



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 juillet 2022

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 – Examen – Extension d’indication / VERZENIOS - Examen — Post-AMM — Première demande**

**Pierre Cochat, Président.-** Pour VERZENIOS, il n’y a pas d’expert externe.

**Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.-** Il n’y a pas de déport sur ce dossier.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Aujourd’hui vous allez examiner deux dossiers de VERZENIOS. Nous allons d’abord faire le droit commun puis l’accès précoce post-AMM.

Pour le droit commun, il s’agit d’une extension d’indication de VERZENIOS, qui est l’abémaciclib, un anti-CDK4/6 qui se prend deux fois par jour avec une durée de traitement de deux ans, et qui est indiqué en association avec une hormonothérapie chez les patients adultes en traitement adjuvant du cancer du sein précoce RH+/HER2-, avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute. Il est à noter que ce traitement a déjà été évalué par la CT et est disponible dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV et un intérêt de santé publique. Nous nous situons dans le traitement à récepteur hormonal positif et HER2 négatif, ce qui représente les trois quarts des patients atteints de cancer du sein précoce.

Je laisserai Julien préciser la stratégie thérapeutique, mais il faut savoir qu’il y a plus ou moins des traitements systémiques néoadjuvants, ensuite une chirurgie plus ou moins conservatrice, et on peut également faire des chimiothérapies et radiothérapies adjuvantes. Il y a également l’hormonothérapie dans la même place dans la stratégie thérapeutique que l’abémaciclib. En hormonothérapie, il y a quatre traitements actuellement disponibles en France. La stratégie dépend du statut ménopausé ou non de la patiente et du sexe.

Ce dossier repose sur une étude clinique de phase 3 de supériorité qui a été randomisée en ouvert et qui compare l’abémaciclib en association avec l’hormonothérapie versus un bras hormonothérapie seule, chez des patients qui étaient atteints d’un cancer du sein précoce avec une atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute.

En tout, cette étude a randomisé plus de 5 600 patients et il y avait deux cohortes qui ont été définies en fonction de critères anatomohistologiques. Il faut savoir qu’il n’y a que la cohorte 1, qui regroupait 90 % des patients, qui a été considérée dans l’AMM. La cohorte 2 était considérée hors AMM.

Le critère de jugement principal de cette étude était la proportion de survie sans récurrence. Il a été évalué après 15,4 mois de suivi médian dans la population en intention de traiter dans les deux cohortes. Il y a eu 95,2 % de patients avec une survie sans récurrence dans le groupe expérimental versus 93,4 % dans le groupe hormonothérapie seule, ce qui fait une différence de 1,8 et un hazard ratio statistiquement significatif.

Dans les critères de jugement secondaires hiérarchisés, il y avait également la proportion de survie sans récurrence qui était évaluée en fonction du critère moléculaire Ki-67, que ce soit dans

la population en intention de traiter ou dans la cohorte C1. De même, les deux critères étaient statistiquement significatifs.

Enfin, la survie globale a également été évaluée, mais c'était uniquement une analyse intermédiaire. Elle a été faite avec un suivi médian de 27,1 mois et les médianes n'étaient pas atteintes, donc c'était non significatif. Pour ce qui était de la qualité de vie, c'était purement exploratoire et en plus, avec l'étude en ouvert, il est un peu compliqué de l'interpréter.

Enfin, concernant la tolérance, il y a eu des événements indésirables de grade 3 qui ont été plus fréquents dans le groupe abémaciclib + hormonothérapie, avec près de 50 % des patients qui ont eu un effet indésirable de grade 3, par rapport au groupe hormonothérapie seule, qui représentait 16 %. Ces effets indésirables de grade 3 étaient majoritairement représentés par des neutropénies, des leucopénies et des diarrhées.

Ensuite, pour les effets indésirables graves, nous avons retrouvé beaucoup d'infections et infestations, de troubles thromboemboliques et des troubles gastro-intestinaux.

Pour ce dossier, nous avons sollicité Julien Peron. J'ai également sollicité Madame Chevret pour une question méthodologique assez précise. Nous avons également une contribution d'association de patients. Je laisse la parole à Julien Peron.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Merci beaucoup. Nous évaluons donc l'abémaciclib, le VERZENIOS. Le contexte de la maladie a déjà été globalement exposé mais il s'agit d'une maladie très fréquente, qui représente 30 % des cancers de la femme. Les cancers du sein sont essentiellement diagnostiqués au stade localisé, ce qui est la situation qui nous intéresse ici. Environ les trois quarts sont de phénotypes récepteurs hormonaux positifs et HER2 négatifs, ce qui est donc la situation qui nous intéresse ici.

La philosophie globale du traitement est évidemment de réaliser le traitement chirurgical et d'y associer divers traitements médicaux ou radiothérapies, que l'on appelle traitements néoadjuvants ou adjuvants si c'est réalisé avant ou après la chirurgie, et le but de ces traitements est de détruire une maladie microscopique résiduelle qui persisterait en dehors de la zone opérée. La très grande majorité de ces patients RH+ et HER2- reçoivent une hormonothérapie adjuvante pour une durée de 5 à 10 ans selon certaines caractéristiques liées au risque de récurrence et à l'âge des patientes. La chimiothérapie est réservée aux situations à haut risque de récurrence, avec différents algorithmes développés pour estimer le risque de récurrence de ces patientes.

En cas de récurrence métastatique ou de récurrence localement avancée non opérable, non curable, le traitement standard en première ligne est une hormonothérapie déjà associée à un inhibiteur de CDK4/6, que ce soit ribociclib, palbociclib, abémaciclib. Il y en a donc trois. Ces traitements inhibiteurs de CDK4/6 ont tous démontré un bénéfice en termes de survie sans progression, en première ou en deuxième ligne de la phase métastatique. Deux ont démontré un bénéfice en survie globale, le ribociclib et l'abémaciclib.

Il était donc assez logique de tenter de faire remonter ces traitements en situation adjuvante, donc à la phase localisée. Il faut savoir que les trois inhibiteurs de CDK4/6 ont fait cette tentative. Il y a deux gros essais qui ont été conduits et qui ont évalué la place du palbociclib,

les essais PALLAS et PENELOPE-B, et ces deux essais sont négatifs en termes de survie sans récurrence invasive. Je ne parle même pas de la survie globale.

La troisième étude est celle que nous évaluons là. Elle évalue l'abémaciclib. Les deux essais négatifs sont avec le palbociclib. Là, c'est l'abémaciclib qui est évalué dans l'essai MonarchE, qui a permis d'obtenir l'AMM. Pour rappel, comme cela a déjà été dit, l'abémaciclib est déjà disponible dans deux indications, en association au fulvestrant et en association aux inhibiteurs de l'aromatase, mais pour la phase métastatique. L'essai MonarchE est un essai randomisé, de grande taille, avec 5 600 patients, et qui a été réalisé en ouvert.

Les patients inclus étaient logiquement sélectionnés pour avoir un haut risque de récurrence. C'était principalement l'atteinte ganglionnaire en sachant que s'il n'y avait « que » un à trois ganglions axillaires envahis, il fallait en plus avoir un autre facteur de mauvais pronostic, un grade tumoral élevé, une taille tumorale importante ou, dans une des cohortes, c'est la cohorte « américaine », un Ki-67 élevé.

La dose d'abémaciclib était classique. Elle était administrée pour une durée de deux ans. C'est important de garder ce chiffre en tête parce que du coup, quand on va évaluer les résultats, il faut garder en tête que les patientes recevaient pendant deux ans l'abémaciclib, ce qui rentre en jeu dans la discussion.

La surveillance était réalisée conformément aux pratiques locales des investigateurs, c'est-à-dire qu'il n'y avait pas de programme de scanner préétabli, ce qui correspond à la pratique. Cela biaise évidemment l'évaluation de la date de la récurrence, mais cela correspond à ce qui est réalisé en pratique.

Les patientes incluses étaient assez jeunes et avaient vraiment des hauts risques de récurrence, avec près de 60 % des patientes qui avaient 4 ganglions envahis ou plus. Ce sont donc vraiment des hauts risques. Il y avait 40 % de patientes avec des cancers de grade 3.

Le critère de jugement principal est un critère composite qui est assez classique même s'il n'a pas démontré de valeur de substitution dans le cancer du sein RH+/HER2-. C'est néanmoins un critère très classiquement utilisé, qui est la survie sans maladie invasive. C'est le temps entre la randomisation et un événement dans une liste d'événements qui sont la rechute homolatérale, la rechute régionale, la rechute à distance, un cancer du sein de l'autre côté invasif, un deuxième cancer primitif même si ce n'est pas un cancer du sein, et le décès.

L'analyse finalement considérée comme finale de l'IDFS correspondait à une analyse prévue intermédiaire réalisée après un suivi médian très court, de 15,5 mois. Je vous rappelle que l'abémaciclib était donné pour 2 ans. Le suivi médian est donc inférieur à la durée d'administration de l'abémaciclib.

Lors de cette analyse finale, il y avait un bénéfice statistiquement significatif et c'est pour cela que cela a été considéré comme analyse finale pour le critère de jugement de survie sans récurrence invasive. Le hazard ratio était à 0,75. Si on regarde à 2 ans, en sachant encore une fois que la majorité des patients n'étaient pas suivis pour 2 ans, cela correspondait à une survie sans maladie invasive qui passait de 88,7 % à 92,2 %, donc 3,5 % de différence entre les deux groupes.

Il y a une analyse plus tardive qui a été faite, cette fois-ci avec un suivi médian de 27 mois. C'est une analyse exploratoire parce que l'analyse principale avait déjà été faite, mais c'est évidemment intéressant vu la durée très courte du suivi. On retrouve environ 3 % de bénéfice quand on regarde la survie sans récurrence invasive à 2 ans puisque cela passait de 90 % à 92,7 %.

Dans les analyses en sous-groupes, il n'y avait pas de différence très notable en dehors d'une impression de non-bénéfice dans le petit sous-groupe des tumeurs de grade 1 et le petit sous-groupe des patients avec un état général dégradé, mais cela me paraît trop exploratoire pour être réellement interprété.

Si on veut regarder le détail du type d'événements qui survenaient dans les deux groupes, on a l'impression que l'effet a l'air d'être tiré par la diminution du risque de rechute à distance, ce qui est plutôt encourageant pour l'intérêt du produit. Dans la stratégie d'analyse, il y a eu une séquence d'analyses hiérarchisées. Ce qui arrivait après, c'était la survie sans maladie invasive chez les patients avec un marqueur Ki-67 élevé, donc un marqueur de prolifération élevé, ce qui est l'un des marqueurs de risque de récurrence. Cette analyse était à nouveau significative avec peut-être un effet un peu plus marqué puisque le hazard ratio était alors estimé à 0,69.

Nous allons passer sur le deuxième, qui était à peu près pareil, qui correspond à la cohorte 1. C'est encore une analyse en sous-groupe défini par le Ki-67 et un autre facteur de risque de récurrence, pour à peu près les mêmes résultats.

L'autre critère hiérarchisé est la survie globale. Là, nous ne disposons pour l'instant que d'une analyse intermédiaire, mais il n'y a vraiment pas de tendance. C'est-à-dire que le hazard ratio est estimé à 1,09 et les courbes sont rigoureusement superposées, assez plates d'ailleurs. Il n'y a donc vraiment pas de tendance du tout pour un bénéfice en survie globale.

De façon cohérente avec ce que je vous ai dit sur le type d'événements dans les analyses exploratoires, il y a une amélioration de la survie sans rechute à distance, ce qui par contre est assez intéressant. Au niveau de la qualité de vie, c'est exploratoire puisque c'est un essai réalisé en ouvert, mais les analyses suggèrent un effet modéré mais défavorable de l'abémaciclib sur les symptômes, surtout la fatigue et les diarrhées, en sachant que cet effet délétère a l'air d'être réversible au cours du temps puisqu'il s'atténue au fur et à mesure que le suivi avance.

Pour ce qui est de la tolérance, il y a des données de tolérance qui ne sont pas anodines. Il y a 7 % des patients qui ont arrêté de façon définitive l'abémaciclib pour événement indésirable, essentiellement du fait de diarrhées et de fatigue. Ceci, plus les neutropénies, ce sont vraiment les trois grands types d'événements indésirables qui sont caractéristiques de l'utilisation de l'abémaciclib. Ce sont des événements indésirables que l'on connaissait déjà du fait de l'utilisation à la phase métastatique, mais qui prennent une autre importance dans l'utilisation à la phase localisée, où une grande partie des patientes vont être guéries par le traitement avant même l'utilisation de l'abémaciclib.

La proportion de patients avec au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4 relié au traitement passe de 3 % à 40 % et les événements indésirables graves liés au traitement passent de 1 % à 6 %. A priori, il n'y a pas eu de décès toxique. Les principaux événements

indésirables, comme je vous l'ai dit, sont la diarrhée, les neutropénies, la fatigue, les leucopénies, les douleurs abdominales, les nausées et l'anémie.

En conclusion, il y a un bénéfice qui me semble démontré en termes de survie sans récurrence invasive. Son ampleur d'effet, si l'on est enthousiaste, pourrait être considérée comme cliniquement pertinente si jamais on considérait que c'était des guérisons en plus. Du fait de l'analyse précoce et notamment puisque les patients étaient en grande partie encore sous traitement, ou en tout cas très proches de l'arrêt du traitement même au moment de l'analyse à plus long terme, il me semble vraiment très hasardeux d'imaginer que cette ampleur d'effet de 3 % à 5 % permette de conclure qu'il s'agit d'une proportion de guérisons en plus. Là, on est vraiment sûr la démonstration plutôt d'un décalage en temps du moment de la récurrence. On peut espérer que cela puisse entraîner des guérisons en plus, mais ceci n'est pas démontré.

Par ailleurs, il y a une charge toxique non négligeable, principalement dans la phase d'initiation du traitement mais pas uniquement. Le traitement est un traitement par voie orale, donc les patients restent ambulatoires, ce qui est bien, mais la surveillance notamment des prises de sang est nettement alourdie. Encore une fois, je rappelle que la survie sans récurrence invasive n'est pas un critère substitutif de la survie globale.

Tout cela mis bout à bout fait que s'il y a un SMR, il me paraît faible. Si nous donnons une ASMR, je ne vois pas comment elle peut être autre que de niveau V. Il n'y a évidemment pas d'ISP.

Il est à noter quelque chose qui participe à mon évaluation personnelle, à savoir la connaissance des deux effets négatifs du palbociclib. Certes, c'est une molécule différente, mais nous avons une assez forte reproductibilité des effets thérapeutiques à la phase métastatique. Là, en situation adjuvante, je trouve assez difficile d'expliquer la discordance entre l'essai avec l'abémaciclib et les deux essais avec le palbociclib, même si des hypothèses peuvent être avancées.

Je vous remercie.

**Pierre Cochat, Président.** - Merci, Julien. Il y a une contribution d'association. Avant cela, il y a Sylvie Chevret qui intervient.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.** - J'ai été sollicitée sur deux points particuliers. Le premier est le changement de taille de population qui a résulté de plusieurs amendements au protocole.

En fait, la taille de l'échantillon sur un critère de jugement censuré dépend du nombre d'événements dont on a besoin pour effectuer la démonstration sur les hypothèses, en termes de risque relatif, de HR ou peu importe. Il faut donc bien que vous compreniez que c'est le nombre d'événements que l'on calcule, ici des décès ou des progressions, qui impacte la puissance. Ce ne sont pas les malades. Les malades sont dépendants du rythme d'inclusion.

La première modification au protocole a été liée au fait que le rythme d'inclusion prévu a été modifié assez rapidement après le début de l'étude, ce qui fait que comme il était très faible sur la première année, pour observer 345 événements il fallait non pas 3 580 sujets, mais

4 580. Vous voyez quand même l'impact important. Quand c'est un taux d'événements assez faible et qu'il y a un suivi moins long, il faut plus de sujets.

Après, il y a eu un deuxième amendement qui est lié au changement de population, comme cela vient d'être décrit. Tout à coup, la population d'intérêt est devenue l'ensemble des deux cohortes, donc l'hypothèse a porté sur les cohortes 1 et 2 jointes alors qu'au départ, la cohorte 2 incluait 500 patients mais sans participer à l'estimation de l'effet de façon jointe à la première cohorte.

Par conséquent, je ne sais pas si vous me suivez, mais le nombre d'événements a changé. On est passé de 345 à 390 événements. En revanche, de façon un peu amusante — en tout cas cela m'a amusée —, l'effectif total n'a pas changé. On est resté sur 4 580 sujets.

En bref, sur la première question des modifications de taille d'échantillon, elles sont justifiées et de façon statistique elles sont correctes. Les calculs sont corrects, etc. La seule chose que je peux dire, c'est que le changement de population cible ne me semble pas exposé clairement dans le protocole, à moins de penser que l'on a regardé un peu les résultats.

La deuxième chose, c'est la multiplicité des analyses. Il y a deux types d'analyses multiples. La multiplicité concerne à la fois la répétition de l'analyse sur le critère principal au cours du temps, ce que j'appelle des analyses intermédiaires, et la multiplicité des analyses liée aux différentes populations, liée aux critères de jugements nombreux, même si nous allons voir qu'il y a des méthodes qui ont été prises en compte pour contrôler le risque de faux positif, puisque c'est le problème lié aux analyses multiples.

Le premier amendement a changé la population donc le nombre d'événements a changé et donc les dates des analyses intermédiaires ont changé. Il devait y en avoir deux au départ, qui étaient faites selon une méthode qui est un peu rigide et qui notamment ne permet pas de tenir compte de la quantité d'informations observée à chacune, qui est censée être la même.

Ce qui m'étonnait, c'est qu'ils ont ajouté en décembre 2018, donc relativement tardivement, une analyse de futilité après 130 événements, alors qu'elle n'existait pas. Après, ils ont modifié aussi la méthode de prise en compte de l'inflation potentielle du risque alpha en faisant une méthode d'allocation de risque en fonction des analyses, ce qui fait que sur la première analyse de futilité ils ont mis un alpha à 10 moins 8. Je pense que tout le monde comprendra que cela revient à dire qu'il n'y avait pratiquement aucune chance de s'arrêter parce qu'avoir un degré de signification inférieur à 10 moins 8, c'est quand même exceptionnel.

Après ils ont changé la méthode de prise en compte du risque alpha dans les deux analyses intermédiaires. C'est une méthode plus flexible qui tient compte de la quantité d'événements observée à chaque analyse, ce qui fait que c'est plus flexible, et statistiquement, il n'y a pas grand-chose à dire. Au total, il y a eu quatre analyses planifiées : une analyse de futilité, deux analyses intermédiaires et une analyse terminale.

Ces multiples changements ont été d'adapter les seuils de signification aux quantités d'informations observées, de façon propre. Ce qui m'a gênée, c'était surtout le fait qu'il y a eu de multiples changements d'adaptation sur un schéma qui au départ ne devait pas être

amendé autant que cela. C'est plutôt la justification de ces changements que je n'ai pas trouvée claire, plus que la façon dont ils ont été effectués.

Voilà, je n'ai rien d'autre à ajouter.

**Pierre Cochat, Président.**- Merci. Jean-Pierre ?

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- C'est une contribution de Patients en Réseau, une association que nous avons déjà vue à plusieurs reprises. Il s'agit d'une association non agréée mais qui veut être agréée en 2022, qui a 88 adhérents mais qui réunit 3 000 personnes actives sur le réseau cancer du sein et qui touche trois fois plus via les réseaux sociaux.

Ils commencent par rappeler l'indication de ce produit. Ils commencent par dire que l'introduction de l'hormonothérapie est parfois vécue très difficilement à cause des effets secondaires notamment et d'un traitement sur plusieurs années, et que l'introduction des thérapies ciblées CDK4/6 pourra répondre à un besoin de réduire le risque même si le fardeau de ce traitement adjuvant est important avec l'augmentation du risque des effets indésirables.

Évidemment, le fort sentiment d'anxiété de ces patients et l'incompréhension des proches sont rappelés. Ils se sont appuyés sur des témoignages, mais sur les neuf témoignages sur une période très courte de dix jours en juin, il n'y avait en fin de compte que deux patients dans l'indication dans le verbatim et dont le témoignage était exploitable. C'est curieusement présenté en pourcentage, donc c'est 50 % ou 100 %, mais en gros, ce sont deux personnes qui ont reçu l'abémaciclib. Il y en a une qui est sous traitement depuis moins de six mois et qui est bien dans l'indication que nous avons déjà vue.

Que faut-il en retenir ? Dans 100 % des cas, les deux personnes sont d'accord pour prendre un traitement innovant diminuant de façon significative le risque de récurrence. Elles sont prêtes à faire des efforts. Il y en a une qui n'est pas prête à faire face à des effets indésirables supplémentaires.

Les nouvelles thérapies ciblées anti-kinases orales associées aux hormonothérapies, dans la contribution, sont présentées comme une formidable avancée dans le cancer du sein hormonodépendant métastatique. Ils insistent aussi sur le besoin d'une meilleure connaissance de la tolérance en vie réelle.

Concernant la dose, je crois qu'il y a une patiente qui a vu diminuer la dose et l'autre qui a dû avoir une fenêtre thérapeutique à cause des effets secondaires. Elles notent quand même que l'administration par voie orale a la préférence des patients, notamment avec l'accès en pharmacie de ville qui simplifie l'accès au traitement au quotidien. En même temps, le suivi rapproché avec des examens de contrôle plus fréquents est important pour ces patientes afin de diminuer la crainte de récurrence.

L'association insiste aussi sur le suivi psychologique et les soins de support, qui sont quand même visiblement en défaut dans les prises en charge constatées. Voilà ce que l'on peut dire. Évidemment, c'est plutôt une attente de l'addition de ce médicament aux possibilités thérapeutiques, mais encore une fois, l'enquête souligne l'importance d'avoir accès aux soins

de support et même de considérer des approches complémentaires puisque le recours aux soins de support reste faible dans le panel de répondants.

**Pierre Cochat, Président.-** Très bien. Hugues Blondon ?

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Bonjour, Julien. Je voulais savoir si nous avons des données pour savoir si ce traitement adjuvant est susceptible d'entraîner ultérieurement des résistances à cette classe thérapeutique pour les 97 % de patients qui n'en bénéficient pas en traitement adjuvant et qui risquent d'évoluer ultérieurement.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Je n'ai pas de données, puisqu'en fait ce sont les données à long terme de cette étude avant tout qui permettront de répondre, mais il est assez logique d'imaginer qu'il y aura un effet, et notamment que pour les patients qui vont avoir des récidives sous inhibiteur de CDK4/6 ou rapidement après, il y aura un impact sur l'efficacité du traitement anti-CDK4/6 de la phase métastatique. C'est logique. Par contre, je n'ai pas de données.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Merci.

**Pierre Cochat, Président.-** Avez-vous d'autres questions ?

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.-** Julien, j'ai une question sur la différence entre les deux molécules, l'une qui ne montre pas d'efficacité et l'autre qui en montre une, avec abémaciclib. On voit que l'effet apparaît de manière très tardive. Il y en a un qu'on va donner pendant deux ans et l'autre qu'on va donner pendant un an. Est-ce que c'est là qu'est la différence ? Peut-être que l'imprégnation n'est pas suffisante pour montrer un effet, surtout quand il est aussi retardé.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Oui, c'était aussi pendant plusieurs années, et même pendant trois ans, pour le palbociclib. S'agissant des différences, qui ont été largement débattues dans les congrès, il y avait premièrement le fait qu'il y avait un taux d'arrêts précoces du traitement dans les essais palbociclib qui était plus important, ce qui est assez difficile à expliquer puisqu'il y a plutôt moins d'événements indésirables cliniques dans le sens où l'effet secondaire principal du palbociclib, ce sont surtout les neutropénies. Est-ce que c'est une histoire de motivation, etc. ? On ne sait pas exactement ce qui peut expliquer ces arrêts précoces plus fréquents dans les essais palbociclib, mais il y en a eu plus, dont acte.

Ce n'est à mon avis pas une histoire de sélection de population plus ou moins grave parce que, au contraire, dans les essais palbociclib, ils avaient fait bien attention à identifier, notamment dans l'essai PENELOPE-B, une population à très haut risque de récurrence. Cela ne me paraît pas être l'explication.

Ensuite, il y a une vraie différence pharmacologique entre les médicaments. C'est-à-dire qu'il y en a un qui inhibe plus le CDK6 que le CDK4, donc ce ne sont pas exactement les mêmes molécules.

Cette impression que l'efficacité est la même vient de la phase métastatique, où l'on a des hazard ratios de survie sans progression contre hormonothérapie seule qui sont étonnamment reproductibles d'une étude à l'autre et d'une drogue à l'autre, mais en réalité,

pharmacologiquement parlant, ce n'est pas vrai. Ce ne sont pas des molécules exactement identiques, donc c'est peut-être une vraie différence.

**Pierre Cochat, Président.-** Du coup, puisque tu es expert interne et que nous avons à nous prononcer sur l'accès précoce et sur le droit commun, que proposes-tu ?

**Étienne Lengliné, Vice-Président.-** En réalité, l'indication où je serais tenté de l'utiliser en tant que clinicien, ce sont vraiment les maladies quasiment métastatiques, c'est-à-dire les M3 avec des atteintes ganglionnaires à distance, les envahissements axillaires absolument massifs.

C'est vrai que dans l'indication telle qu'elle est, avec une majorité des patients qui entrent dans le périmètre de l'indication, je n'ai pas assez pour dire que le bénéfice/risque est favorable, personnellement. La conséquence de cela est que soit nous essayons de définir une population un peu artificiellement à très haut risque de récurrence, mais c'est compliqué à faire parce que le dossier n'est pas présenté ainsi et nous n'avons pas d'argument fort de sous-groupe ou des choses comme cela pour aller vers cela, soit nous disons que c'est un SMR faible en comptant sur la clairvoyance des prescripteurs, soit nous disons que c'est un SMR insuffisant, et l'accès précoce, à mon avis, n'est pas là.

**Pierre Cochat, Président.-** C'était notre avis aussi. Nous n'avions pas introduit cette notion de population cible. Je ne sais pas si nous pouvons le faire mais nous étions plutôt partants pour un SMR insuffisant sur les données que nous avons vues, effectivement. Pouvons-nous le limiter aux cas métastatiques ? Dans ce cas, comment les formuler ?

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Pouvons-nous avoir une analyse du sous-groupe des patients qui ont répondu pour au moins savoir si ce sont ces gens-là ? Cela me paraît compliqué à définir comme cela.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Cela me paraît compliqué aussi.

**Pierre Cochat, Président.-** Pour l'accès précoce, de toute façon, on ne peut pas limiter.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Nous avons les groupes des stades 3, par exemple, et nous voyons que le bénéfice en termes de hazard ratio est à peu près cohérent quel que soit le stade de la maladie, donc évidemment, à hazard ratio équivalent, la patiente qui a un très haut risque de récurrence a un bénéfice a priori plus important que celle qui a un risque faible de récurrence, en termes de valeur absolue. Nous avons les sous-groupes par stade, oui, mais le dossier n'est pas présenté ainsi. C'est-à-dire que ce n'est pas un sous-groupe avec contrôle du risque alpha.

**Nicolas Blondon, membre de la CT.-** Est-ce que cela a été stratifié sur les sous-groupes ?

**Julien Peron, membre de la CT.-** J'imagine que oui, mais je vais vérifier quelle était la définition. Non. C'était selon que la chimiothérapie avait été réalisée en néoadjuvante ou adjuvante, le statut ménopausique et la région d'inclusion. Non, il n'y a pas le stade.

**Pierre Cochat, Président.-** Le chef de projet voulait intervenir.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.-** Je voudrais juste vous dire également que comme la survie globale n'avait pas été atteinte, dans le cadre de l'AMM ils ont demandé les données à 5 ans qui devraient arriver en 2025, donc il y aura des données avec une plus longue durée de suivi.

**Pierre Cochat, Président.-** Compte tenu de ce que tu dis, Julien, mais je ne sais pas si c'est possible, nous pourrions peut-être discuter uniquement l'accès précoce, et pas le droit commun, mais un accès précoce pour une population que l'on définirait à haut risque, mais qui en fait n'est pas analysée spécifiquement.

**Julien Peron, membre de la CT.-** Ce serait les stades 3.

**Pierre Cochat, Président.-** Nous n'avons pas de données spécifiques sur les stades 3 qui nous permettent de le dire. C'est intuitif.

**Julien Peron, membre de la CT.-** C'est intuitif.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Si nous donnons un accès précoce mais que nous ne donnons pas le droit commun, cela arrête l'accès précoce.

**Alexandre Beauvils, pour la HAS.-** Je vais apporter une petite précision dans la logique. C'est plutôt pas mal de commencer à voter sur le droit commun pour savoir déjà s'il y a une indication qui est retenue par la commission, et derrière mettre l'accès précoce en regard sur cette indication qui est retenue. C'est vrai qu'inversement, on ne peut pas donner un accès précoce alors qu'il y a un SMR insuffisant.

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** Dans la doctrine de l'accès précoce, nous avons mis un cas particulier, notamment pour faire face à ces situations. Il est donc bien écrit « en particulier, les situations de dernier recours sont identifiées comme répondant à l'enjeu de présomption de bénéfice pour les patients ». Cela pourrait éventuellement entrer dans ce cadre pour l'accès précoce.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous ne sommes pas en dernier recours.

**Pierre Cochat, Président.-** Voilà, nous ne sommes pas en dernier recours. Nous n'avons pas les données qui permettent de dire cela.

**Patrick Naudet, membre de la CT.-** J'ai compris qu'il y avait un problème important de toxicité, mais pour l'accès précoce, qu'en pense l'ANSM, en termes de bénéfice/risque ? Est-ce que l'ANSM limite la population ?

**Pierre Cochat, Président.-** Non, c'est dans l'indication.

**Julien Peron, membre de la CT.-** C'est du post-AMM, donc l'ANSM n'est pas passée par là, a priori.

**Pierre Cochat, Président.-** Elle était passée en amont, avant l'AMM.

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.-** Julien, il y a déjà une indication pour le cancer du sein localement avancé. La population que tu cibles bénéficie déjà du médicament, puisque le dossier avait déjà été vu et le SMR était important. Ce n'est pas la même population ?

**Julien Peron, membre de la CT.-** Non.

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.-** Je ne vois pas la différence entre celle pour laquelle il y avait déjà un SMR important et celle que tu es en train de définir.

**Julien Peron, membre de la CT.-** C'est vrai qu'il y a une ambiguïté sur le terme « localement avancé », mais le localement avancé qui est pour l'instant dans le périmètre de l'indication, ce sont les récidives non opérables et non curables, par exemple un nodule de pénétration, l'extension locale de la maladie non accessible à un traitement curatif, qui en fait rejoint du coup dans la stratégie thérapeutique les maladies métastatiques. Ces patientes qui ont par exemple des ganglions à distance qui vont être accessibles à un traitement local, et ce sera de la radiothérapie, n'entrent pas pour l'instant dans l'indication des inhibiteurs de CDK4/6.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Je peux me tromper, mais est-ce qu'il n'y avait pas une indication post-ménopausique ?

**Julien Peron, membre de la CT.-** Il y a le côté ménopausé, mais du coup c'est uniquement pour l'abémaciclib en sachant qu'à la phase métastatique, en préménopause, il y a le ribociclib. Du point de vue du patient et du prescripteur, il y a accès à un des inhibiteurs de CDK4/6 qui est le ribociclib si l'on est préménopausée, et effectivement pas l'abémaciclib.

**Pierre Cochat, Président.-** Je propose que nous votions le droit commun, entre suffisant et insuffisant, et nous verrons après.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** Nous avons 20 votants. Nous avons 19 voix pour un SMR insuffisant et 1 abstention.

**Pierre Cochat, Président.-** Merci. Pour l'accès précoce, sauf si quelqu'un s'y oppose, je propose que nous passions aussi un vote global comme tout à l'heure pour ou contre l'accès précoce.

**Michel Clenet, Vice-Président.-** Ne penses-tu pas que pour le vote, si nous disons non, il va falloir voter les critères ?

**Julien Peron, membre de la CT.-** Nous allons être obligés. Non ?

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, tu raison. Si nous disons non, il faut voter les critères. Votons les critères d'emblée.

**Alexandre Beauvils, pour la HAS.-** Vous voulez voter chaque critère indépendamment ?

**Pierre Cochat, Président.-** Oui, mais chacun vote les quatre critères d'un coup.

**Alice Desbiolles, pour la HAS.**- Très bien.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Alexandre Beaufiglioli, pour la HAS.**- Dans le cadre de ce vote d'accès précoce, au premier critère, « la spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare ou invalidante », nous avons 20 votants et 20 votes pour.

Pour le deuxième critère, « il n'existe pas de traitement approprié », il y avait 20 votants et 20 votes contre.

Pour le troisième critère, « la spécialité est susceptible d'être innovante », il y avait 12 votes contre et 8 votes pour.

Enfin, sur le critère « la mise en place du traitement ne peut pas être différée », il y avait 20 votes contre. C'est donc un refus d'accès précoce.

**Pierre Cochat, Président.**- D'accord.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Je vous propose de ne pas adopter sur table le droit commun. C'est assez évident, mais je propose de préciser que nous aimerions avoir les données à cinq ans.

**Pierre Cochat, Président.**- Tout à fait. Merci.

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