



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mai 2023

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. Examen Réévaluation SMR et ASMR VERZENIOS 50 - 100 - 150 mg (TT adjuvant du cancer du sein précoce avec (RH) positifs)) (abémaciclib) (CT-20208) LILLY FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à VERZENIOS.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le P^r COCHAT, Président.- La chef de projet va nous présenter le dossier, avec Julien comme rapporteur et une contribution de l'association Patients en Réseau.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous allez voir l'extension-indication de VERZENIOS. Vous aviez déjà vu cette extension d'indication en septembre 2022. VERZENIOS, abémaciclib, est un anti-CDK4/6. Il est pris par voie orale et c'est un traitement qui dure deux ans. L'inscription est pour la ville et pour l'hôpital. L'indication revendiquée est 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. L'AMM a été obtenue en avril 2022 dans cette indication. Ce médicament est déjà disponible dans le stade localement avancé ou métastatique. Il a déjà été évalué dans cette indication dans le cancer du sein au stade précoce en septembre 2022. Vous lui aviez octroyé un SMR insuffisant.

Le laboratoire revient avec de nouvelles données et revendique un SMR important, une ASMR IV versus hormonothérapie standard seule et pas d'intérêt de santé publique.

Je vous rappelle les déterminants du SMR insuffisant, pourquoi vous aviez octroyé cette note en septembre 2022. Cela concernait la démonstration d'une faible taille d'effet sur le critère qui était la survie sans maladie invasive, avec une différence de seulement 1,8 point entre le bras abémaciclib associé à une hormonothérapie standard versus l'hormonothérapie standard seule. De plus, il y avait une impossibilité de considérer ce critère comme un critère substitutif de la survie globale. Il y avait aussi une absence de données sur la survie globale. La survie globale était immature. Le profil de tolérance était particulièrement marqué par des troubles gastro-intestinaux, des événements thromboemboliques et des infections similaires à ceux connus dans le cancer du sein avancé, mais l'acceptabilité des effets indésirables est peut-être plus faible au niveau du stade précoce. Par ailleurs, les données fournies ne permettaient pas d'étayer une absence de dégradation de l'organisation et du parcours de soins.

Pour la stratégie thérapeutique, nous sommes dans RH+ /HER2- représentant 75 % des cas de cancer du sein. En premier lieu, il y a un traitement systémique, puis soit une chirurgie conservatrice, soit une mastectomie. En troisième ligne, des chimiothérapies postopératoires, de la radiothérapie et de l'hormonothérapie. Le type d'hormonothérapie dépend du statut ménopausique de la patiente ou du sexe chez l'homme.

La première fois, le dossier reposait sur l'étude MONARCH-E. Le laboratoire est revenu avec des données à plus long terme. Les données étaient à 27 mois. Là, les données sont à 42 mois. Il s'agit d'une phase III de supériorité randomisée en ouvert avec de l'abémaciclib/hormonothérapie standard versus hormonothérapie standard seule chez des patients atteints du cancer du sein précoce avec atteinte ganglionnaire et haut risque de rechute. Plus de 5 600 patientes ont été randomisées dans deux cohortes, une cohorte une et une cohorte deux, définies par des critères anatomopathologiques et des critères moléculaires. La cohorte deux est considérée comme hors AMM selon l'indication de l'AMM, mais elle ne concernait que 10 % des patients. Le critère de jugement principal, c'était la

proportion de survie sans récurrence qui est un critère composite. Dans la population totale de l'étude, après un suivi médian de 42 mois, 88 % versus 82,4 %. Cela représente une différence de 5,6 points, plus élevée que 1,8 point avec un suivi sur 15 mois. La survie globale est toujours immature avec 5,6 % de décès dans le groupe abémaciclib et 6,2 % dans le groupe hormonothérapie standard seule.

En ce qui concerne la qualité de vie, on ne peut toujours pas l'exploiter parce qu'on est dans une étude en ouvert qui est totalement exploratoire sans gestion du risque alpha. La tolérance est la même que celle vue en septembre 2022, à savoir des EI de grade 3 avec des neutropénies, des leucopénies et surtout des diarrhées. Dans les EI graves, il y avait des infections, des infestations et toujours des troubles gastro-intestinaux.

Pour ce dossier, on a fait appel à Julien Péron et il y a une contribution d'association de patients.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Merci beaucoup. Je vais vous présenter relativement succinctement le contexte de la maladie et je resterai à votre disposition pour donner plus de détails. On parle du cancer du sein. 90 % des cancers du sein sont diagnostiqués au stade localisé et environ les trois quarts sont de phénotypes RH+ /HER2-, donc une population importante. Elle est néanmoins restreinte par le fait que l'on s'intéresse, si l'on respecte bien l'idée derrière les critères d'inclusion de l'étude, à un petit groupe d'environ 20 % des patients avec des cancers du sein localisés RH+ les plus à risque de récurrence, soit avec une atteinte ganglionnaire au niveau axillaire, soit une atteinte ganglionnaire modérée, mais associée à un autre facteur de mauvais pronostic.

La quasi-totalité de ces patients recevront une hormonothérapie adjuvante, des patients avec un cancer du sein RH+ localisés. La chimiothérapie est réservée aux patients à haut risque de rechute, d'où le fait qu'une grande littérature a cherché à essayer d'estimer, de la façon la plus précise possible, le risque de rechute de ces patientes. En pratique, les critères actuellement utilisés en pratique courante sont en premier l'atteinte ganglionnaire axillaire ou locorégionale plus lointaine, la taille de la maladie, le niveau de prolifération notamment estimé par le Ki67, le grade tumoral, l'âge de la patiente, la présence d'embolies vasculaires et plus récemment le risque de récurrence estimé par les signatures moléculaires, donc par les signatures transcriptomiques.

En cas de récurrence métastatique ou non opérable, mais ce sont principalement des récurrences métastatiques à distance, le traitement est déjà une hormonothérapie associée à un CDK4-6 inhibiteur, il y en a trois. Dans ces cas-là, même si les patientes ont une espérance de vie de plusieurs années, on considère que la prise en charge est un objectif palliatif, c'est-à-dire qu'on n'espère plus guérir ces patientes, même si on peut leur proposer des traitements qui permettent de survivre plusieurs années.

Le contexte anti-CDK4-6 Au niveau de la maladie localisée, l'étude MONARCH-E constitue le pilier du dossier discuté ce jour. Mais la dernière fois qu'on l'avait évalué, il y avait deux autres études qui évaluaient un autre anti-CDK4-6, le palbociclib. Pour le détail, c'est PALLAS et Penelope-B. Ces deux essais étaient négatifs. Il n'y avait pas de bénéfice en termes de survie sans récurrence invasive de la maladie dans ces essais qui avaient été correctement menés. Même si c'étaient des molécules différentes, personnellement, cela introduisait un doute puisque pour la maladie au stade métastatique, il y a un ou deux ans, on considérait que les traitements de fond avaient des efficacités assez proches.

Néanmoins, les choses ont évolué depuis, puisque le ribociclib a également été évalué dans un essai qui s'appelle NATALEE. Un communiqué de presse a annoncé des résultats positifs. Nous n'avons pas encore les données. À ma connaissance, elles devraient être présentées à l'ASCO en juin. On n'a pas encore les données présentées en congrès ou publiées, mais on sait que le ribociclib a également montré un bénéfice en termes de survie sans récurrence de la maladie pour la maladie localisée et pour

la maladie métastatique, il est maintenant assez bien démontré que le ribociclib et l'abémaciclib sont associés à un bénéfice important, notamment en survie globale, là où le palbociclib n'a pas réussi à démontrer ce bénéfice en survie globale. Il y a quand même une hiérarchie entre les CDK4-6 inhibiteurs qui a tendance à s'installer ou qui s'est installée. On considère maintenant que l'abémaciclib et le ribociclib sont de meilleurs traitements que le palbociclib.

On passe à l'étude elle-même. C'est l'étude MONARCH-E de phase III réalisée en ouvert. J'ai déjà parlé des critères d'inclusion, les patients à plus haut risque de récurrence. Je ne vais pas rentrer dans le détail de comment on détermine le haut risque de récurrence, ce sont des bons critères. Il est important de considérer que l'abémaciclib est administré pour une durée de deux ans à l'issue d'une chimiothérapie, donc c'est un traitement assez long, deux ans de traitement en plus du traitement déjà proposé qui peut inclure chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie. Cela est administré en parallèle de l'hormonothérapie qui a une durée plus longue, qui dépasse les deux ans et qui dure cinq à dix ans.

C'est une étude qui a inclus beaucoup de patients, 5 637. C'est une première remarque. C'est clairement une étude qui a été conçue et réalisée pour être capable de détecter des signaux faibles, ce qui explique en partie les difficultés que nous avons eues à évaluer le dossier puisqu'il a été présenté comme un essai positif à partir de signaux très faibles qui avaient du mal à convaincre de leur pertinence. La population incluse était jeune et à haut risque de récurrence, comme attendu puisque ce sont les patients visés par cette étude.

Le critère de jugement principal est la survie sans maladie invasive. C'est un critère qui est parfaitement consensuel. Le critère utilisé est le critère recommandé, mais cela reste un critère qui accumule plusieurs types d'événements, le temps jusqu'au premier événement parmi la rechute contralatérale, rechute régionale de la tumeur invasive, rechute à distance, cancer du sein invasif contralatéral, deuxième cancer primitif non mammaire et décès toutes causes, des événements qui sont toutes graves, mais qui n'ont pas tous la même valeur, le décès étant plus grave que les autres.

L'analyse principale de l'iDFS, la deuxième analyse intermédiaire, avait été réalisée avec un suivi médian m'étant de 15,5 mois, ce qui était à l'époque me semble assez dramatiquement court. Pour rappel, on parle d'un traitement administré pour deux ans, donc le suivi médian, au moment de l'analyse principale, n'était même pas la durée du traitement. Cela paraissait impossible à ce moment-là de faire la différence entre un médicament qui guérit plus de patients, ce qui est le but, ou un médicament qui décale de quelques mois une récurrence pendant la durée. On sait que c'est un traitement actif et bien actif pour la prise en charge de la maladie métastatique. Au moment de l'analyse principale, avec le suivi médian de 15,5 mois, il était impossible de faire la différence entre les deux.

Néanmoins, c'est statistiquement positif. C'est pour cela que le dossier avait été poussé. L'ampleur des faits était faible, avec des différences de 2 ou 3 % selon la population qu'on regarde, la population globale ou la population correspondant à l'AMM. Quoi qu'il arrive, une ampleur des faits qui, à ce moment-là, était faible.

On avait eu ensuite une analyse plus tardive correspondant, avec un suivi médian de 27 mois, publié en 2021 dans *Annals of Oncology*, qui montrait déjà que l'effet avait l'air de s'accroître même après deux ans de suivi. Comme on avait un suivi médian de 27 mois, tous les patients n'étaient pas suivis jusqu'à 36 mois par définition. C'est une observation qui restait assez exploratoire, qui avait déjà été revendiquée par le laboratoire, le fait qu'il y ait une sorte d'effet *carry over*, l'effet s'accroît même à l'arrêt du traitement, l'effet *carry over* étant celui qui est démontré avec les hormonothérapies. On n'est pas uniquement suspensif, il y a un effet qui se prolonge sur le long terme.

Cette fois-ci, ils reviennent avec une nouvelle analyse, avec un suivi médium de 42 mois. Un suivi médian de 42 mois, cela commence à être pas mal pour estimer l'effet du traitement sur la survie sans récurrence invasive. Ce n'est pas suffisant pour avoir une vision complète de l'effet final du traitement, mais cela commence à être suffisamment respectable. On voit un effet qui continue de s'accroître progressivement au cours du temps. Cette fois-ci, on est assez rassuré sur le fait qu'on est à distance des deux premières années, qui sont la période d'administration de l'abémaciclib. Le hazard ratio est à 0,66. La différence d'effet, on passe de 89 % à 36 mois dans le groupe abémaciclib à 84 %. Cela fait une réduction absolue de 4,8 points. Un an plus tard, seulement certains patients sont suivis, c'est 6,4 points. On peut considérer qu'environ 5 % de patients récidivent en moins avec l'abémaciclib à la distance de l'abémaciclib, ce qui commence à être franchement pertinent.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées, mais elles n'arrivent pas à identifier de sous-groupes ne bénéficiant pas de l'abémaciclib sur la survie sans récurrence invasive, en dehors peut-être des tumeurs de grade 1, mais c'est très rare. Il est difficile de se prononcer de façon définitive.

À noter que comme il y a plusieurs types d'événements qui définissent le critère de jugement principal, il me semblait intéressant de lequel est évité. Ce n'est pas la même chose d'éviter des rechutes locales ou des cancers contralatéraux qui eux-mêmes seront à inscrire dans une stratégie curative ou d'éviter des récurrences métastatiques. C'est avant tout le risque de rechute métastatique à distance qui est diminué, ce qui va plutôt en faveur d'un intérêt d'une valeur ajoutée de la molécule.

Ensuite, on aimerait avoir une démonstration formelle d'un bénéfice en survie globale. Pour rappel, lors de l'analyse précédente, les courbes de survie globale étaient rigoureusement superposées, néanmoins avec un suivi clairement insuffisant pour évaluer la survie globale. Pour rappel, l'espérance de vie des patientes, une fois qu'elles ont fait la récurrence métastatique, est de plusieurs années. Pour observer les décès dans cette maladie, il faut un recul très long qu'on n'a toujours pas. Néanmoins, avec le suivi additionnel, les courbes sont quasiment superposées visuellement, mais la courbe abémaciclib est un peu au-dessus. C'est en regardant avec une loupe. On a une proportion d'essais qui passe de 5,6 % dans le groupe abémaciclib à 6,1 % dans le groupe hormonothérapie cellulaire. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Dans les autres critères de jugement, la survie sans récurrence à distance est nettement diminuée, avec un hazard ratio de 0,68. Cela va avec ce que je vous disais sur le fait que les événements évités sont avant tout les récurrences métastatiques. Il y a eu une analyse exploratoire de la qualité de vie dans un essai qui, pour rappel, a été réalisé en ouvert. Néanmoins, il y a eu une collecte de données de qualité de vie régulière pendant les deux premières années, puis cela a continué pendant le suivi après les deux premières années. Ces évaluations montrent un impact modéré de l'abémaciclib sur les symptômes mais en impact. Ce qui a été rassurant, c'est qu'il n'y avait plus de différence dans le suivi de la qualité de vie à l'arrêt. Après les deux premières années, il n'y avait plus de différence sur les échelles de qualité de vie. Il y a un impact délétère de l'abémaciclib sur la qualité de vie sous traitement résolvant à l'arrêt de l'abémaciclib, mais cet impact est d'importance modérée.

Quand on regarde la tolérance, il y a eu l'abémaciclib, mais il y a la phase métastatique. C'est un traitement associé à une certaine charge toxique. Il y a eu besoin de réduire la dose d'abémaciclib chez 44 % des patientes, 68 % ont eu au moins une interruption. Arrêt définitif de l'abémaciclib pour événements indésirables, 18 % et la cause la plus fréquente, ce sont les diarrhées. Deux décès survenus pendant le traitement ont été considérés comme possiblement en lien avec l'abémaciclib. Les principaux événements indésirables correspondent au profil connu de toxicité de l'abémaciclib, les diarrhées avant tout qui sont presque systématiques, 84 % des patientes ont des diarrhées au moins au début, au moins de faible grade, donc presque toutes. 50 % de neutropénie, c'est connu, 40 % de fatigue et des douleurs abdominales dans 36 % des cas.

À noter que quand on regarde la cotation des diarrhées en fonction des sites, en fonction du temps, c'est principalement pendant les premiers cycles, les quatre ou cinq premiers cycles qu'il y a des diarrhées de grade 2+, mais on conserve des diarrhées de faibles grades chez environ 30 % des patientes pendant toute la durée du traitement, ce qui est connu. Même si c'est acceptable chez des patientes très motivées, cela reste quelque chose qui interfère avec le quotidien d'avoir des diarrhées, même si elles sont de faibles grades ou qu'y en ait 23 par jour, on est mieux sans.

En conclusion, un bénéfice en termes de survie sans récurrence invasive est démontré et son ampleur des faits me semble très significative. Si jamais on considère que cette ampleur des faits correspond à une proportion de guérison en plus, c'est très significatif. J'avais exprimé de profondes réserves initialement concernant le manque de suivi pour évaluer la valeur réelle du traitement. Mes réserves antérieures sont au moins partiellement levées par le suivi complémentaire qui manquait à l'évaluation antérieure. En effet, le bénéfice se maintient à distance de l'arrêt de l'abémaciclib, ce qui est très encourageant et semble correspondre aux fameux effets.

Évidemment, il est impossible d'utiliser les analyses pour évoquer ou affirmer un bénéfice en survie globale, ce qui reste le but du traitement. Néanmoins, on sait que c'est compliqué et que le suivi est encore très faible dans le contexte spécifique de ces patientes pour réussir à le démontrer. Je ne peux pas non plus dire qu'il n'y en aura pas. Il est possible que ce traitement dans le futur, parvienne à démontrer son bénéfice en survie globale vu les données actuellement à disposition.

Le traitement a une charge toxique non négligeable, principalement lors de la phase d'initiation du traitement. Il a l'avantage d'être un traitement oral, mais les patientes restent ambulatoires. Pour que cela se passe correctement, il faudra une surveillance nettement alourdie qui va alourdir de façon significative le parcours de soins des patientes.

La formulation de l'AMM, qui est assez floue, c'est la notion de haut risque, me semble adaptée parce qu'on ne saurait pas résumer la capacité de prédiction du pronostic des patientes aux quelques critères d'inclusion de l'étude. Cela me semble assez adapté de considérer le haut risque en gardant l'idée des critères d'inclusion.

Je vous ai déjà parlé du fait que j'avais été un peu gêné initialement de la discordance entre les résultats de MONARCH-E et ceux des deux essais du palbociclib, mais pour moi, c'est une réserve complètement levée par les nouvelles données du ribociclib qui sont maintenant connues.

Si je fais un résumé :

- Nous n'avons pas de démonstration du bénéfice en survie globale ;

La charge toxique du traitement est non négligeable ;

Un point méthodologique, il y a eu des censures (208 dans le bras abémaciclib, 186 dans le bras contrôle) relativement difficiles à expliquer. L'essai est tellement gros que ces censures et cette différence de 20 patients en termes de censure sont peu à même de changer radicalement les données.

- C'est un essai en ouvert avec un critère qui reste un critère intermédiaire, même si chacun des événements inclus dans ce critère de survie sans maladie invasive est pertinent. Cela reste un

critère intermédiaire qui est celui recommandé à l'internationale pour réaliser des études dans cette population de patientes.

- Parmi les critiques antérieures qui sont levées, il me semble que la critique de suivi insuffisant pour la survie sans maladie invasive, notamment au regard de la durée du traitement, peut être levée.
- Le doute sur un effet classe et sur une absence d'effet de la classe CDK4-6 est levé.
- Le doute sur l'ampleur des faits sur le long terme sur la survie sans maladie invasive me semble également levé.

Il me semble difficile personnellement de maintenir la position antérieure de l'absence de valeur du médicament. Je suis favorable à une valorisation du médicament. On est sur une démonstration qui reste d'un niveau modeste, donc je proposerai un SMR modéré parce que l'on n'a pas de démonstration sur la survie globale et parce que la balance bénéfice-risque est modérée. Si on le réserve aux patients à très haut risque de récurrence, elle me semble favorable. Plus on diminue sur le niveau de risque de récurrence, le bénéfice-risque devient indiscutable. Comme il apporte quand même une valeur ajoutée. Par contre, je rejoins la revendication du laboratoire sur l'ASMR IV.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci pour toutes ces précisions. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ? Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président. - Merci Julien pour ta présentation tout à fait claire. Tu as une explication du mécanisme du *carry over* ?

M. le D^r PÉRON, membre de la CT. - Très honnêtement, non. Ce sur quoi je pourrais m'appuyer, ce sont les hormonothérapies. Non et oui. Pourquoi ce terme a été inventé ? C'était à l'époque des hormonothérapies. Comme les hormonothérapies sont administrées pour une durée encore plus longue – à l'époque, c'était cinq ans, et maintenant, cela a plutôt tendance à être dix ans dans les maladies à haut risque – les gens suspectaient, au début du développement des hormonothérapies, que l'hormonothérapie soit suspensive. Ils s'attendaient à avoir un écart sur les courbes qui a tendance à se rejoindre, avec un écart qui se crée entre zéro et cinq ans et les courbes qui se rejoignent entre cinq ans et 10 ans. C'est l'inverse qui a été observé, ce qui est explicable, si on cherche à l'expliquer, par le fait qu'on guérisse les patients. Du coup, les récurrences de ces maladies arrivant dans les 20 années qui suivent le diagnostic, parce qu'il y a certaines maladies très indolentes qui mettent très longtemps à récidiver, si l'on guérit une maladie qui aurait spontanément récidivé dix ans après, l'événement évité est dix ans après, d'où l'effet *carry over*. Encore une fois, je reste modeste. Le suivi médian n'est que de 42 mois. Je n'en ferai pas un cas d'école de démonstration.

M. le P^r COCHAT, Président. - C'est clair qu'on est parti d'un SMR insuffisant. Tu as bien argumenté une amélioration avec un nombre important de patients, plus de 5 000, avec un recul qui est maintenant de 42 mois, des quantités d'effets modérées et pas de données précises.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT. - Il me semble qu'il y avait une contribution d'association de patients.

M. le P^r COCHAT, Président. - Oui, pardon, il y avait Patients en Réseau. On écoute l'association.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- C'est Patients en Réseau que l'on a vu plusieurs fois. Je vous rappelle que c'est une association non agréée d'une trentaine de bénévoles qui touche plusieurs milliers de personnes via les réseaux sociaux. Elle a déjà présenté ce médicament. Sur la population de patients ciblés, c'est-à-dire à haut risque de récurrence, elle commence par rappeler que l'espoir de ces personnes, c'est de retrouver une vie plus normale dans la rémission clinique qui suit la première phase du protocole de soins. Elle rappelle que l'introduction de l'hormonothérapie est parfois vécue difficilement à cause d'effets secondaires qui peuvent être contraignants, alors le rajout d'une thérapie ciblée anti-CDK4-6 pourra engendrer plus d'effets indésirables, notamment l'instauration du traitement. En contrepartie, cela réduit l'anxiété de ces personnes à qui l'on a annoncé un risque plus élevé de récurrence. Ce sont souvent des femmes jeunes avec une tumeur à taille plus importante, plus agressive et des ganglions touchés.

Ils reviennent après sur l'accompagnement. Ils y reviennent à la fois au moment de l'annonce, de l'introduction du traitement et du suivi. Ils disent que la seconde phase du protocole de soins intervient à un moment très délicat parce que les patientes se sentent fragilisées et vulnérables. Ils parlent d'épée de Damoclès. Cependant, l'introduction de ce médicament va retarder le retour à la vie active et au travail. Néanmoins, à travers le réseau et les paroles des patients, il ressort des échanges, ils ont introduit un questionnaire, que l'abémaciclib associé à l'hormonothérapie est un traitement efficace sur le risque élevé de récurrence. La consultation est importante au moment de la prescription pour qu'il y ait une meilleure observance. La connaissance du risque de récurrence est une donnée essentielle pour la compréhension du bénéfice-risque présenté par le thérapeute. Ils ne reprennent pas les éléments où ils disaient qu'il y avait, dans 50 % des cas, un abandon de la thérapie en fonction des effets secondaires.

Pour eux, le traitement est pratique et facile à suivre avec une qualité de vie satisfaisante. C'est un traitement par voie orale dispensé en pharmacie de ville. Le suivi médical rapproché est important grâce à des prises de sang régulières et des consultations de suivi pour accompagner le patient. Ils insistent beaucoup sur l'importance des soins de support comme approche complémentaire. Par exemple, médecine chinoise, acupuncture, hypnothérapie, masseur, sophrologue et soutien à la reprise du travail, en soulignant que l'accès aux soins de support reste faible parmi les répondants, ce qui souligne l'importance d'une approche globale lors de l'annonce du traitement par abémaciclib associé à l'hormonothérapie. Le suivi psychologique des soins de support adaptés complète l'activité physique adaptée, un suivi diététique et les échanges avec les autres patients concernés.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Jean-Pierre.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- J'ai une question. Les diarrhées de stade 2 continuent même après l'arrêt du traitement, si j'ai bien compris ?

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Non, c'est résolutif.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- En combien de temps ?

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Quand je disais qu'il y avait des diarrhées de grade 1 qui continuaient, elles continuaient après les premiers mois, donc pendant les deux premières années de traitement. Après les adaptations de soins de support ou de dose initiale, on sent que l'objectif est d'arriver à des diarrhées de grade 1. Et une fois qu'il y a des diarrhées de grade 1, on considère que c'est comme cela. Les patients vivent avec. Les diarrhées de grade 1, il n'y a pas de risque vital, mais si on parle par exemple d'une activité professionnelle, cela peut nuire au retour à l'emploi.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- C'est cinq à six selles par jour ?

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- C'est maximum trois.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien, j'ai une question. Je ne suis pas très au clair entre la survie globale qui n'est pas modifiée et la réduction du risque de métastases. J'ai mal compris.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Pour l'expliquer, quand c'est un vrai cancer hormonosensible, les patientes ne sont presque pas supposées mourir dans les 42 premiers mois après une maladie localisée. Celles qui décéderont, ce sont les patientes où il n'y aura pas eu d'effet d'hormonothérapie du fait de certaines mutations de résistance à l'hormonothérapie acquise, qui ne sont pas les vrais patients hormonosensibles. D'ailleurs, ces patients ne bénéficient pas non plus, même au stade métastatique, des inhibiteurs CDK4-6. Le bénéfice en survie globale qu'on espère reste l'objectif de ce traitement adjuvant. Cela ne me choque pas qu'il ne soit pas visible avec seulement 42 mois de suivi. Les données ne semblent pas incompatibles avec un futur bénéfice en survie globale, mais je ne peux pas l'affirmer.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- C'est une hypothèse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'ai deux remarques. La première, quand ces femmes ont des métastases, qu'est-ce qu'on leur offre comme solutions thérapeutiques ?

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- En première ligne, hormonothérapie/CDK4-6. C'est maintenant de façon indiscutable le traitement de première ligne, l'hormonothérapie, soit un SERD qui pour l'instant est dans l'intramusculaire, le fulvestran, si jamais la récidive a lieu sous ou précocement après l'arrêt de l'hormonothérapie adjuvante, soit ce sera une reprise d'un inhibiteur d'aromatase si jamais on est à distance de la fin de l'hormonothérapie adjuvante.

Ensuite, il y a plusieurs options thérapeutiques. Il est en règle générale recommandé, même si je conteste cette recommandation, mais cela reste une recommandation, de faire une deuxième ligne d'hormonothérapie quand on a un échec de la première ligne. Dans ces cas-là, les options, c'est avant tout l'évérolimus, l'hormonothérapie type fulvestran associée à l'évérolimus. De façon théorique, il y a l'alpérisib qui est positionnée par l'ESMO dans ce contexte, mais il n'est pas disponible en France. Il y a la possibilité de faire du fulvestran seul, clairement abrégé de CDK4-6. Personnellement, je considère que c'est un non-sens, mais c'est un avis personnel.

Ensuite, dans les autres options, il y en a plein. Les patientes qui ont une mutation de BRCA vont pouvoir être traitées par olaparib ou talazoparib. Les patientes HER2-low reçoivent du trastuzumab et du deruxtecan. Il y a toutes les chimiothérapies parfois associées à des efficacités particulièrement longues, notamment la capécitabine et le paclitaxel qui peuvent être associées à des efficacités de plusieurs années dans ces maladies RH+. Je ne vais pas vous faire une liste de la longue litanie des chimiothérapies qui existent dans le traitement du cancer du sein RH+. Les patientes vont parfois jusqu'à 10 à 12 lignes de traitement.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Est-ce que ce n'est pas pour cela qu'on ne voit pas d'effet en survie ? En définitive, on les rattrape après métastases.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Une fois qu'il y a la récidive métastatique, la survie moyenne est longue, quatre, cinq ans, peut-être plus. Avec les nouveaux traitements qui viennent d'arriver, c'est difficile à dire. Avec 42 mois de suivi, pour avoir un décès lié au cancer du sein, il faut qu'il se passe pendant ces 42 mois la récidive, puis l'échec des différentes lignes de traitement disponibles à la phase

métastatique, puis le décès, celles qui sont décédées sont des situations presque atypiques particulièrement graves, peu représentatives de la population moyenne des patientes RH+.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Quand on regarde les courbes, il y a des censures précoces, même en survie. Il y a beaucoup de monde. À six mois, environ 5 % de femmes dans chaque groupe ont arrêté l'étude ?

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Malheureusement, ta question était très hachée, mais effectivement, il y a des censures assez difficiles à expliquer parce qu'on pourrait espérer que les patientes avec des cancers du sein à haut risque dans une étude clinique soient bien suivies, mais cela est difficile à expliquer. Il y en a quasiment 200 par groupe, ce qui me paraît beaucoup personnellement. Comme c'est une étude énorme, je ne pense pas que cela remette en question l'observation sur l'iDFS. Je les explique mal, ces censures.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Cela ne peut pas être lié à des effets indésirables du traitement qui conduisent à l'arrêt ?

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Oui, mais cela ne fait pas une censure.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Sauf si la personne qui fait l'analyse décide de les censurer. On n'a pas trouvé d'explication claire dans le dossier de qui est censuré dans l'étude.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Je ne l'ai pas vu dans le dossier. J'ai quelques informations parce qu'il y a eu une espèce de controverse dans le *Lancet*, avec un oncologue assez connu qui s'appelle Ian Tannock, qui a publié une tribune critiquant le fait que l'essai avait été trop puissant et que ce n'était pas normal de designer des essais puissants qui identifiaient des différences pertinentes. Ce sont des critiques méthodologiques avant tout. Il s'est intéressé aux censures et il a même fait une modélisation en imaginant que toutes les censures étaient des échecs, qui montraient quand même un bénéfice en iDFS même sous cette hypothèse-là. Pour écrire sa tribune, il a bien fouillé pour essayer d'identifier les causes des censures. Il écrivait qu'il ne connaissait pas la cause de ces censures. Je n'ai pas trouvé non plus l'information dans le dossier. Je pense que ce sont des censures par perdu de vue dont il est difficile ce qui s'est passé pour expliquer ces censures.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une dernière question de Clara.

M^{me} le D^r LOCHER, membre de la CT.- C'est sur l'évaluation des critères de jugement. C'est une étude en ouvert où les censures sont évaluées par l'investigateur. Est-ce que le rythme des imageries est bien standardisé ? Parce qu'on peut imaginer qu'il y a un gros biais de mesure où les patientes du groupe sans traitement sont plus souvent vues en imagerie que celles qui ont le traitement.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Il n'était pas prévu de faire, comme dans la pratique clinique, d'imagerie systématique à des rythmes prédéfinis, ce qui n'est pas fait dans le cancer du sein. Il n'y a pas de scanner tous les trois mois, tous les six mois, comme on peut l'avoir dans d'autres maladies. Tu as raison, c'était également une de mes critiques, notamment quand on avait uniquement des différences pendant la durée de l'abémaciclib, en imaginant que le rythme de surveillance avait été intensifié par rapport à la pratique courante dans le groupe contrôle. Néanmoins, on peut imaginer que l'intensité de la discussion et du suivi pouvait être différente puisque l'essai était réalisé en ouvert. Le fait que les courbes continuent de s'écarter à distance de l'arrêt de l'abémaciclib – il n'y a pas de raison de suspecter que le suivi soit différent entre le groupe un et le groupe deux – lève cette inquiétude, que je partageais la dernière fois.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. Je poursuis les commentaires que j'avais faits. Je trouve que globalement, il y a une amélioration de l'information sur ce dossier. Les deux points que je ne retrouvais pas quand vous avez commencé à parler, c'étaient les précisions que tu as données, je t'en remercie, sur les critères de jugement, notamment les critères de jugement composites. C'est important que tu nous aies éclairés. Effectivement, on n'a pas de données satisfaisantes sur la survie globale. Pour autant, le Bureau se proposait d'améliorer l'évaluation, qui était un SMR insuffisant pour passer, comme tu le suggérais, à un SMR modéré. Pour l'ASMR, on hésitait entre IV et V, avec dans tous les cas une réévaluation pour avoir encore plus de recul à la fois sur la survie globale et les métastases.

Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je me permets de prendre la parole parce qu'il y a un sujet que vous n'avez pas abordé pour savoir sur quel type de données on pourrait réévaluer à long terme. Un sujet avait été abordé la première fois sur l'incertitude d'une résistance ultérieure à l'utilisation de ces traitements, les CDK4-6 au stade métastatique, s'ils avaient déjà été utilisés en précoce. Pour votre information et pour la réévaluation potentielle, le laboratoire a prévu de faire une étude sur le sujet, l'étude post-MONARCH-E pour étudier l'effet des anti-CDK4-6 au stade métastatique chez les patients qui ont progressé en précoce sous anti-CDK4-6. C'est important.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est important. Très bien de la part du laboratoire aussi.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Même si jamais à l'observation qu'il ne sert à rien de réintroduire des CDK4-6 à la phase métastatique chez des gens préexposés aux CDK4-6 en adjuvant, si jamais il y a un bénéfice en survie globale, qu'on guérit les malades en les traitant en phase adjuvante, en réalité, cela remettra peu en question la valeur du médicament à la situation adjuvante, alors que si jamais on se retrouvait avec une analyse finale de survie globale négative ou que les courbes se rapprochaient et finissaient par être superposées après ces six ou sept ans de suivi, à ce moment-là, cela remettra en cause la valeur du médicament.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour les résultats, on n'a pas de date précise, mais on peut l'indiquer dans l'avis, même s'il n'y a pas de date prévue.

M. le P^r COCHAT, Président.- Etienne voulait faire un commentaire là-dessus.

M. le D^r LENGLINE, Vice-Président.- Ou demander une précision. Dans le CSR, il est précisé que l'analyse finale de la survie globale surviendra au moment où il y aura 390 événements de survie globale qui seront observés à 10 ans de la date du premier sujet randomisé. Nous sommes à 337 événements de survie globale. Est-ce que cela veut dire qu'on n'est pas très loin de l'analyse finale de la survie globale ? Il n'y a pas forcément besoin d'attendre encore très longtemps pour que cette analyse survienne.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- C'est l'analyse finale prévue au protocole. Il faudrait presque exiger une vraie analyse de survie globale à long terme.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'on peut très bien associer les deux, c'est-à-dire répondre à cette demande et que l'on demande un nouveau bilan dans trois ans par exemple, pour qu'on ait plus de recul sur cette notion de survie globale.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Cela me paraît super. L'imposer parce que si jamais ils voulaient justement dire c'est bon, maintenant, on a l'autorisation, on arrête de surveiller la survie globale, ce

serait d'une tristesse affolante.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Trois ans, cela te paraît raisonnable, Julien ?

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Cela me paraît bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait cela.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- S'ils ont fait un calcul d'événements, c'est qu'il y a des hypothèses en survie.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'était au bout de 650 événements. Il nous avait indiqué qu'il était à la moitié, mais l'évolution est différente au cours du temps.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- C'est quoi le bénéfice attendu en survie ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je crois que la survie a été calculée sur les 105.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- S'ils ont donné un calcul de nombre de décès, c'est qu'il doit y avoir des hypothèses derrière.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je ne les ai pas en tête. Il y avait le nombre de décès à dix ans.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Si tu as un nombre de décès attendu.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je ne l'ai pas, désolée.

M. le P^r COCHAT, Président.- On propose une nouvelle évaluation à trois ans. La première évaluation, c'était en quelle année ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'était l'année dernière.

M. le P^r COCHAT, Président.- Trois c'est peut-être juste finalement.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- Trois ans, cela veut dire qu'on passera avec un suivi médian de 80 mois.

M. le P^r COCHAT, Président.- On verra. On prolongera peut-être, mais on peut dire trois ans dans un premier temps, cela donnera plus de recul sur la tolérance, etc.

Je propose qu'on vote sur la base de ce que je viens de vous dire, en incluant dans notre avis cette notion de suivi sur trois ans. Il n'y avait pas de demande d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- 20 votants :

- SMR : 12 voix pour un SMR modéré, 5 voix pour un SMR faible et une voix pour un SMR insuffisant et deux abstentions.
- ASMR : 14 voix pour une ASMR V, 4 voix pour une ASMR IV et deux abstentions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

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