez voté important V et vous avez mis le miroir, chez la femme non ménopausée, sachant que le miroir inclut aussi le fait qu'il n'y ait pas d'atteinte viscérale symptomatique, puisque ces patientes relèvent de la chimiothérapie et sont exclues de cette prise en charge.

La deuxième indication est en bleu, en association aux inhibiteurs de l'aromatase. Pour mémoire, il y a trois inhibiteurs de l'aromatase. Dans l'étude, c'était anastrozole et létrozole. Pour être précis dans votre libellé, vous avez exclu l'exémestane. Vous avez voté chez la femme non ménopausée un SMR important et une ASMR IV... Non, ASMR V dans un contexte où c'était le premier médicament qui arrivait sur cette situation.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est peut-être un lapsus révélateur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne me permets pas de voter.

M. le D^r KOUZAN.- Nous allons parler d'une autre situation qui n'est plus dans ce tableau.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, pour AFINITOR. Nous allons revenir sur ces votes à l'adoption avec tout l'argumentaire et vous aurez l'occasion de bien prendre connaissance du vote et de le confirmer ou l'infirmier le cas échéant la fois prochaine.

