



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 mars 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occultation sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. IBRANCE – Réévaluation SMR et ASMR

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Notre expert est là pour IBRANCE et doit partir dans une demi-heure.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- M. Lengliné reste à l'extérieur, tout comme M. Daubert. Nous entendons M. Mignot comme expert qui n'a pas de lien de nature à le placer en situation de conflit d'intérêts.

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Nous passons au dossier suivant, IBRANCE puisque Laurent Mignot est expert. Je cède la parole à Judith.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est la réévaluation d'IBRANCE (palbociclib) concernant le SMR, l'ASMR et la population cible à la demande de la Commission de la transparence.

IBRANCE a l'AMM dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. L'AMM précise que chez les femmes en péri/pré-ménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de la LH-RH.

Vous avez évalué le médicament en 2017 dans le cadre d'une demande d'inscription. Vous avez conclu à un SMR important et une ASMR IV par rapport au fulvestrant ou au létrozole uniquement chez les femmes ménopausées et sans atteintes viscérales symptomatiques. Vous aviez conclu à un SMR insuffisant chez les femmes non ménopausées et/ou avec une atteinte viscérale symptomatique.

Lui, vous voyez la réévaluation suite à l'évaluation de deux autres médicaments appartenant la même classe (inhibiteurs de CDK4 et 6). Cette réévaluation ne concerne que le champ du SMR suffisant, donc uniquement chez les femmes ménopausées et sans atteinte viscérale symptomatique.

Cette réévaluation fait suite à l'évaluation de deux autres médicaments de même classe pour aligner les populations cibles et vraiment les SMR, puisque (vous voyez en rouge) il a été un peu différent pour les deux autres médicaments, notamment avec une restriction pour KISQALI et VERZENIOS des SMR en association à des inhibiteurs de l'aromatase avec lesquels ils se sont comparés dans les essais cliniques.

Cette slide représente la stratégie thérapeutique sur la base des AMM et des avis de la Transparence et en rouge, les indications revues aujourd'hui.

Pour les données cliniques, pour l'indication, en association au létrozole qui est une première ligne métastatique en cas de rechute précoce ou chez les patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique, cela repose sur une étude de phase III, comparative avec deux bras, un bras palbociclib + létrozole versus létrozole + placebo. Vous aviez déjà analysé l'analyse principale de cette étude. Le critère de jugement principal, la survie sans

progression, sortait 24,8 mois versus 14,5 mois en médiane avec un hazard ratio à 0,576. Le critère secondaire hiérarchisé était la survie globale qui n'était pas mature au moment de l'évaluation de la demande d'inscription.

Dans les nouvelles données, ils ont déposé une analyse de suivi de la survie sans progression qui n'était pas prévue au protocole mais qui est cohérente avec l'analyse principale. La survie globale n'est toujours pas mature.



Il faudra attendre l'analyse finale pour conclure sur la survie globale.

Le laboratoire a également déposé des analyses post-hoc de temps jusqu'à initiation d'un traitement de troisième ligne ou de temps jusqu'à initiation d'une chimiothérapie qui sont en faveur du palbociclib.

Les données cliniques en association au fulvestrant reposaient sur une étude de phase III comparative palbociclib + fulvestrant versus fulvestrant + placebo. Vous aviez déjà analysé le critère de jugement principal, la survie sans progression, avec en médiane 9,2 mois versus 3,8 mois, un hazard ratio à 0,422. La survie globale n'était pas mature lors de la première demande d'inscription. Dans les nouvelles données déposées par le laboratoire, l'analyse finale de la survie globale est disponible. La démonstration de supériorité n'a pas été mise en évidence. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes avec un hazard ratio à 0,814 (non significatif).

Parmi les autres nouvelles données, il y a de l'ATU, mais il y avait très peu de patientes évaluables. Il est difficile d'interpréter ces données tant sur le plan de l'efficacité que de la tolérance. Ils ont déposé une analyse observationnelle non comparative et rétrospective réalisée aux États-Unis, en Allemagne et en Argentine. C'est l'étude IRIS. Elle apporte peu d'éléments nouveaux, d'autant plus qu'elle devait être réalisée dans le respect strict des indications de l'AMM qui n'est pas forcément le reflet d'une utilisation en conditions réelles d'utilisation.

Au niveau de la tolérance, le risque important associé à l'utilisation d'IBRANCE, c'est la myélosuppression, notamment de neutropénies. Dans les essais cliniques, les événements indésirables de grade III ou plus étaient plus élevés que dans les groupes placebo. Il s'agissait essentiellement d'événements de myélosuppression avec des neutropénies parfois sévères. Dans les données de pharmacovigilance demandées au laboratoire, il est rapporté quelques cas de myélosuppression de grade V, événements fatals, sur l'ensemble des patients exposés mondialement.

Voilà pour les données cliniques. Vous avez ici toutes les indications sur lesquelles il faudra

vous prononcer, ainsi que les revendications du laboratoire qui sont un SMR important et une ASMR IV soit versus létrozole soit versus fulvestrant.

Avant de passer la parole à l'expert, je signale que nous avons reçu un questionnaire d'association de patients et d'utilisateurs pour ce médicament. C'est difficile à synthétiser. C'est la revue d'une enquête qui montre des avis partagés selon les patients, mais cela met en lumière le fait que les patients accordent beaucoup d'intérêt, en plus de l'efficacité, sur le mode d'administration, la qualité de vie et les effets secondaires notamment ce qui induit une fatigue.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons discuté en bureau. Pour les avis des associations de patients qui doivent être retranscrits de la façon la plus fidèle possible, ce n'est pas toujours évident. Le chef de projet travaille sur le dossier. C'est lui ou elle qui résume, mais on avait pensé que les représentants des associations de patients pourraient avoir des responsabilités. Vous auriez les avis des associations de patients et vous pourriez vous prononcer en séance dessus. Cela ne représente pas énormément de travail. Cela nous paraît important pour valoriser la participation des associations de patients. Nous y tenons beaucoup. Il vous reviendrait de faire un résumé de ces avis.

M. EMPEREUR-BISSONNET, pour l'ANSM.- J'ai une information à porter à la connaissance de la commission sur ce produit. Trois cas marquants ont été signalés au comité technique de pharmacovigilance relatifs à la prise de ce médicament (deux fois en association avec le FASLODEX) : un cas d'insuffisance hépatique avec pseudo-cirrhose où il y a eu le décès du patient, une pneumopathie interstitielle, et un cas d'hypertension artérielle pulmonaire. Une enquête de pharmacovigilance a été lancée et doit fournir les résultats en juin.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord, c'est important dans le cadre de cette discussion.

M. Le Dr MIGNOT.- Merci de votre accueil et bonjour à tous. Puisque nous allons parler de l'hormonothérapie, pour la remettre en perspective, 70 % des cancers du sein sont hormonosensibles. L'hormonothérapie s'est développée depuis très longtemps : suppression ovarienne chez les femmes non ménopausées pas des manipulations hormonales actives dans les années 60-70. On donnait des œstrogènes, des androgènes... Tout marche. Tout bloque quand nous donnons de bonnes doses. Nous obtenons des réponses avec œstrogène. Tout cela était assez toxique. Le changement, ce sont les antiœstrogènes : le tamoxifène, qui s'est révélé prendre la place de l'œstradiol sur le récepteur et qui a été l'hormonothérapie de référence chez les femmes ménopausées et chez les femmes non ménopausées pendant des années (chez les femmes non ménopausées en rajoutant une suppression ovarienne). Puis sont arrivés les anti-aromatases qui sont devenus la référence chez les femmes ménopausées : létrozole, AROMASINE et ARIMIDEX. Puis nous avons le choix avec des progestatifs ou d'autres hormonothérapies.

Le fulvestrant, qui est dans l'étude, a eu beaucoup de mal à se développer. Il s'est développé au moment où nous avions le tamoxifène comme hormonothérapie de référence pour les femmes ménopausées. Il a eu l'AMM chez les femmes qui rechutaient après tamoxifène. Sont arrivés les anti-aromatases. On ne voyait plus sa place, puisque la référence est devenue les anti-aromatases. Il a essayé de montrer un bénéfice après échappement des

anti-aromatases. En 2010, il n'a pas eu l'AMM pour cet échappement. Il n'a pas d'AMM post-anti-aromatase. Là, il a redemandé, et cela a été refusé.

Bien sûr, avec toutes ces hormonothérapies, à un moment, il y a une hormonorésistance. Nous avons essayé de court-circuiter cette hormonorésistance en essayant de comprendre les voies métaboliques. C'est la voie mTOR qui s'emballer malgré le fait que vous ayez bloqué le récepteur de cette voie. Nous avons développé des inhibiteurs de mTOR (évérolimus) qui sont efficaces. Puis il y a la voie CDK 4 ou 6 qui s'emballer. Avec des inhibiteurs type palbociclib, nous pouvons réobtenir un blocage de la voie d'emballer alors que les cancers sont traités par hormonothérapie.

Jusqu'à présent, on n'a pas montré de bénéfice en survie. Dans le référentiel international d'hormonothérapie, remis à jour régulièrement, en première ligne, nous avons le choix entre utiliser l'hormonothérapie de référence (anti-aromatases) ou faire une thérapie avec l'évérolimus ou les inhibiteurs de CDK 4/6 (le palbociclib), sachant qu'ils sont moins toxiques que l'évérolimus. Ils ont pris la place. Mais il n'y avait pas de bénéfice en survie. C'est une option. C'est pourquoi on peut le voir utilisé en deuxième ligne avec fulvestrant si on a démarré par les anti-aromatases.

Pour le palbociclib qui avait l'AMM en première et en deuxième ligne, qu'est-ce que nous avons de nouveau ? Dans l'étude de première ligne, les trois autres plus ou moins palbociclib, on avait une différence de survie sans récurrence très significative initialement qui se confirme. 27 mois versus 14, c'est très significatif. C'est toujours une différence très significative.

Les données de survie, nous les aurons en 2020.

Il y a un recul de la mise sous chimiothérapie : 40 mois dans le bras association, 29 mois dans le bras métastase. On ne guérit pas les patientes (en stade métastatique, c'est impossible) mais on décale beaucoup le début de traitements plus agressifs.

Si on n'a pas utilisé les inhibiteurs en première ligne, nous pouvons le faire en deuxième ligne. C'est l'étude PALOMA-3 : après échappement aux inhibiteurs de l'anti-aromatase, cette étude teste fulvestrant plus ou moins palbociclib. Le problème est que le fulvestrant n'a pas l'AMM dans cette indication. Mais l'étude, si elle ne montre pas bien l'effet du fulvestrant, montre celui du palbociclib avec une survie sans récurrence très significative en faveur de l'association versus fulvestrant seul.

Nous avons les données de survie. Cette survie est assez différente : 34 mois dans l'association 29 dans le bras fulvestrant, mais ce n'est pas significatif stricto sensu : hazard ratio à 0,81. Il faut peut-être attendre. Mais il y a une forte tendance. La différence est significative quand on ne prend que les femmes ménopausées, mais il faut se méfier des études de sous-groupes. Et il y a cette différence en survie sans progression.

Sur la qualité de vie, il n'y a pas de différence ni de nouveauté.

Je conclus que les données d'efficacité confirment l'efficacité du produit évalué en 2017. Il

est un peu décevant de ne pas avoir de bénéfice significatif dans l'étude de deuxième ligne. On peut sans crainte proposer chez les patientes atteintes de métastases viscérales non évolutives. Dans les deux études, on a réévalué le sous-groupe des patientes avec atteintes viscérales non évolutives. Les autres n'étaient pas admises dans l'étude. Dans les deux cas, c'est très significatif. Il n'y a pas de nouvelles données permettant de proposer ce traitement à des femmes ménopausées.

La tolérance a été réévaluée. Le risque principal sur le palbociclib, qui est quand même un médicament bien toléré, c'est la neutropénie. Le médicament n'est donné que 21 jours par mois. On ne redémarre que si, bien sûr, nous avons récupéré une neutropénie normale. Je n'ai pas vu tellement... Cette neutropénie s'accompagne très rarement d'une neutropénie fébrile. Dans les essais, c'est de l'ordre 1 %. C'est un peu plus dans l'ATU, mais c'est très rare. La toxicité cardiaque initiale n'a pas été confirmée, et pour moi, la toxicité hépatique non plus.

Le seul petit souci de ce traitement, c'est l'administration. La chimiothérapie est réévaluée, cure après cure. En fonction de la toxicité précédente, on adapte les doses pour la cure suivante, et on voit les patients à chaque cure.

Là, on ne revoit pas les patients tous les mois. C'est peut-être là que... Les patients ont ordre de surveiller leur numération, d'arrêter au 21^e jour. Si les blancs sont bas, ils attendent, et ils redémarrent quand la numération est bonne, mais ils ne revoient pas systématiquement un médecin pour adapter les doses. Si nous adaptons les doses plus rapidement en fonction des tolérances antérieures, nous aurions peut-être moins de soucis, si tant est que nous en avons.

Revoir ces malades tous les mois, ce n'est pas possible. Il y a des équipes qui mettent en place des consultations d'infirmières. Ce n'est pas le patient qui décide s'il démarre à la même dose alors qu'il a eu de la toxicité. C'est peut-être cet élément.

Pour moi, les nouvelles données concernant le rapport bénéfice/risque du palbociclib confirment celles de 2017, sans véritable miracle nouveau. Puisque la différence de survie sans progression était très importante, nous aurions pu nous attendre à une différence significative de survie. Elle ne l'est pas.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci.

M^{me} le D^r DEGOS. - Laurent, tu soulignes que les difficultés par rapport à la tolérance sont sur la prise en charge. Si les médecins avaient des consultations avancées d'infirmières pour surveiller les malades tous les mois, nous aurions probablement les mêmes résultats que dans les études cliniques.

M. le D^r MIGNOT. - Oui, ce traitement nécessite beaucoup d'adaptations de dose. Nous avons trois dosages, en fonction de la tolérance.

M^{me} le D^r DEGOS. - Dans l'avis, tu souhaites que l'on fasse figurer une surveillance sous la responsabilité du médecin, pour ne pas dire médical.

M. Le D^r MIGNOT.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est dans l'air du temps, en plus.

M. Le D^r MIGNOT.- Nous avons quand même 300 polynucléaires avec le palbociclib. Il n'y a pas de syndrome fébrile souvent. Quand une chimiothérapie donne 300 polynucléaires, on ne redémarre pas sans avis médical qui va juger l'adaptation de dose alors que là, oui.

M. LE PRÉSIDENT.- L'important, c'est quand en plus de la surveillance classique, cela permet d'adapter la dose en fonction de la dose prescrite précédemment.

M. Le D^r MIGNOT.- Dans le dossier, nous n'avons pas tous ces éléments. Mais il y a énormément d'adaptation de doses. Elles sont peut-être faites avec retard, quand nous revoyons le docteur au bout de trois ou quatre mois alors qu'il y avait 300 polynucléaires.

M. le D^r KOUZAN.- Dans le cancer du sein, est-ce que le différentiel entre SSP et survie globale est médicalement pertinent ? Il y a des cancers de cinétique plus rapide. Pour le poumon, si on n'a que la SSP, sans survie globale, il n'y a pas d'intérêt. Là, il y en a ?

M. Le D^r MIGNOT.- Oui. Nous savons que nous ne pouvons pas guérir les gens, mais décaler de six mois le traitement suivant est déjà très significatif. Cela se passait avec ce médicament. Nous voyons le retard au début de la chimiothérapie, qui est l'alternative après échec d'hormonothérapie. Décaler de six mois ou un an, c'est un bénéfice.

La survie sans progression est quand même. À la fin, je ne dis pas, mais là, il y a des choses derrière : il y a les inhibiteurs de mTOR, toutes les lignes de chimiothérapie. C'est peut-être pourquoi la survie a du mal à se décaler. Les patientes sont rattrapées par plusieurs traitements efficaces. S'il y a après les inhibiteurs de mTOR et deux lignes de chimiothérapie active, cela nivelle peut-être la survie.

M. Le P^r THIERRY.- Laurent, vous avez dit qu'il y a plus de neutropénie dans l'ATU de cohorte. Cela veut dire que les patients qui sont dans l'ATU de cohorte sont suivis dans un registre. On sait ce qui se passe en vie réelle.

Pour revenir sur la contribution des patients, les gens sont toujours en attente de lignes supplémentaires, on peut le comprendre, mais il y a beaucoup de remontées d'effets secondaires, quand on lit entre les lignes.

Je reviens sur l'intervention de l'ANSM. N'y a-t-il pas des signes de précautions envisagées ? Je ne veux pas revenir sur la relation entre PFS et OS. Une large littérature montre que nous sommes déçus. Pour les patients c'est plutôt l'OS et la qualité de vie qui comptent. La PFS n'a pas beaucoup de sens pour un patient dans la plupart des cas.

M. LE PRÉSIDENT.- Quand même ! Oui, les effets indésirables sont fréquents. C'est de l'ordre de 70 %, et cela mérite une surveillance avec au premier rang la neutropénie. Mais la toxicité dont nous parlions, c'est particulier.

M. Le D^r MIGNOT.- C'est bizarre, cela n'a rien à voir.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, et là, cela concernait le fulvestrant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, palbociclib. C'est très disparate.

M. Le D^r MIGNOT.- En deuxième ligne.

M. EMPEREUR-BISSONNET, pour l'ANSM.- Je précisais juste que le palbociclib était associé dans deux cas sur les trois au fulvestrant.

M. Le D^r MIGNOT.- Donc des maladies plus évoluées.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est très disparate.

M. EMPEREUR-BISSONNET, pour l'ANSM.- Une HTAP, une pseudo-cirrhose avec insuffisance hépatique, et une pneumopathie interstitielle.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela mériterait d'être regardé d'un peu plus près.

M. LE PRÉSIDENT.- Ils vont le faire.

M. Le P^r DUFOUR.- Je suis d'accord avec ce qu'a dit Laurent. Je pense que la PFS est importante dans ce domaine. Elle n'est pas marginale. Elle est autour d'un an. Pour une femme avec un cancer du sein, avec des ganglions qui ne poussent plus ou diminuent pendant un an, cela change la vie. On ne peut pas dire que cela n'a aucun intérêt pour un patient.

Après, sur la survie globale, Laurent l'a dit : au-delà de cette ligne thérapeutique, nous avons énormément de choses derrière et il faudrait savoir ce qui s'est passé.

J'ai une question sur les autres anti-CDK4/6, puisqu'il faudra se prononcer sur un alignement. Que penses-tu de l'abémaciclib et du ribociclib par rapport à cela ? C'est pareil ? C'est différent ?

M. Le D^r MIGNOT.- Il n'y a pas l'ombre d'une comparaison entre les deux. Je n'ai pas regardé s'il y a un bénéfice en survie.

M. Le P^r DUFOUR.- Aucun. En survie sans progression, c'est du même ordre sauf pour le ribociclib qui est un peu inférieur, mais il n'y a aucune comparaison. Y a-t-il des raisons de les dissocier ?

M. Le D^r MIGNOT.- La seule chose qui paraissait initialement intéressante sur les éléments biologiques est que l'abémaciclib n'est pas le même type de molécule que le palbociclib. Nous avons un espoir de rattraper des échappements du palbociclib par l'abémaciclib. C'est la donnée qu'on espérait mais qui ne vient pas pour le moment. À mon avis, ce sont les mêmes.

M. Le P^r DUFOUR.- Il y a plus de décès liés au traitement par l'abémaciclib que palbociclib, mais je n'avais pas la note d'hier soir, mais qui ne change pas grand-chose. Il me semblait qu'il y avait plus de toxicité. Ce ne sont pas des comparaisons. C'est difficile.

Sur la PFS, j'insiste : c'est important dans une pathologie comme celle-là.

M. Le D^r MIGNOT.- Surtout de ce niveau.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous délibérons et nous te retrouvons tout de suite.

(L'expert quitte la séance.)

M. Le P^r THIERRY.- Je précise la remise des effets secondaires face à la PFS qu'il faut intégrer dans la qualité de vie. Si c'est robuste, cela va. Si la qualité de vie est mal remontée et que les effets secondaires sont importants, la notion de PFS sans amélioration de la survie globale doit être reconsidérée.

M. LE PRÉSIDENT.- La qualité de vie est un critère qui manque un peu.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je ne comprends pas ce que disent les oncologues : la PFS est importante parce qu'après il y a d'autres produits dont on peut se servir. C'est ce que j'entrevois. On nous dit que la PFS est importante puisqu'elle permet de mettre en route d'autres médicaments. Mais les patientes meurent autant dans les deux bras. Je ne vois pas. On ne leur a pas donné les autres médicaments de deuxième ligne ? Je comprends la notion de PFS importante puisque cela permet de recourir aux autres produits.

M. Le P^r DUFOUR.- Je n'ai pas dit cela.

M. le D^r ROSENHEIM.- Non, c'est ce qu'a dit l'expert.

M. Le P^r DUFOUR.- Il faudra lui demander quand il reviendra. J'ai dit que sur la PFS, pour une patiente qui a des symptômes (par exemple dans le cancer du sein, il y a des nodules sur les cicatrices qui inquiètent les patientes, il y a des ganglions perceptibles, il y a des choses visibles, des marqueurs), le fait de pouvoir retarder cette évolution (qui dans ce cas particulier n'est pas à la marge : autour d'un an) est important. Quand cela change d'un mois ou deux dans une autre étude, cela ne change pas grand-chose.

Après, cela n'a rien à voir. Nous avons d'autres traitements. C'est expliquer pourquoi il n'y a pas de différence de survie globale. Nous n'avons pas d'explication, nous ne savons pas ce qu'ont eu les patients après. Dans le sein, contrairement à d'autres pathologies, nous avons une multitude de molécules potentielles. Plus nous retardons la chimiothérapie, mieux c'est également, car la chimiothérapie a une toxicité plus importante.

Pourquoi la neutropénie a moins de conséquences qu'avec la chimiothérapie ? Avec la chimiothérapie, au-delà de cinq à six jours de neutropénie, tous les patients ont de la fièvre, ce qui n'est pas le cas là. Je ne sais pas pourquoi. Je traite pas mal de patients avec IBRANCE. Ils ont des neutropénies. Je les contrôle plus fréquemment que ce qu'il faudrait. Le premier mois, ils ont une numération toutes les semaines, et je les revois tous les mois. Quand il y a un problème, elles me téléphonent. J'ai peut-être un suivi plus rapproché ce qui fait que j'ai peut-être moins de problèmes.

Il a été évoqué qu'il faudrait une surveillance plus rapprochée. C'est un élément important à

mentionner dans l'avis. C'est un élément de sécurisation.

Il y a des tableaux de réduction de doses présents dans les RCP, en fonction du chiffre de neutrophiles, des toxicités hépatiques, etc. Il faut que le médecin ou une infirmière spécialisée les voie, voire le pharmacien, mais que quelqu'un qui a l'habitude, en fonction de l'évolution, puisse descendre. J'ai une patiente avec une énorme masse hépatique. Après un mois de traitement, cela a diminué de moitié. Elle n'a plus de douleur. Cela change les choses. Je ne l'aurais pas eu avec cette vitesse. Il y a des indications d'hormonothérapie seule ou de bithérapie, c'est au cas par cas, et l'expérience permet de différencier.

M^{me} SIMONIN.- Il me semble que la diminution des masses hépatiques doit effectivement être un biais qui rassure les patientes, mais il me semble qu'il faut sécuriser le parcours par une obligation de suivi par un staff médical, sans laisser les patientes seules, comme la prise est orale, il est dangereux de les laisser dans la nature avec ces risques.

M^{me} le D^r GARNIER.- Une remarque. C'est vrai que le médicament est délivré, y compris les associations, en ville. Il y a certains médicaments où on ne délivre qu'après avoir vérifié le bilan biologique. Cela peut être aussi une surveillance imposée.

Sur la prescription initiale hospitalière, la durée n'est pas précisée. Y a-t-il une durée de validité de la prescription initiale hospitalière ?

[REDACTED], pour la HAS.- À vérifier, mais il me semble que la prescription est hospitalière. Ce n'est pas seulement la prescription initiale. Il ne semble pas que le renouvellement soit ouvert à la prescription en ville.

M. LE PRÉSIDENT.- Cet argument tombe. Ils ne peuvent pas se procurer de médicament en ville. Il n'est pas prescrit en ville mais disponible en ville. La durée possible de traitement d'après les médicaments qu'ils peuvent se procurer en ville est de combien ?

M. Le P^r DUFOUR.- C'est prescription de 21 jours. Puis il y a un arrêt. Pour reprendre, il faut avoir une numération. C'est prévu comme cela. C'est comme cela que je procède. Je leur fais faire des numérations tous les 15 jours et je dis : « Avant de redémarrer, vous m'appellez avec le résultat, je dis si vous pouvez reprendre. »

M. LE PRÉSIDENT.- Nous l'indiquerons.

Nous avons plusieurs schémas thérapeutiques à évaluer, avec des associations différentes. Globalement, quel que soit le cas de figure, nous ajouterons cette notion de surveillance importante, d'une façon générale et parce qu'elle permet de guider même les posologies en fonction de la tolérance initiale du traitement. Nous verrons à la fin et nous l'indiquerons en clair.

Ensuite, nous devons évaluer (indiqué sur la diapositive) le traitement en association au létrozole, en miroir aux autres inhibiteurs de l'aromatase et ensuite avec fulvestrant.

En association au létrozole, il y a actuellement un SMR important et un ASMR IV versus létrozole. L'expert et Patrick ont souligné que le fait que la survie sans progression est un

critère important, même si nous n'avons pas la survie globale. En bureau, nous avons évoqué la possibilité de rester sur le SMR important et l'ASMR IV en revoyant le dossier dès que nous avons les données de survie globale. Pour l'instant, une possibilité serait de ne pas le dégrader mais d'attendre la survie globale et de réévaluer le dossier quand nous aurions une notion de la survie globale.

C'est ce que propose le bureau. Avez-vous des remarques dessus ?

(Réponse négative)

Êtes-vous d'accord pour un SMR important en association au létrozole ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 18 voix

Abstention : 2

Pour l'ASMR, il a le IV actuellement. Qui est d'accord pour ne pas le modifier ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 17 voix

Abstention : 3

Nous avons vu avec le létrozole. Nous ne voyons pas en miroir avec les autres inhibiteurs de l'aromatase. Il faut voter sur l'association à l'anastrozole ou à l'exémestane, sachant que nous n'avons pas de données nouvelles.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS. Les comparateurs ont insuffisant, et vous n'avez pas de données.

M. LE PRÉSIDENT. C'est cela. Tu as raison de le préciser. C'est pourquoi je parle d'image en miroir. Contrairement à l'association létrozole, nous n'avons pas de données. Dans la colonne de droite, c'est la revendication du laboratoire. Nous allons parler des revendications du laboratoire, mais nous n'y adhérons pas par manque de données.

M. le D^r ROUZAN. Je voudrais comprendre. Depuis, il y a des datas sur des comparateurs ? Rien n'a changé : ni pour cette molécule ni pour d'autres ?

M. LE PRÉSIDENT. Nous n'avons pas de données en association avec l'anastrozole.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS. Dans le document préparatoire, il est précisé le SMR des comparateurs. Dans ce type d'association, le SMR est insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT. Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR insuffisant : unanimité.

Il y a le cas de l'association au fulvestrant. Nous avons vu que le cas de figure était important tant en termes d'efficacité que de tolérance. Initialement, nous avons une augmentation de la survie sans progression, avec l'association au fulvestrant. Là, nous avons des résultats sur la survie globale : il n'y a pas de différence, malgré une tendance à une augmentation de la survie globale. Il y a une tolérance qui laisse à désirer en association au fulvestrant. Nous l'avons vu à l'instant. Le laboratoire demande un SMR important et ASMR IV.

M. Le P^r DUFOUR.- Je voudrais éclaircir l'histoire qu'il n'y a pas d'AMM en deuxième ligne. Cela a été dit tout à l'heure.

[REDACTED], pour la HAS.- Le fulvestrant n'a pas d'AMM en échec des inhibiteurs de l'aromatase en monothérapie. Là, du coup, IBRANCE a l'AMM en association au fulvestrant. Ce n'est pas libellé « en échec des inhibiteurs de l'aromatase », mais « chez les patientes ayant été prétraitées par hormonothérapie ».

M. LE PRÉSIDENT.- Et nous ne jugeons que l'association palbociclib-fulvestrant.

Ce qui me paraît important, c'est de dégrader l'ASMR mais le SMR demandé par le laboratoire est important. Qui est pour le maintien de l'important, tout de même, avec association au fulvestrant ? Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 12 voix

SMR modéré : 3 voix

SMR faible : 1 voix

Abstention : 4

Pour l'ASMR, la demande du laboratoire est un IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 4 voix

ASMR V : 12 voix

Abstention : 4

M. le D^r ROSENHEIM.- Pourrais-je être identifié pour mon vote faible avec la justification : en raison de l'absence d'effet sur la survie globale ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous sommes d'accord : vous avez voté une ASMR V versus fulvestrant.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

Dans la stratégie thérapeutique, il faut bien parler de la surveillance du traitement, notamment avec les neutropénies et les notions que nous avons évoquées en termes de tolérance et du fait de guider l'adaptation de la posologie sur les résultats de la numération.

██████████, pour la HAS.- Nous ferons des renvois au RCP qui précise au paragraphe posologie toutes les adaptations nécessaires en fonction de la numération.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

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