



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 mars 2020

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. IMBRUVICA – Réévaluation ASMR

(L'expert entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- En fait, nous discuterons les deux dossiers ensemble. C'est une situation un peu compliquée.

M. le P^r QUESNEL.- Au départ, je pensais faire un rapport pour les deux.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est mieux d'en faire deux, puisqu'il y a deux études.

[REDACTED], pour la HAS.- Cette fois-ci, c'est la demande de réévaluation par le laboratoire de l'IMBRUVICA dans la même indication, en première ligne de la LLC, mais en monothérapie, dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM correspondant à ce que nous avons déjà discuté, les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose (protocole RFC).

Vous avez déjà évalué en monothérapie dans cette indication IMBRUVICA en 2017 et vous lui avez octroyé un SMR important et une ASMR V compte tenu du fait que l'étude RESONATE 2 était réalisée versus chlorambucil en monothérapie qui n'était pas considéré, déjà à l'époque, comme un comparateur pertinent au regard de la stratégie présentée.

Pour cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR III dans la stratégie. Il ne revient pas sur la place dans la stratégie déjà définie en 2017 : IMBRUVICA comme traitement de première ligne, que ce soit chez les patients ayant une délétion ou une mutation (à droite de la diapositive) ou chez les patients non porteurs de ces anomalies, IMBRUVICA était également considéré comme une option de première ligne chez les patients non éligibles à la fludarabine à pleine dose.

C'est uniquement une réévaluation de l'ASMR qui revendiquée par le laboratoire.

Pour cette réévaluation, le laboratoire nous a donné les données issues de l'étude clinique ALLIANCE, phase III randomisée comparative versus bendamustine/rituximab, donc un comparateur cliniquement pertinent. C'est une étude académique, réalisée aux États-Unis par le groupe Alliance for clinical trials in oncology, en collaboration avec le National Cancer Institute.

Le laboratoire ne nous a pas fourni de rapport d'étude. En l'absence de CSR, les résultats qui vous vous êtes présentés sont uniquement issus de la publication de l'étude.

L'étude comprenait trois groupes : ibrutinib en monothérapie, ibrutinib associé au rituximab et bendamustine/rituximab. Vous évaluez seulement la comparaison concernant l'AMM de l'ibrutinib, c'est-à-dire la monothérapie versus bendamustine/rituximab. Trois analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues. Les résultats de la publication sont ceux de la deuxième analyse intermédiaire. L'étude est bien réalisée chez les patients de plus de 65 ans, donc non éligibles à la fludarabine. Le critère principal était la survie sans

progression. Les critères secondaires n'étaient pas hiérarchisés. Les résultats sont considérés comme exploratoires. Je vous laisse la parole.

M. le Pr QUESNEL. - Cette étude ALLIANCE avait trois bras. Le demandeur ne met en avant que la comparaison ibrutinib versus bendamustine/rituximab. J'ai regardé aussi le bras ibrutinib et rituximab qui, pour l'instant, ne montre pas de différence entre ibrutinib et ibrutinib/rituximab. C'est un élément de plus pour dire que le monoclonal pour dire que les combinaisons ne vont pas révolutionner le domaine.

Il y a un *update* en support de RESONATE 2 publié récemment. Je vais revenir dessus. C'est intéressant. Les données sont assez concordantes avec ce que nous retenons dans le bras ibrutinib.

Un élément sur la stratification. Le statut mutationnel des immunoglobulines n'était pas prévu au départ, dans le design initial du protocole. Seule une fraction des patients, 80 %, a été faite après coup. Il est difficile de dire si c'était normalisé entre les laboratoires. C'est toujours le problème des analyses moléculaires après coup. Là, c'est difficile d'en tenir compte et de savoir si nous pouvons utiliser le critère pour mieux cibler la population. Nous en avons discuté tout à l'heure. Il n'y a pas d'éléments nouveaux pour dire qu'une population va bénéficier plus spécifiquement de la molécule.

Le bras comparateur qui nous intéresse est le BR, une référence de traitement de la LLC. Je suis revenu dans le rapport sur la comparaison de la qualité de ce traitement par bendamustine/rituximab, probablement plus efficace que GAZYVARO/chloraminophène. Une comparaison avait été faite avec le RFC pour voir si le BR était équivalent au RFC, dans une étude publiée dans le Lancet, et si on aurait le même résultat avec moins de toxicités par rapport au RFC. Cette étude à l'époque avait été un échec. Le BR était inférieur au RFC. L'actualisation publiée récemment montre que la médiane de PFS reste à 42 mois pour BR et 47 pour le RFC. La différence n'est pas énorme mais reste significative. L'avantage du BR, c'est qu'il y a moins de néoplasies secondaires, qui sont essentiellement constituées par des hémopathies myéloïdes induites. Si on compte l'ensemble des néoplasies secondaires, le RFC confirme son statut défavorable, notamment sur la population de plus de 65 ans. Nous savons que l'âge est un facteur de risque des hémopathies secondaires.

Le BR est un bon comparateur qui induit peut-être un peu moins d'hémopathies myéloïdes. Il a une différence de PFS par rapport au RFC qui est défavorable mais assez bonne. Elle reste à 40 mois. C'était un bon comparateur pour cette étude.

Bien sûr, l'étude comportait des patients 17p p53. C'est pareil, puisqu'on est sur des exclusions entre 2013 et 2018. La sous-population de 17p p53 est toujours minoritaire (5 à 10 % des patients), mais elle est présente et vient interférer un peu avec les résultats.

Sur le résultat lui-même par rapport au bras BR, la différence est aussi importante. Le bras BR est à 43 mois, donc comparable à ce qui est obtenu dans les études précédentes en comparaison avec le RFC notamment. Le bras comparateur est robuste. La médiane de PFS n'est pas atteinte, que ce soit dans le bras ibrutinib et dans le bras ibrutinib/rituximab, sans différence avec les deux.

Il est intéressant de revoir l'actualisation de l'étude RESONATE 2. Nous ne pouvons pas utiliser RESONATE 2 en comparaison, puisque le bras dans RESONATE 2 était chloraminophène seul, donc un comparateur non pertinent, et depuis, il y a eu énormément de cross-overs (deux tiers des patients qui ont eu le chloraminophène ont reçu l'ibrutinib par la suite). Comme toujours, ce sont des patients qui reçoivent une drogue considérée comme non efficace. Dès qu'ils sortent de l'étude, ils passent. Si nous regardons la PFS à cinq ans de RESONATE 2 actualisée, qui ont reçu ibrutinib en monothérapie, elle est de 70 % avec une médiane non atteinte. C'est cohérent à ce que nous voyons dans l'étude ALLIANCE, que ce soit dans le bras ibrutinib ou le bras ibrutinib + rituximab. Il n'y a pas de résultats orthogonaux entre cette étude ancienne présentée au départ pour la première évaluation de l'ASMR et cette nouvelle étude. On a des résultats cohérents. La pertinence clinique nous en avons parlé tout à l'heure : la réponse, le fait d'avoir une PFS persistante. Les toxicités, c'est pareil. Il n'y a pas de signaux nouveaux de toxicité apparus, hormis ce qui est connu. Je rappelle l'effet inhibiteur sur les fonctions plaquettaires, de l'ibrutinib. La population française étant souvent sous antiagrégant, je ne sais pas si cela fait une très grosse différence.

On n'identifie pas de sous-groupe permettant d'identifier un bénéfice particulier.

Les avantages et les inconvénients sont les mêmes que tout à l'heure avec l'avantage d'un suivi ambulatoire complet par rapport à une association. Je considère que le gain est significatif, avec un rapport PR favorable, sous-tendu par l'étude et l'actualisation de l'étude précédente.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous sommes dans un cas de figure plus favorable que tout à l'heure aussi bien pour le bon comparateur que pour l'importance des effets.

M. le D^r LENGLINÉ. - Je suis d'accord. Nous nous adressons aux mêmes patients que tout à l'heure, patients en première ligne mais qui sont trop âgés ou trop comorbides pour avoir du RFC. Le bras me va mieux. Même si on n'a pas de comparaison rituximab/bendamustine, chez des patients qui sont jugés comme pouvant tolérer, cela semble meilleur que GAZYVARO/chlorambucil. En tout cas, le bras contrôle est quand même plus valable.

Les critiques sont les mêmes. Il y a le del17p qui défavorise le bras contrôle. Puis, nous comparons un traitement court à un traitement continu. C'est quand même toujours à garder en mémoire, mais en tout cas, j'ai moins de réserve que l'évaluation du dossier précédent.

M. le D^r QUESNEL. - Le del17p défavorise, mais si j'ai bien eu, il n'y a pas de déséquilibre identifié entre les bras. Dans l'étude tout à l'heure, il y avait un petit déséquilibre dans les del17p. Là, il y en a dans les deux bras. Nous savons qu'ils ne vont pas répondre à immunochimiothérapie. Après, considérer que cela défavorise, oui, mais c'est une population globale. C'est une sous-population qui ne répond pas. Cela pose un souci en cas de déséquilibre. Là, c'est dans les trois bras.

M. le D^r LENGLINÉ. - Il me semble que c'était stratifié.

M. LE PRÉSIDENT. - Avez-vous des questions ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Je voudrais m'élever contre ce dossier. En effet, on nous donne une publication dans le *New England* et la firme ne fournit pas les données sources de l'étude du NCI. Que je sache, la HAS est une autorité chargée d'évaluer les données. Ce n'est pas un vassal de M. Trump. Nous n'avons pas à prendre en compte des résultats obtenus aux États-Unis, sans que l'on sache très bien pourquoi ils ne sont pas à notre disposition. Nous ne sommes pas un comité de lecture d'un dossier. Ce dossier n'aurait pas nous parvenir. En ce qui me concerne, je m'abstiendrai de voter, quel que soit le résultat, sans remettre en cause le résultat de l'ibrutinib en monothérapie.

M. LE PRÉSIDENT.- Sur les données sources, nous étions étonnés de ne pas les avoir. Cela n'arrive jamais. Nous avons appelé le laboratoire qui nous a dit qu'il ne les avait pas.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est une étude académique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas une raison !

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce n'est pas pour donner une raison. Je suis tout aussi choqué. Peut-être que l'EMA aurait dû l'être aussi.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela a été leur réponse : le fait que c'était un essai réalisé dans des conditions un peu particulières. J'ai répondu qu'un laboratoire peut demander les données sources dans ces cas.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous avons vu des données d'essais académiques rachetées et revues par les industriels. C'est possible.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous leur avons dit.

M. le D^r KOUZAN.- Je pose la même question que pour le dossier précédent. J'ai deux questions. En analyse de robustesse (je ne sais pas si dans le papier du *New England*, c'est fait), est-ce que les datas ont été analysées en excluant dans les deux bras la population délétion p53 ? Est-ce qu'on a analysé la comorbidité liée à la maladie dans les deux bras pour voir s'il y avait moins d'hospitalisations, etc., chez ces patients qui ont, effectivement, des lymphocytes élevés ou un syndrome tumoral ? Est-ce que cela entraîne une comorbidité et est-ce qu'il y a un différentiel de morbidité induite par la maladie ?

M. le P^r QUESNEL.- Pour la « sensitivity analysis », dans l'étude précédente, elle avait été faite. Elle est clairement mentionnée. Par contre, là, j'ai cherché et je n'ai pas trouvé. Elle a probablement été faite, mais sur quel critère ?

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est peut-être dans les données sources !

M. le P^r QUESNEL.- Normalement, oui.

M. le D^r KOUZAN.- Et sur la morbidité ?

M. le P^r QUESNEL.- C'est la même réponse. On a juste des données de survie sans progression. Encore une fois, un patient qui n'a pas de masse tumorale progressive et plus de cytopénie et qui n'est plus transfusé... Mais objectivement, nous ne trouvons pas de

données exactes. Ce n'est pas comme l'immunodysplasie où vous allez compter le nombre de culots transfusés au pas conscient du traitement. Je n'ai pas vu ces données.

M. LE PRÉSIDENT.- Là, nous sommes dans la même maladie. Tout à l'heure, vous disiez que transfusion, infection, cytopénie avaient été évaluées et avaient baissé.

M. le P^r QUESNEL.- Vous l'avez indirectement dans les toxicités.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

Sans autre question, merci beaucoup.

(L'expert quitte la séance.)

Étienne, je reviens vers toi, à moins qu'il y ait d'autres questions. Cela permet d'y voir plus clair sur ces deux stratégies thérapeutiques. Qu'en penses-tu ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Avec les réserves qui ont été émises, avec lesquelles je suis parfaitement d'accord, nous avons quand même moins d'appréhensions.

Les résultats de l'étude en association viennent en miroir de cette étude. En gros, nous avons quand même l'impression qu'en PFS, le traitement par ibrutinib, dans la population globale, qui inclut une minorité de patients pour laquelle on sait que le bras comparateur n'est pas le bon comparateur dont nous savons que ce n'est pas le bon, cela fait clairement beaucoup mieux, chez ces patients peu éligibles pour des traitements de combinaison d'immunochimiothérapie, traitements assez lourds et risqués.

Je voterai un SMR suffisant et je ne suis pas complètement défavorable à une ASMR IV.

En revanche, pour le dossier en combinaison, pour toutes les réserves émises et parce qu'il me semble que la monothérapie apporte un bénéfice, j'aurais tendance à voter un SMR insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous partons du vote sur le deuxième dossier. Tout le monde est d'accord.

M. le P^r GUILLOT.- C'est dommage de ne pas avoir l'analyse (mais la lecture des courbes suffit) sur ibrutinib + rituximab où les deux groupes sont complètement confondus avec ibrutinib monothérapie. Rituximab, ce n'est pas GAZYVARO, mais c'est un anti-CD20.

Quel est l'intérêt d'ajouter un produit dont nous n'avons pas la démonstration qu'il fait mieux que le premier produit seul ? Je suis assez content des conclusions que propose Étienne. Elles sont extrêmement sages et raisonnables.

M. le D^r LENGLINÉ.- Merci.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un grand sage.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne veux pas intervenir sur ces conclusions, mais il faudra les argumenter. Je rappelle qu'il y a eu un co-développement entre ces stratégies. Il faudra

argumenter pourquoi, si vous allez sur cette décision, au regard des données que nous avons, ce qui vous porte à prendre cette décision.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord. Il était important de voir les deux dossiers successivement avant de se prononcer.

Par ailleurs, tu différencies la valeur ajoutée de chacune des deux études. Maintenant, nous allons voter sur la deuxième étude avec un comparateur correct, les effets majeurs, même si on regrette de ne pas avoir les données sources... Et cela peut amener à pénaliser l'évaluation du dossier. Ne pas avoir les données sources, c'est embêtant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je pense que c'est rédhibitoire.

M. le P^r CLANET.- Supposons que la Commission vote abstention parce que nous n'avons pas de données sources. Qu'est-ce que cela a comme conséquence ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La doctrine est sur votre méthode d'évaluation.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est arrivé que nous n'ayons pas les données sources ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- À ma connaissance, non. Sur une étude de phase III, vous avez toujours pu avoir accès au CSR et fouiller les données si vous le souhaitez. Si vous vous abstenez tous, ce n'est jamais arrivé, mais je pense que ce sera maintien de l'évaluation initiale.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est publié dans une revue de haut niveau. Je veux bien qu'en l'absence de données sources, il puisse y avoir des biais d'interprétation. Nous en avons vu, mais là, franchement, les effets paraissent...

M. le D^r LENGLINÉ.- Les agences du médicament ont expliqué pourquoi ils avaient octroyé une AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Personne n'a soulevé le problème.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est une légèreté pas possible de la part de l'AMM.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une réévaluation. L'AMM a été donnée avec la comparaison versus chlorambucil sur laquelle vous avez donné un SMR important et ASMR V.

M^{me} le D^r DEGOS.- Alors, c'est disponible.

[REDACTED], pour la HAS.- En 2017, vous l'avez évalué dans la même indication. Vous lui avez donné avec une place en première ligne avec ASMR V. Vous avez déjà donné un accès à IMBRUVICA dans cette population.

Là, c'est juste une réévaluation pour l'ASMR versus un bon comparateur par rapport à la première évaluation qui avait été faite versus le chlorambucil seul.

M. Le D^r BINARD.- Il ne faut pas nous mettre en situation difficile si nous mettons une abstention au dossier en monothérapie... La seule justification d'un éventuel SMR insuffisant de l'association... C'est une question de stratégie. Nous pouvons mettre en défaut la stratégie de l'association justement parce qu'on rend disponible la monothérapie.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Elle est déjà disponible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est une réévaluation sur la base de cet essai. Ce n'est pas le cas de l'extension d'indication en bithérapie.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous ne sommes pas super logiques à avoir émis des critiques sur l'évaluation initiale, le comparateur n'était pas bon. Là, on répond en quelque sorte aux critiques que nous avons émises. Ce n'est pas très logique de garder la même évaluation.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord. En dehors du fait que cela nous dérange, il ne faut pas être plus royaliste que le roi. Nous avons émis des critiques, elles ont été résolues. Nous avons des effets spectaculaires. Même si nous n'avons pas les données sources, je ne pense pas que l'on puisse pénaliser outre mesure ce type de résultats. On demandent un ASMR III, cela me paraît délicat. Étienne propose un ASMR IV. Vous jugez ?

M. Le P^r GUILLOT.- C'est dans le sous-groupe des patients qui ne sont pas éligibles à RFC ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous ne changeons pas l'évaluation des patients qui ont une délétion 17p.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour les patients qui ont une délétion, ce produit a une ASMR III. Cela a été évalué en 2015. C'est un autre sujet.

M. le D^r LENGLINÉ.- Cela me va.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un produit un peu efficace. Nous passons au vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour aller dans le sens de [REDACTED], la demande de réévaluation est précisément sur l'ASMR V. Nous sommes vraiment dans la case de l'ASMR V. Nous ne touchons pas à l'ASMR III dans la del17p.

M. LE PRÉSIDENT.- Le laboratoire demande un SMR important, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 18 voix

Abstention : 1

Le laboratoire demande un ASMR de niveau III, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 16 voix

ASMR V : 1 voix

Abstention : 2

Merci beaucoup.

Il faut passer au dossier précédent, toujours IMBRUVICA. Nous en avons longuement parlé. Nous avons vu que les résultats paraissaient intéressants, mais il y avait tout de même un certain nombre de critiques, de limites que nous avons évoquées.

Étienne a bien différencié les deux études. Nous avons un essai qui apportait des points positifs, mais qui paraissait moins intéressant sur le plan de la prescription dans la LLC. Là, il y avait un problème de comparateur.

M. le D^r LENGLINÉ. - Les limites portent sur le bras comparateur et le bras expérimental.

[REDACTED], pour la HAS. - Je demande à Étienne de confirmer. Pour la délétion 17p, le bras comparateur n'était pas le bon. Pour celle-ci, nous n'avons pas les bonnes données. Ce sous-groupe doit être éliminé pour le SMR. Nous n'allons pas le donner dans toute la population de l'AMM pour l'association. Nous allons le donner pour les patients UNFIT et en dehors de la délétion. Dans la délétion, nous aurions aimé avoir l'association versus ibrutinib qu'il est la référence depuis 2000.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Est-ce que nous séparons les FIT qui seraient éligibles à la fludarabine et les del17p et nous faisons les UNFIT qui sont avec le bon comparateur ?

M. le D^r LENGLINÉ. - Nous pouvons, mais ce n'était pas vraiment la question de l'étude. En effet, les réserves que nous pouvons émettre sur le bras comparateur ne sont pas les mêmes dans le groupe del17p que dans les autres. Il y a des réserves dans les deux situations, mais ce ne sont pas les mêmes.

[REDACTED], pour la HAS. - L'AMM est large. C'est LLC première ligne.

M. le D^r LENGLINÉ. - Nous aurions aimé comparer dans le groupe del17p le bras de référence, ibrutinib seul, avec association. Dans l'autre bras, c'est plus une question sur l'incertitude de l'immunochimiothérapie qui est questionnable.

M. LE PRÉSIDENT. - Il faut voir si on stratifie le SMR ou pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Il y a trois groupes. Le premier, celui des éligibles à la fludarabine, il n'y a aucune donnée.

M. le D^r LENGLINÉ. - Ce n'est pas la population de l'étude.

M^{me} GRANDE, pour la HAS. - Il faut vous prononcer sur cette population, car elle est couverte par l'AMM. Puis, il y a les UNFIT où il y a les données. Puis, vous avez les patients

del17p (dernière case à droite). Il y a des données, car 18 % des patients avaient une del17p, mais la comparaison est versus GAZYVARO + chlorambucil. Ce n'est pas le traitement des patients qui en relèvent d'une del17p en première ligne. Je vous laisse commenter.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne suis pas d'accord pour segmenter. Nous n'avons pas fait pour la monothérapie. L'essai a été construit comme il a été construit. Nous pouvons le regretter, dire que cela met un bras en désavantage, nous n'allons pas pouvoir saucissonner en fonction d'un essai qui était global. Je pense qu'il ne faut pas saucissonner l'avis.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour la monothérapie, vous ne l'avez pas fait parce que c'est une réévaluation. Dans l'avis de 2017, il y avait déjà la distinction de faite. Vous ne resaucissonner pas, car vous ne vous reprononcez pas sur l'important/III donné dans le cas d'une délétion.

M. LE PRÉSIDENT.- En 2017, nous avons apporté.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je le redis. Vous avez vu la monothérapie. C'est le vote que vous venez de faire. La monothérapie, vous pouvez l'utiliser dans la del17p. C'était la toute première évaluation d'IMBRUVICA en 2015. Vous aviez mis un ASMR III.

L'autre partie, chez ceux qui n'ont pas la del17p, c'était une extension d'indication. Vous l'avez mis chez les unFIT et vous aviez mis ASMR V en 2017. Le laboratoire a demandé la réévaluation précisément dans cette indication. Vous venez de la revoter. Maintenant, vous devez vous prononcer sur l'extension d'indication, dont l'AMM est la LLC non précédemment traitée. C'est possiblement tout. En fonction des données, nous regardons si vous avez besoin d'isoler des groupes. Vous pouvez contredire le raisonnement.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ferai moins compliqué. Je suis partisan de voter un SMR insuffisant et d'expliquer la place dans la stratégie en disant qu'en fonction des situations, il n'y a pas de place de cette association pour les différents cas : chez les FIT parce qu'il n'y a pas de données, chez les del17p...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans une partie, la verte, il y a une comparaison versus un comparateur cliniquement pertinent, GAZYVARO + chlorambucil. Il faudra donner les arguments pour voter un SMR insuffisant. Pour moi, ce n'est pas clair.

M. le D^r LENGLINÉ.- Pour les patients unFIT, donc la population de l'étude sans del17p, nous avons débattu sur le bras comparateur. Ce sont potentiellement des patients éligibles à R-bendamustine. Il y a le rapport bénéfice/risque. Je pense que nous avons débattu.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est moins clair. Attention à la rédaction.

M. le D^r LENGLINÉ.- Et surtout sur l'absence de données de bénéfice de la bithérapie.

M. LE PRÉSIDENT.- Le bénéfice est prouvé. Le problème, c'est le comparateur.

M. le P^r DUFOUR.- Je comprends bien que pour ceux qui peuvent recevoir de la fludarabine, le problème est réglé. Pour ceux qui ont la délétion 17p, c'est l'ibrutinib. Mais entre les deux,

nous n'avons pas les données. Nous avons les résultats de la population globale, ceux sur la sous-population, mais entre les deux, nous n'avons pas les données.

M. le D^r LENGLINÉ.- Si nous donnons un SMR à la monothérapie et que nous évaluons ensuite un dossier en bithérapie, cela revient à dire que nous évaluons le GAZYVARO. Nous avons évalué le pendant inhibiteur. C'est le bénéfice supplémentaire apporté par GAZYVARO que nous allons évaluer en donnant un SMR dans la population qui n'est pas del17p. Aujourd'hui, nous n'avons pas de données nous permettant d'évaluer le bénéfice supplémentaire apporté par GAZYVARO, par rapport à une monothérapie par ibrutinib seul.

M. le D^r VANIER.- Au final, l'étude de la bithérapie est la même que celle de la monothérapie. Les deux études sont une réplification de la même étude, puisque dans la deuxième, le bras comparateur élimine l'effet du GAZYVARO.

M. le D^r BLONDON.- Étienne, j'aurais aimé que tu me reprécises quelque chose sur le bras comparateur avec le chlorambucil/GAZYVARO. Tu dis qu'il n'est pas optimal, mais y a-t-il eu des comparaisons face à face avec celui qui est dans notre étude R-bendamustine ?

M. le D^r LENGLINÉ.- La réponse est non. Il n'y a pas de comparaison face à face. En revanche, quand c'est un bras d'une étude, les durées de PFS ne sont pas les mêmes. C'est quasiment du simple au double. Les patients de l'étude en bithérapie, qui reçoivent obinutuzumab + chlorambucil ont une médiane de PFS vraiment courte, y compris chez des patients qui ont reçu ce traitement dans d'autres essais.

M. le D^r BLONDON.- Je reviens dessus. C'est un point essentiel. On dit que le bras comparateur n'était peut-être pas pertinent dans cette étude. C'est un consensus professionnel fort, ce que tu dis ou pas. Sur les données présentées, les deux sont mis au même niveau.

M. LE PRÉSIDENT.- Et c'est dans les recommandations. Je suis très gêné aussi.

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce n'est pas un consensus professionnel fort.

M. LE PRÉSIDENT.- Je veux bien qu'il y ait des critiques sur la population étudiée, sur le comparateur. De là à mettre de côté cette association, cela me paraît compliqué.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne vois pas pourquoi on se pose autant de questions. On a vu une maladie où on dit que A est bien par rapport à un comparateur. Là, sur la même cible, on nous donne A+B, et il faudrait approuver A+B alors que l'on ne connaît pas le bénéfice par rapport à A. Quand nous regardons les résultats de l'association, la morbidité hématologique est identique. Il n'y a pas d'amélioration des complications hématologiques. L'essai était mal désigné parce que nous ne savons pas si A+B fait mieux que A.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est le fond du problème : savoir si on évalue GAZYVARO ou l'association. Que jugeons-nous ? L'expert l'a souligné : il est probable que peu de patients reçoivent une bithérapie in fine.

M. le P^r CLANET.- Si nous avons le même effet avec A qu'avec A+B, il y a peut-être une perte de chance pour les patients qui auront A+B, car B est susceptible d'avoir un impact sur la

santé publique et les patients. Dans une étude comme cela, il faut une étude trois bras pour discuter.

Du comment que l'on vient de voter un vote positif pour la monothérapie, je pense que c'est très difficile de décider que nous allons voter également la même chose pour une bithérapie où les incertitudes que nous venons de discuter me paraissent tout à fait inadéquates.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons une autre étude montrant qu'il y a tout de même une efficacité non négligeable de cette association avec un comparateur qui n'est pas très recevable. Je trouve quand même que nous n'avons jamais été aussi sévères.

M. le P^r CLANET.- C'est pourquoi je disais que je pensais que le fait de voter les deux en même temps faisait que nous allions voter dans une stratégie et non pas uniquement sur les dossiers respectifs de l'un et l'autre. Là, nous sommes en train de voter dans la stratégie.

M. le D^r LENGLINÉ.- Vu les débats que cela suscite, c'est peut-être une bonne idée de séparer les situations et de voir ce le vote dans la situation non d'ajout chez les patients unFIT. En gros, les deux options, c'est voter un SMR dans cette population-là suffisant avec éventuellement pas d'ASMR, parce que nous ne savons pas si cela fait mieux que la monothérapie, pour laquelle nous venons de voter un ASMR IV, ou que nous considérons que le SMR sera insuffisant.

M. Le D^r BINARD.- Je suis plutôt favorable au SMR insuffisant en association. C'est une question de stratégie. Ce n'est pas parce qu'une étude est positive que la stratégie thérapeutique pour un patient est d'utiliser cette thérapeutique. Nous en avons mis des SMR insuffisants aux anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde parce qu'ils n'ont pas de place en première ligne, même si les études montrent que cela fonctionne très bien. C'est parce qu'en termes de stratégie, c'est ridicule.

C'est une étude add-on. Il faut juste montrer que le « add » apporte quelque chose au « on » et que c'est mieux. Sinon cela n'a aucun sens. Mais nous n'avons pas de données montrant que mettre cela en plus apporte quelque chose au patient. Nous pouvons juste peut-être supposer que cela apporte des effets secondaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut évaluer les résultats l'essai clinique.

M. Le D^r BINARD.- Ce n'est pas que l'essai clinique, c'est toujours la place des résultats de cet essai dans la stratégie clinique. Ce n'est pas parce qu'un essai clinique est positif que nous devons donner un SMR suffisant et un accès au remboursement.

M. le D^r LENGLINÉ.- La place dans la stratégie est un déterminant du SMR.

M. le D^r KOUZAN.- Premièrement, le but de l'industriel dans cet essai, c'était de voir s'il y avait un impact sur la maladie résiduelle. Ce but n'a pas été atteint.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'était pas le critère principal.

M. le D^r KOUZAN.- Non, mais c'était leur pari. Deuxièmement, on a une stratégie où on prend un traitement par la bouche en ambulatoire plus une perfusion tous les 15 jours. Nous

venons d'accorder un bénéfice substantiel au traitement ambulatoire. Nous n'avons aucun élément de comparaison pour dire que le médicament avec l'intraveineux tous les 15 jours amène un bénéfice sur la monothérapie. Je vois que, dans le cancer du poumon, il y avait plein d'avis où nous disions qu'ils ne sont pas comparés à la bonne option. Là, la comparaison, ce n'est pas la bonne option.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur le fait que ce ne soit pas la bonne option, je pense que tout le monde est d'accord. C'est la façon de le prendre en compte dans le vote, que vous traduisez la prise en compte dans le SMR et l'ASMR.

M. LE PRÉSIDENT.- Le comparateur est pertinent ou pas ? Il est admis par les sociétés savantes. Nous évaluons un traitement versus un comparateur. Je conçois que ce n'est pas aussi fin que d'évaluer la stratégie thérapeutique que nous évaluons toujours. Mais... Nous allons voter.

[REDACTED], pour la HAS.- Je rappelle la difficulté que Patrick Dufour a signalée. Vous allez voter sur 35 % de la population de l'étude. 65 % avaient la mutation, donc on les exclut. Dans cette étude, il ne reste que 35 % unFIT, pour qui vous allez accorder un SMR. C'est une difficulté avec absence du bras de comparaison qui n'est pas dans cette étude la monothérapie par ibrutinib.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est la même difficulté que dans le dossier précédent. Ce n'est pas quelque chose qui différencie les deux dossiers.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est 17 % dans l'autre.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans l'association, c'est 65 %.

M. le D^r BLONDON.- De quoi ?

[REDACTED], pour la HAS.- 65 % des patients de l'étude avaient toutes les mutations et donc ne relèveraient pas du bras de comparaison utilisé dans l'étude. Si nous décidons a priori de ne prendre que les unFIT, donc les patients ne relevant pas d'un traitement par fludarabine, et nous disons que le traitement pour les mutations, c'est la monothérapie par ibrutinib, il nous reste 35 %. Sur ces 35 %, nous n'avons pas de data spécifique.

La SSP a été analysée dans le global. Après, elle a été analysée 65 % et elle montre une différence en faveur de l'association.

M. le PRÉSIDENT.- Nous allons passer au vote. Nous avons suffisamment délibéré.

Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 0 voix

SMR modéré : 0 voix

SMR faible : 0 voix

SMR insuffisant : 18 voix

Les discussions sont nécessaires et évolutives. Elles peuvent aider à faire évoluer les votes.
C'est leur but.

Abstention : 1

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