



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 février 2021

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. VERZENIOS – Réévaluation ASMR

Mme GRANDE, pour la HAS.- On annonce les liens et les liens de Mme Basse, Élisabeth, si ça ne t'ennuie pas. Je vais le faire. Sur VERZENIOS, il n'y a pas de déport. Mme Basse n'est pas en situation de conflit d'intérêts.

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Désolée, je n'avais pas mon micro. J'étais en train de me dire qu'il fallait peut-être rappeler M. Luton. Est-ce qu'il est revenu ?

Mme GRANDE, pour la HAS.- On fait rentrer Clémence et on rattrape M. Luton en parallèle.

Mme BASSE.- Bonjour.

M. le Président.- Bonjour, Clémence. Merci de nous rejoindre. On va évaluer VERZENIOS avec dans un premier temps la présentation par le Chef de Projet, puis Clémence Basse et Julien Peron.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous réévaluez VERZENIOS. C'est l'abémaciclib, un inhibiteur de CDK4/6 dans son indication en association au fulvestrant et à la demande de la commission, dans le périmètre de l'AMM qui avait été retenu au remboursement lors du précédent avis, à savoir chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH⁺/HER2- sans atteinte viscérale symptomatique menaçant le pronostic vital à court terme, en première ligne métastatique chez les femmes en rechute précoce d'une hormonothérapie adjuvante ou en deuxième ligne métastatique, après une première ligne d'hormonothérapie.

Dans ce périmètre de l'indication de l'AMM que vous aviez retenu pour le remboursement dans votre avis du 12 décembre 2018, vous aviez octroyé un SMR important sans reconnaissance d'ISP et une ASMR V, donc l'absence d'ASMR dans la stratégie thérapeutique prenant en compte à la fois la démonstration d'une supériorité de l'ajout de VERZENIOS sous fulvestrant par rapport au fulvestrant seul sur la survie sans progression qui était évaluée par l'investigateur et avec un gain absolu de 7,1 mois, mais aussi de l'absence de démonstration d'un gain de survie globale par rapport au fulvestrant seul et l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie des patients, ainsi qu'un surcroît de toxicité, notamment des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 noté chez 62 % des patients du groupe expérimental *versus* 24 % avec le fulvestrant seul, avec notamment une toxicité gastro-intestinale ayant conduit à des adaptations posologiques, voire à des interruptions de traitement (beaucoup des diarrhées), ainsi que des cas d'événements thromboemboliques veineux graves qui avaient été observés.

Vous aviez souhaité réévaluer VERZENIOS sur la base des résultats de survie globale, dès lors qu'ils seraient disponibles. Les nouvelles données que vous avez ici pour cette réévaluation sont les résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude MONARCH-2. C'est l'étude qui concerne l'association au fulvestrant et vous avez également les données actualisées de tolérance.

Le laboratoire revendique un SMR important sans ISP et une ASMR de niveau IV dans la

stratégie thérapeutique. Notre référence est Julien Peron et Clémence Basse est ici présente. Je lui laisse la parole.

Mme BASSE.- Bonjour à tous. Merci de m'avoir demandé d'être expert externe sur ce dossier. Le Chef de projet a déjà bien tout présenté. La molécule en question est donc l'abémaciclib, le VERZENIOS qui est un inhibiteur de cycle cellulaire, un inhibiteur de CDK4/6 qui permet, associé à une hormonothérapie, de mieux contrôler la tumeur. Comme vous l'avez très bien dit juste avant, aujourd'hui, l'AMM de l'abémaciclib est chez les femmes avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique appelées hormonorésistantes, c'est-à-dire que soit elles ont rechuté sous hormonothérapie pour un stade localement avancé, soit elles ont rechuté dans l'année, après la fin de l'hormonothérapie. On leur propose l'abémaciclib en association au fulvestrant comme stratégie thérapeutique. C'est le contexte actuel.

Les inhibiteurs de CDK4/6 sont des molécules faciles de posologie. Ce sont des comprimés quotidiens. C'est facile à prendre. Les résultats présentés ici par le laboratoire Lilly montrent en effet des données de survie globale qui n'avaient pas été présentées jusqu'alors.

MONARCH-2 est un essai de phase 3 qui est randomisé. 669 patientes ont été incluses, soit dans le bras abémaciclib, donc VERZENIOS plus fulvestrant, soit dans le bras fulvestrant seul. Toutes ces patientes étaient ménopausées et hormonorésistantes, donc elles progressaient sous hormonothérapie ou dans l'année après la fin de l'hormonothérapie. Les premières données de survie sans progression sont toujours significatives avec ces nouvelles données et avec un suivi additionnel pour les résultats. Le gain de survie sans progression passe de 9,3 mois dans le bras fulvestrant *versus* 16,4 mois dans le bras abémaciclib plus fulvestrant, donc plus 7 mois pour la médiane de survie sans progression. Alors que la survie globale n'avait pas réussi à montrer une différence significative lors de la dernière commission de la transparence en décembre 2018, là on a une médiane de survie globale qui est intéressante, avec dans le bras fulvestrant seul 37 mois de médiane de survie globale et dans le bras expérimental abémaciclib plus fulvestrant, 46,7 mois. C'est donc 46,7 *versus* 37, donc quasiment plus de 10 mois de médiane de survie globale. C'est donc un résultat significatif avec un Hazard Ratio à 0,75. Les résultats de survie globale sont indéniablement rassurants et encourageants.

Je vous ai mis dans mon petit document les courbes de survie globale, si vous voulez les voir. Il est intéressant de voir que dans les deux premières années – et ça se voit aussi avec les deux autres molécules concurrentes que sont le ribociclib et le palbociclib – les courbes de survie se superposent et c'est à partir de deux ans à peu près qu'on voit une différence entre les courbes. Le bras inhibiteur de cycle, donc l'abémaciclib plus le fulvestrant, fait mieux que le bras fulvestrant seul.

Maintenant, qu'en est-il de la tolérance chez ces patientes ? Globalement, la tolérance est la même par rapport aux données qui avaient été présentées en décembre 2018. Cependant, qu'est-ce qui est important à noter ? Comme l'a dit le Chef de Projet, à peu près deux tiers d'effets indésirables de grade 3 ou plus *versus* moins d'un tiers dans le bras fulvestrant seul. Il est à noter tout de même que les diarrhées sont le principal effet indésirable. Avec les données actualisées de tolérance, 87 % de patientes ont eu de la diarrhée dans le bras VERZENIOS plus fulvestrant *versus* 27 % dans le bras fulvestrant seul. La diarrhée est donc un effet indésirable très fréquent chez les patientes qui vont prendre cette molécule.

Maintenant, je vais surtout m'appuyer sur les effets indésirables supérieurs ou égaux à 3, les plus importants. La diarrhée était dans ces cas-là de 14,5 % dans le bras expérimental VERZENIOS plus fulvestrant *versus* quasiment rien dans le bras fulvestrant seul. Ce sont donc des diarrhées dans 14 % de grade supérieur ou égal à 2, de la neutropénie dans 30 % des cas. C'est surtout ça, qu'on peut noter comme effets indésirables.

Qu'en est-il des molécules concurrentes pour ces effets indésirables ? J'ai regardé les données de PALOMA-3 pour l'ibrance, donc le palbociclib et les données de MONALEESA-3 pour le KISQALI (ribociclib). Dans les trois molécules, les profils de tolérance sont globalement comparables. Malgré tout, la diarrhée est peut-être un élément à noter avec l'abémaciclib. Au grade 3 ou supérieur, on a 14,5 % qu'on ne retrouve pas dans les deux autres molécules, mais les trois molécules ont une toxicité hématologique, avec une neutropénie qui est dans quasiment 70 % des cas de grade 3 ou supérieur avec le palbociclib, dans 44 % des cas de grade 3 ou supérieur avec le ribociclib. Avec l'abémaciclib, on est à 29 %, donc une tendance à être un peu moins toxique sur le plan hémato. Dans les autres toxicités, il y a un peu d'anémie. Les caractéristiques sont vraiment que le palbociclib a une plus forte toxicité hématologique avec la neutropénie, que le ribociclib a une plus forte toxicité au niveau de cytolyse hépatique et attention à l'allongement du QT. Sur la molécule dont on discute aujourd'hui, c'est vraiment attention aux diarrhées, avec 14,5 % d'événements indésirables de grade 3 ou 4, il faut le savoir.

Pour conclure, un peu comme ce que je l'avais dit la dernière fois, un malgré tout, les inhibiteurs de cycle cellulaire, les inhibiteurs de CDK4/6 sont des molécules qui ont été une vraie avancée dans la prise en charge de ces patientes RH⁺/HER2-, parce que ce sont des molécules faciles, des comprimés, des consultations du coup plus rapides sans besoin de se faire hospitaliser en hôpital de jour pour recevoir un traitement par perfusion. On voit que chaque molécule a des toxicités comparables, avec quelques petites subtilités en fonction des molécules, mais ce sont des molécules en comprimés, qu'on peut facilement suspendre en cas de toxicité et reprendre à une dose inférieure ou bien dans la pratique, on switche. Si la tolérance n'est pas tolérable, on switche pour une autre molécule de la même classe. Je voudrais quand même rappeler que ce sont des traitements faciles qui apportent une qualité de vie pour les patientes, parce que ce sont des comprimés. Les toxicités, on les gère assez facilement en arrêtant le traitement, en switchant ou en baissant la dose et malgré tout, il y a aujourd'hui des données de survie globale indéniable.

M. le Président. - Merci. Julien.

M. le Dr PERON. - Bonjour et merci. Je ne vais pas reprendre l'ensemble des éléments qui ont été clairement exposés par le Dr Basse et je n'ai pas de point de désaccord avec ce qu'elle a dit. Juste un petit commentaire, c'est que ce dossier, comme celui ribociclib que nous avons évalué récemment, démontre qu'il est possible, quand on a une molécule vraiment efficace, d'avoir un bénéfice en survie globale dans le cancer du sein et RH⁺ métastatique, ce qui était quelque chose de considéré comme quasiment non faisable du fait de la multiplicité des lignes de traitement ultérieur.

Les éléments de différenciation entre ce dossier et celui du ribociclib, c'est la population de l'étude qui est plus restreinte ici, associée fulvestrant et c'est une population plus homogène de patientes, puisqu'ici étaient inclus uniquement les patients en échec d'une

hormonothérapie, soit en deuxième ligne parce que leur hormonothérapie antérieure était déjà au stade métastatique, soit en première ligne métastatique, parce qu'échec de l'hormonothérapie. C'est une rechute précoce après hormonothérapie adjuvante.

C'est donc un bénéfice est assez clair en survie globale. Si on s'intéresse à la médiane, c'est tout à fait remarquable, parce que c'est un an en plus. Le Hazard Ratio est à 0,76. En tout cas, c'est statistiquement significatif. Les données de survie sans progression sont celles qu'on avait déjà, il n'est donc pas nécessaire qu'on les revoie en détail, mais il y a un bénéfice tout à fait remarquable sur la survie sans progression.

Pour revenir sur les différenciations par rapport au dossier ribociclib, c'est un profil de tolérance différent de celui du ribociclib. On retrouve la toxicité hématologique qui semble un peu moins importante. Il y a surtout ces diarrhées qui sont un effet secondaire qui peut effrayer, d'autant plus qu'il s'agit d'une population de patientes qui peut être âgée. Néanmoins, la confrontation à la pratique clinique des données rapportées dans les publications montre qu'au final ces diarrhées sont le plus souvent gérables avec des adaptations de dose et une prise en charge en soins de support adéquate. Néanmoins, une minorité de patientes doit arrêter le traitement pour cette problématique.

En conclusion, en termes d'ampleur d'effets, ce dossier est proche de... Dans mon rapport, j'avais mis un récapitulatif des données des trois essais princeps pour palbociclib, abémaciclib et ribociclib. Les populations sont différentes, mais au final, les résultats en termes d'ampleur d'effets sont relativement comparables, ce qui est assez rassurant, quand on a une bonne place de traitement. Il me semble donc légitime de superposer notre évaluation avec celle faite tout récemment sur ribociclib. Une spécificité à discuter peut-être est la façon dont on libelle l'ASMR, soit dans la stratégie, comme c'était le cas jusqu'ici, soit on reprend la façon de procéder qu'on a adoptée pour le ribociclib, où on se positionne par rapport au fulvestrant.

M. le Président.- OK, très bien. La logique serait de faire pareil pour les deux ans, y compris pour l'évaluation de l'ASMR. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Le dossier précédent a épuisé toutes les énergies des membres de la commission. Peut-être que le Chef de Projet a des commentaires à faire sur ce qu'ont dit les experts.

Le Chef de Projet pour la HAS.- Non, je n'ai pas de commentaire. C'est vrai que c'est un dossier assez simple, sans trop de problématiques.

M. le Président.- Une fois n'est pas coutume. Dans ce cas, tout est très clair dans le dossier, dit François Gueyffier, méthodologiste. Merci beaucoup. Merci, Clémence. Il n'y aura pas eu beaucoup de discussions à ce sujet-là, mais ça veut dire aussi que les expertises étaient bien citées. Merci beaucoup, nous allons voter. Au revoir.

Je propose qu'on fasse un alignement sur KISQALI, c'est-à-dire SMR important, ASMR V par rapport au fulvestrant et pas d'ISP.

Mme KONE, pour la HAS.- On écrirait que comme KISQALI, en association aux fulvestrant, VERZENIOS apporte une ASMR V par rapport au fulvestrant seul dans la prise en charge.

M. le Président.- Il y a deux façons de voter. Soit on vote l'alignement, ce qui ne me paraît pas mal, soit on vote ISP, SMR et ASMR. Moi, je suis d'avis de voter alignement ou pas, compte tenu de l'absence de question et du commentaire de François, que je partage.

M. le Dr BLONDON.- J'ai une petite question. On nous dit que VERZENIOS est un traitement qui apporte environ un an de médiane de survie supplémentaire aux patientes. C'est vrai que vu la quantité d'effets et la pertinence de l'effet, je crois que la question d'une ASMR III se pose.

M. le Dr PERON.- Personnellement, je suis vraiment d'accord avec ce commentaire, mais comme pour ribociclib, c'était le même niveau d'efficacité, je ne suis pas à l'aise pour les différencier. C'est ma position, mais dans l'absolu, je suis d'accord, parce que ce sont vraiment des molécules qui marchent. C'est une avancée importante.

Mme KONE, pour la HAS.- Ce qui a fait que pour KISQALI, vous êtes restés à IV, c'est qu'en plus de la démonstration de la supériorité, il y avait le surcroît de toxicité, des effets indésirables de grade supérieur à 3 et le fait qu'il n'y avait pas de donnée robuste de qualité de vie. C'est la même chose, dans ce dossier. Le laboratoire demande un IV.

M. le Dr PERON.- Le laboratoire est réaliste.

M. le Président.- Je crois qu'il faut respecter un alignement à IV. Ça me paraît plus adapté.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il faut noter que vous n'aviez pas le gain absolu pour KISQALI. Vous aviez juste le Hazard Ratio et le petit P. La médiane n'était pas atteinte dans le groupe expérimental.

M. le Dr PERON.- Oui, parce que le survi médian était de 40 mois au lieu de 48 mois.

M. le Président. On ne pouvait donc pas l'avoir, techniquement.

M. le Dr PERON.- Il n'empêche qu'on ne peut être que convaincu que les deux fonctionnent aussi.

M. le Président.- On vote donc l'alignement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Alignement avec KISQALI : 21 voix.

(La commission se prononce à l'unanimité en faveur d'un alignement avec KISQALI.)

Mme KONE, pour la HAS.- On vous propose une adoption sur table, si vous en êtes d'accord.

M. le Président.- Oui. Le Bureau propose qu'on s'en tienne là pour ce matin et qu'on fasse TECENTRIQ en début d'après-midi, en sachant que l'un des dossiers devrait être beaucoup plus rapide que le temps prévu. Vous êtes tous d'accord ? Bon appétit et rendez-vous à 14 heures.