



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 (LLC non traité) – Extension d'indication

M. LE PRÉSIDENT.- Nous avons également plusieurs indications.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer aux débats et au vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous commençons par la LLC, association ibrutinib + GAZYVARO.

(L'expert, Bruno Quesnel, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints, Bruno Quesnel. Nous passons IMBRUVICA. Je demande au chef de projet de présenter le dossier et nous vous cédon

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons une extension d'indication d'IMBRUVICA, ibrutinib par voie orale, dans le cadre d'une association à l'obinutuzumab, GAZYVARO, pour le traitement de première ligne de la LLC.

La Commission de la Transparence a déjà évalué l'IMBRUVICA en monothérapie en première ligne de LLC, en 2017. Vous lui avez accordé un SMR important et une ASMR V. C'était, dans le dossier initial pour la monothérapie, une comparaison versus le chlorambucil seul. Vous avez jugé dans cet avis que ce n'était pas le comparateur pertinent.

Aujourd'hui, nous le voyons dans le cadre d'une bithérapie. Le dossier est fondé sur une étude ouverte randomisée, comparant la bithérapie ibrutinib (IMBRUVICA) + obinutuzumab (GAZYVARO) versus une autre bithérapie chlorambucil et obinutuzumab.

Le critère principal était la survie sans progression. L'étude a inclus des patients âgés de 65 ans et plus ou en dessous de 65 ans avec des pathologies coexistantes, des comorbidités qui contre-indiquaient l'utilisation d'un protocole, le RFC, à base de fludarabine, la référence pour les patients dit RIT en bon état général.

La firme sollicite un SMR important et une ASMR IV. Le dossier de la monothérapie que j'ai cité, évalué en 2017, fait l'objet d'une réévaluation qui sera présentée à l'issue de la première évaluation qui concerne l'association de IMBRUVICA au GAZYVARO.

Le Professeur Quesnel a accepté de nous aider pour l'expertise de ce dossier. Je le remercie au nom de tous les membres de la Commission. Je lui passe la parole pour vous donner déjà les éléments sur la stratégie thérapeutique de traitement de la LLC, puis revenir sur les résultats de l'étude ILLUMINATE que j'ai citée en premier lieu.

M. le P^r QUESNEL.- Bonjour. On m'a demandé d'étudier les deux dossiers, la révision de l'ibrutinib et la demande d'extension en association.

Je vais commencer rapidement, puisqu'on m'a signalé que tout le monde n'est pas hématologiste dans la pièce, de rappeler la LLC et les indications de traitement en première ligne. La LLC, c'est l'hémopathie lymphoïde maligne. Elle est relativement fréquente parmi

les hémopathies, mais c'est un cancer relativement rare. Il y a à peu près 1500 cas par an, dont une majorité va se présenter de façon tout à fait indolente au départ. Nous pensons qu'il y a un continuum entre des clones lymphoïdes B, indolents, que l'on doit trouver fréquemment dans la population générale, jusqu'à la leucémie lymphoïde chronique dont le diagnostic est assez facile, se fait sur la présentation d'une lymphocytose en général éventuellement d'un syndrome tumoral et des marqueurs immunophénotypiques.

Sur les patients traités, la LLC est une maladie du sujet âgé. On dit que c'est une maladie de la retraite. La médiane d'âge est de 71 ans. Il n'y a pas de cas en pédiatrie, les cas de moins de 40 ans sont rares. Beaucoup de patients ont plus de 60 ans.

Les patients qui vont devoir être traités vont avoir des critères relativement précis pour être traités : en général, des stades B et C, c'est-à-dire des masses ganglionnaires tumorales et des atteintes, des cytopénies, et éventuellement des manifestations générales.

Pour les patients devant être traités en première ligne, nous allons choisir en fonction de l'état général, de l'âge.

Les patients pour l'instant qui ont moins de 65 ans, sans comorbidité sévère et autres, vont être traités par une immunochimiothérapie qui reste, pour l'instant, le RFC. C'est une association de fludarabine, cyclophosphamide et rituximab. Plusieurs études ont montré son avantage sur le chloraminophène notamment. Il a l'avantage de donner des réponses relativement durables et un inconvénient majeur, donner des toxicités hématologiques importantes, d'induire des hémopathies myéloïdes secondaires dans un nombre de cas non négligeables 5 à 10 %. Cela se manifeste dans la décennie suivant le traitement. C'est pourquoi on ne retrouve pas ses statistiques dans les études soumises. Puis, il y a une tolérance médiocre avec une immunosuppression relativement profonde. Le RFC reste un traitement de référence mais avec toxicité importante.

Pour la majorité des patients qui sont dit « unFIT » pour ce traitement par RFC, nous avons actuellement, comme option des immunochimiothérapies, soit chloraminophène/GAZYVARO, un anticorps monoclonal optimisé par rapport au rituximab, soit une association avec la bendamustine. Cette association BR est un peu plus toxique que l'association chloraminophène/GAZYVARO.

Un cas particulier sur la stratification de ces patients. Les patients notamment avec altération de la voie p53, soit sous forme d'une délétion 17p soit une mutation p53, sont résistants à l'immunochimiothérapie. C'est une vraie notion très défavorable. Toutes les lignes de traitement par immunochimiothérapie ont démontré leur inefficacité. Ces patients ont déjà l'indication des inhibiteurs du BRC ou du vénétoclax pour le traitement.

Nous parlons des patients non 17p non muté p53 essentiellement.

J'en viens aux études. Ils demandaient une indication dans l'association ibrutinib et obinutuzumab en première ligne. On s'adresse aux patients unFIT, donc non éligible au RFC. Il faut garder en tête les résultats et les toxicités éventuelles du RFC. Dans la population réelle, un certain nombre de patients sous RFC serait susceptible de recevoir cette combinaison dans la vie réelle par rapport aux études.

Les études en support de cette nouvelle indication, c'est l'étude ILLUMINATE, qui a randomisé entre ibrutinib et obinutuzumab versus chloraminophène et obinutuzumab. Les critères d'éligibilité de l'étude sont classiques pour ce qui est de l'âge, du caractère inéligible au RFC. Ils ont utilisé comme major end point, la PFS.

La PFS est un critère pertinent pour les hémopathies lymphoïdes chroniques en première ligne. La survie globale pour d'autres indications en cancérologie est un critère très pertinent. Autant pour une leucémie aiguë en première ligne avec des médianes de survie à huit mois, la survie globale est un critère très robuste qui doit être utilisé, autant pour les hémopathies lymphoïdes, la leucémie lymphoïde chronique ou le lymphome folliculaire. Il y a des patients avec une médiane d'âge élevé qui vont avoir une survie, même avec des traitements peu efficaces, avec des médianes de survie déjà longue.

Par ailleurs, les patients ont de nombreux cross-overs. S'il y a un patient de 80 ans avec LLC qui va recevoir une indication de traitement, on fait deux ou trois lignes de traitement, il va probablement finir par mourir d'une autre cause que la progression de la hémopathie. Il est difficile d'observer les différences de survie en première ligne. En deuxième ligne, c'est une autre affaire.

En première ligne, le critère de PFS est le critère pertinent pour ce type d'étude.

J'ai noté le critère qui est pertinent. Ils donnent en support également de la demande une méta-analyse qui compare toutes les études ayant comporté de la LLC en première ligne. Je n'ai pas retenu, par contre, cette étude comme support intéressant de l'indication, puisqu'il y a la seule comparaison directe qui nous intéresse, c'est dans l'étude ILLUMINATE. Les populations sont trop hétérogènes dans l'analyse pour être comparées. Cela permet simplement de situer la place de l'ibrutinib par rapport aux autres possibilités thérapeutiques. Mais cela n'apporte pas de support directement. On est passé entièrement sur l'étude ILLUMINATE pour ce critère.

Le comparateur utilisé dans l'étude, le chloraminophène/obinutuzumab, est un comparateur pertinent qui a été testé. C'est un comparateur pertinent, sauf pour les patients qui ont une délétion 17p p53. Comme pour toute immunochimiothérapie, les patients ne vont pas répondre ou vont répondre brièvement. La population de l'étude comporte essentiellement des patients non 17p p53. Le comparateur est tout à fait pertinent.

L'autre comparateur possible aurait pu être BR (bendamustine/rituximab), mais aucune étude n'a démontré sa supériorité indiscutable, si ce n'est par rapport à chloraminophène/rituximab, qui n'est plus une option thérapeutique aujourd'hui.

Un critère intéressant à garder l'esprit est le critère secondaire. C'est la maladie résiduelle. C'est la discussion par rapport à la monothérapie. A-t-on un gain en termes de maladie résiduelle ? Dans les données fournies, il n'y a pas de gain entre les deux bras en termes de maladie résiduelle. Avec les inhibiteurs de BCR, il y a peu de réduction de la maladie résiduelle. Elle s'améliore avec le temps, mais peu de patients ont une très bonne réponse, parce que c'est plus un inhibiteur de prolifération des cellules malignes qu'un inducteur d'apoptose.

Nous aurions pu penser que l'association avec l'anticorps améliore. Dans beaucoup d'hémopathies, en ajoutant un anticorps monoclonal, vous décroissez la maladie résiduelle (en tout cas, sa détection). Il semble que l'on ne voit pas cet avantage. L'intérêt d'associer un anticorps monoclonal anti-CD20 avec un inhibiteur de BCR n'est pas évident. C'est mon impression sur l'ensemble des données. La réponse obtenue avec l'inhibiteur de BCR seul en termes de maladie résiduelle doit être équivalente avec une association monoclonale. Je pense qu'à l'avenir, nous partirons plutôt sur les associations avec des BH3 mimétiques de type vénétoclax pour essayer d'améliorer ce niveau de maladies résiduelles. Cela a un effet suspensif. Nous aurons des patients avec un très bon contrôle de maladie et une maladie résiduelle positive, expliquant que l'on doit maintenir le traitement jusqu'à progression, contrairement au RFC où vous faites un traitement one shot avec reprogression et de nouveau un traitement.

L'effet, dans l'étude, est majeur. Nous avons une différence extrêmement importante de PFS. À trois ans, nous sommes à 79 % versus 31 %. En termes de résultats cliniques, c'est un résultat très important. Il y a quelque chose que j'ai oublié de mentionner sur les critères mais qui est important à garder à l'esprit. C'est la possibilité d'hémopathie maligne induite (le syndrome myélodysplasique). Le RFC est inducteur de 5 à 10 % d'hémopathies malignes myéloïdes induites. Elles apparaissent souvent après deux ou trois ans. Le maximum, c'est entre trois et sept ans. Cela s'observe dès que vous traitez un patient pour n'importe quelle néoplasie par un agent alkylant ou équivalent ou une radiothérapie.

Dans la LLC, c'est la combinaison de RFC qui semble particulièrement toxique de ce point de vue. Il y a probablement une pression de sélection, notamment par la fludarabine, de clone préexistant. Quand cela survient, c'est catastrophique. Les patients meurent vite, parce qu'ils répondent mal, ils sont souvent âgés, vous ne pouvez pas les allogreffer. En cancérologie, pour toute évaluation de drogue, il faut se poser la question des hémopathies malignes myéloïdes induites. Vous n'avez pas ces données dans les études, puisque le risque est entre trois et 10 ans.

Là, la comparaison n'était pas RFC versus ibrutinib + obinutuzumab. On peut juste faire des comparaisons historiques.

Par rapport à la combinaison chloraminophène/obinutuzumab, nous avons moins de données. Dans les cohortes, on voit des hémopathies myéloïdes induites, mais probablement à une quantité inférieure. Le RFC donne plus d'hémopathies myéloïdes induites chez les plus de 65 ans par rapport à bendamustine/rituximab. C'est clairement démontré. Il y a eu une actualisation récemment.

Il y a un avantage théorique des inhibiteurs du BCR, donc d'ibrutinib, sur des immunochimiothérapies, mais le problème, c'est que pour l'instant, nous n'avons pas de données en dehors des comparaisons historiques. Je mentionne ce point qui me semble à garder à l'esprit.

En conclusion, si je reprends les avantages possibles qu'apporterait cette combinaison, le gain de PFS est assez important et majeur sur une première ligne. Il est significatif. En termes de prise en charge thérapeutique pour ces patients, le fait d'avoir une PFS importante améliore la qualité de vie.

C'est utilisable chez les patients unFIT, qui sont la majorité de ces patients.

Comme mentionné tout à l'heure, ce sont des traitements avec peut-être une réduction à terme d'incidence des hémopathies myéloïdes. Cela reste à démontrer, mais par rapport au RFC, c'est probablement majeur.

Les inconvénients, c'est plus par rapport à ce que nous avons discuté. Vous êtes sur une combinaison et non pas sur ibrutinib en monothérapie. Ibrutinib en monothérapie, ce sont des patients que vous allez suivre en consultation sur les patients âgés. Il y a une prise en charge totalement ambulatoire, ce qui est un élément extrêmement important vu l'âge. Vous perdez avec l'association. C'est un traitement continu jusqu'à progression, encore une fois par rapport à RFC. C'est de la comparaison qui n'était pas faite. Vous n'avez pas de supériorité démontrée en termes de maladie résiduelle. C'est lié, mais cela pose la question de l'intérêt de l'association avec l'anticorps monoclonal. Avons-nous un gain de cette addition d'un anticorps monoclonal ? Ce n'est pas évident.

Il y a les risques spécifiques de l'ibrutinib. Il n'y a aucun nouveau signal en termes de toxicité identifiée. La toxicité identifiée, c'est celle des troubles du rythme, puis, des risques hémorragiques liés à l'effet antiagrégant, qui sont minimisés aujourd'hui. Les gens ont l'habitude d'utiliser ce type de combinaison. Il n'y a pas de signaux nouveaux dans l'étude et dans l'actualisation et les données de pharmacovigilance.

En ayant repris l'ensemble, je pense que la combinaison est susceptible d'apporter quelque chose avec un rapport BR favorable sur les patients par rapport au traitement de référence.

Une mention sur la population réelle par rapport aux populations de l'étude. Il est clair que si cette option est disponible, le caractère FIT ou unFIT des patients est dans une zone grise. C'est une appréciation clinique. Il y a le caractère FIT. La volonté du patient de recevoir un traitement simplement va influencer. Il est probable que la population débordera sur les patients actuellement sous RFC et qui seront sur ce type de combinaison. C'est extrêmement probable et c'est déjà ce qui se passe dans la vraie vie. Beaucoup de patients en première ligne reçoivent un inhibiteur de BCR. Voilà.

M. LE PRÉSIDENT. Merci pour cette présentation précise et mesurée.

M. le D^r LENGLINÉ. - Merci beaucoup. Presque tout a été dit. Merci d'avoir mentionné qu'il y avait peu d'hématologues dans la salle !

M. LE PRÉSIDENT. - Un.

M. le D^r LENGLINÉ. - Je vais peut-être insister sur les questions du dossier, car beaucoup a été dit.

En effet, les critères diagnostiques et les critères de début de traitement, c'est assez consensuel dans la communauté des hématologues. Mais cela ne pose pas vraiment de problème. La population d'inclusion dans l'essai, c'était, en gros, des patients pour lesquels la plupart des gens considèrent qu'ils ne sont pas éligibles pour un traitement par RFC. Ils ont plus de 65 ans ou moins de 65 ans et des comorbidités appréciées avec un score qui n'est pas particulièrement utilisé en pratique clinique, mais dans le cadre d'un essai, cela

permet de valider qu'ils ont des comorbidités. Cela correspondait quand même à une bonne partie des patients. 20 % avaient moins de 65 ans dans l'essai.

Les problèmes qui semblent importants à discuter, c'est presque 20 % des patients qui sont inclus, qui ont une anomalie de la voie p53 (délétion 17p ou mutation) en défaveur du bras contrôle.

Tout le monde sait que ces patients, on ne va pas leur proposer autre chose qu'un inhibiteur de BCR en première ligne. C'est à garder en mémoire dans la taille de l'effet. Il y a une analyse en sous-groupe montrant que les patients qui ont cette anomalie et qui sont dans le bras contrôle vont particulièrement mal.

Le bras comparateur, en effet, c'est un traitement de référence, mais il peut quand même être discuté. Il y a probablement des patients pour lesquels des cliniciens considéreraient que le traitement dans cette population de sujets âgés mais pas si âgés pourrait être rituximab + bendamustine. Il n'y a pas de comparaison directe entre GAZYVARO/chlorambucil et rituximab/bendamustine, mais cela peut être discuté. La question n'est pas résolue, mais elle me pose question : ce bras de référence, chlorambucil et GAZYVARO, dans l'essai a l'air de faire vraiment moins bien que dans les autres essais, notamment l'essai CLL1, essai à trois bras (ce bras, un bras rituximab + chlorambucil et un bras chlorambucil seul), où la PFS médiane dans le bras chlorambucil/GAZYVARO (bras contrôle de l'essai évalué) est de 26 mois alors que nous sommes à 19 mois. Nous ne savons pas très bien pourquoi. Ils ont l'air d'aller plus mal dans le bras contrôle de cet essai. Il semblerait qu'il y avait un contrôle des scanners extrêmement serré dans l'évaluation de la réponse à la maladie. Ce n'est pas recommandé en pratique courante qui aurait pu faire diminuer les durées de PFS. En tout cas, nous pouvons éventuellement discuter cela.

Concernant le bras expérimental, les questionnements ont été soulevés sur le bénéfice d'une monothérapie versus une combinaison avec un anticorps anti-CD20. Dans le contexte rituximab, il est admis qu'il n'y a pas de bénéfice entre rituximab et ibrutinib versus ibrutinib seul. Le rationnel biologique est de dire que l'ibrutinib empêche la cytotoxicité dépendante des anticorps. Ce nouvel anticorps anti-CD20 n'est pas utilisé avec ce mécanisme prédominant. Peut-être que cela apporte quelque chose, mais c'est vraiment questionnable. Je ne suis pas persuadé que s'il y a un accès, il y aura beaucoup de GAZYVARO prescrit en association.

Ce sont des essais avec énormément de cross-overs. L'étude de la survie globale est compliquée. Dans les maladies indolentes, quel est le bénéfice d'avoir un traitement en première ligne versus en deuxième ligne versus en troisième ligne, sur la survie globale, ce n'est pas tellement évident.

Pour finir, en effet, comme cela a été rappelé lors de l'examen des dossiers précédents, nous examinons des stratégies et pas seulement des traitements. L'ibrutinib, c'est à prendre en continu, ce n'est pas un traitement de six mois. Dans les essais cliniques, les taux d'arrêt de traitement sont généralement assez faibles. Dans la vie réelle, l'incidence cumulée d'arrêt de l'ibrutinib est souvent rapportée comme beaucoup plus importante en raison d'effets secondaires. C'est quand même à garder en mémoire. Cela dégrade un peu l'analyse que nous pouvons faire des données d'essais cliniques. Cela peut être jusqu'à 40 % des patients

qui arrêtent l'ibrutinib. Comme cela a été dit, quand on arrête l'ibrutinib, les patients rechutent immédiatement. C'est très suspensif comme traitement. C'est quand même à garder en mémoire.

Mon sentiment, c'est que le traitement de première ligne de la LLC est assez évolutif. Si nous donnons un SMR suffisant, il faut bien mentionner que nous n'avons pas la même ASMR dans le contexte de délétion de la voie 17p et anomalie de la voie p53.

Nous pouvons discuter des points que j'ai mentionnés.

M^{me} le P^r DEGOS.- Nous profitons de la présence de deux hématologues dans la salle. Quelle est la différence entre rituximab et GAZYVARO ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Je vais essayer de ne pas dire trop de bêtises. Il y a deux points à mentionner. Comme tous les produits qui ont les mêmes cibles, il y a toujours des problèmes d'équivalence de dose. La posologie du rituximab a été évaluée il y a longtemps, dans des contextes qui ne sont pas toutes les hémopathies exprimant CD20. Il y a possiblement des différences d'équivalence de dose.

Deuxièmement, c'est lié au mécanisme d'action. Quand on met un anticorps sur le CD20 exprimé par la cellule tumorale, plusieurs effets biologiques expliquent la destruction de la cible. Avec le rituximab, le mécanisme principal, c'est la cytotoxicité cellulaire induite par la fixation de l'anticorps. Avec GAZYVARO, c'est plus une toxicité directe de l'anticorps. Je ne peux pas en dire plus.

M. le P^r QUESNEL.- Le problème des LLC, c'est que cela exprime le CD20 mais avec une faible densité. Au départ, il y avait un doute sur l'intérêt du rituximab dans la LLC, parce qu'on jugeait que la densité était trop faible pour avoir un effet. Il s'est révélé que les études ont montré que cela servait à quelque chose, mais tous les efforts des anticorps monoclonaux ont été de faire des anticorps optimisant la DCC pour améliorer l'efficacité.

Il y a eu un vrai doute au départ, simplement sur le rituximab, sur son intérêt dans la leucémie lymphoïde chronique.

M^{me} le D^r DEGOS. La délétion 17p et p53 est détectée depuis longtemps ? Est-ce qu'on n'aurait pas pu faire le protocole en excluant ces patients ? Dernière question, je voudrais que vous mettiez au clair sur la toxicité cardiaque de l'ibrutinib.

M. le P^r QUESNEL.- Sur la délétion 17p et p53, nous revendiquons le premier papier en 1993 sur le pronostic défavorable des mutations p53 dans la LLC.

M^{me} le D^r DEGOS.- Le protocole a commencé en quelle année ?

M. le P^r QUESNEL.- Nous ne nous sommes intéressés à ça dans la pratique que plus tard. La recherche del17p est faite par fiche où on recherche une délétion. On peut, si nous faisons le séquençage, mais tous les centres ne font pas (cela dépend des panels) de mutation p53. Il n'y a pas d'équivalence entre del17p et p53. Il y a d'autres choses dans le del17p. On mentionne les deux. L'un et l'autre ont une signification très défavorable, mais peut-être pas exactement par le même mécanisme.

Avant de répondre complètement à la question sur l'effet dans l'étude, il y avait un déséquilibre sur un des bras, le bras contrôle, avec plus que del17p. Ils s'en sortent dans la présentation en disant qu'il y avait plus de patients avec statut mutationnel non muté. Parmi les critères pronostiques, il y a le taux de mutation aux immunoglobulines, qui n'est pas un examen fait en routine, qui est fait par une partie des centres mais pas tous. Il y en avait plus associé avec un principe défavorable et plus dans le bras expérimental. En mixant cela (mais après coup, c'est un peu le souci), ils considèrent autant de population défavorable contenue pour l'immunochimiothérapie dans le bras contrôle et le bras expérimental. Mais ce n'est pas tout à fait pareil. Clairement, les critères pronostiques qui permettent de stratifier dans la LLC (del17p, etc.) sont valables et validés dans les conduites d'immunochimiothérapie et non pas avec inhibiteur. À partir du moment où on utilise une thérapie ciblée, en inhibiteur de BCR et BH3 mimétiques type vénétoclax, on écrase ces différences. Elles ne sont plus valides et il faudra d'autres critères pour ces nouvelles molécules. Nous pouvons juger qu'il y a un problème sur les différences, mais cela n'a pas une importance extrême.

M^{me} le D^r DEGOS.- On ne peut pas les exclure du Service Médical Rendu. Toutes les LLC peuvent être traitées.

M. le P^r QUESNEL.- On ne peut pas identifier un sous-groupe particulier. Est-ce que l'on peut identifier un sous-groupe qui bénéficie plus particulièrement de cela ? Oui, mais c'est déjà connu : ce sont les del17p. Il n'est pas éthique aujourd'hui de les traiter par autre chose qu'une molécule ciblée, un inhibiteur de BCR ou vénétoclax.

Dans le reste de la population de la LLC, la grosse majorité, nous ne pouvons pas identifier avec les critères d'aujourd'hui de population spécifique. Il y a des sociétés savantes qui émettent des recommandations en fonction du statut mutations des immunoglobulines. Il y a des algorithmes. J'en ai mis un exemple dans un rapport. Cela repose sur pas grand-chose. Les données solides dont nous disposons ne permettent pas d'identifier une population qui va répondre mieux à ibrutinib que d'autres ou moins bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est la même question dans l'autre sens. La Commission va devoir se prononcer sur l'AMM. C'est la LLC non précédemment traitée, première ligne, sans notion del17p ou non.

Dans les évaluations rendues, la commission rendue une évaluation spécifique dans la délétion 17p en 2015. Elle avait validé la monothérapie. Nous avons compris la discussion : en échec de la fludarabine, qui est la majorité des patients, faut-il ajouter la bithérapie ? Mais dans la del17p, est-ce que vous allez prescrire IMBRUVICA + GAZYVARO pour ces patients puisque vous avez la monothérapie à disposition depuis 2015 ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Pour répondre de façon plus pragmatique, ce serait étrange d'avoir des ASMR différents en monothérapie dans les del17p en première ligne, en monothérapie avec ASMR III et là de faire différemment. Encore une fois, le bénéfice de la bithérapie avec GAZYVARO, à mon sens, n'est pas établi de façon extrêmement forte, qu'il y ait une délétion ou pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et le cœur ?

M. le P^r DAUBERT.- Je voudrais revenir sur les critères d'évaluation clinique de ces traitements. Vous avez expliqué que c'était une maladie du sujet plutôt âgé, avec un âge moyen de découverte de 71 ans. Je crois savoir que la médiane de survie des patients LLC en France est élevée. Cela rejoint la longévité de la population générale ou pas très différente. Nous sommes vraiment dans la maladie chronique.

Quelle est la vraie pertinence clinique du critère proposé, une survie sans progression ? Est-ce que cette survie sans progression est uniquement de retarder les rechutes hématologiques ou est-ce associé à des critères d'amélioration clinique quantifiables, en particulier en termes de qualité de vie, de prévention des hospitalisations et autres ?

M. le P^r QUESNEL.- C'est assez évident. Vous avez un patient LLC qui a des cytopénies, des masses tumorales élevées et autres, s'il est en réponse, qu'il corrige ces cytopénies et qu'il y a réduction des masses tumorales et amélioration d'état général, nous allons l'obtenir avec une réponse, qu'elle soit partielle ou complète. Ce sont des critères classiques de cancérologie, en termes de réponse. Ce sont des patients pour lesquels on a un gain de survie sans progression, qui n'ont pas de signe clinique de hémopathie jusqu'à nouvelle progression.

M. le P^r DAUBERT.- Je suis d'accord, mais est-ce quantifié dans les différentes études, en particulier en termes de qualité de vie ?

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez des critères objectifs correspondant à l'intérêt de l'allongement la PFS ?

M. le P^r QUESNEL.- Ils sont simples. C'est un patient qui n'est plus transfusé, qui n'a plus complication infectieuse alors qu'il était hospitalisé. Un patient en réponse d'une hémopathie lymphoïde, quelle qu'elle soit et a fortiori une LLC, a par définition moins d'hospitalisation. Quand vous êtes en progression, vous avez des masses tumorales élevées et donc forcément une qualité de vie dégradée. Nous ne parlons pas d'une simple réduction d'un volume ganglionnaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y avait une question sur la toxicité cardiaque ?

M. le P^r QUESNEL.- Cela dépend des ACFA, qui sont gérables. Il y a des recommandations pour gérer ces toxicités cardiaques. En toxicité, c'est l'ACFA. À ma connaissance, c'est le sujet qui concerne assez peu de patients. Il y a des adaptations de dose permettant de gérer.

M. le D^r LENGLINÉ.- Et il y a des hypertensionns.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas forcément de lien.

M^{me} le D^r DEGOS.- A-t-on une idée du mécanisme des troubles du rythme ?

M. le P^r DAUBERT.- Ce sont des patients âgés ?

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est l'âge ?

M. le P^r DUFOUR.- En complément de toutes ces discussions des facteurs de risque, nous avons des résultats globaux sur la PFS qui montre un gain important, nous avons des résultats sur le sous-groupe à haut risque qui a ses mutations, et entre les deux, est-ce que nous avons les résultats de ces gens qui ne sont pas à haut risque ? Cela donne quoi en EPS ?

M. le P^r QUESNEL.- Il n'y a pas eu d'analyse. Cela manque dans la clarté de l'étude. Nous n'avons pas de détail. La population est analysée de façon globale.

M. LE PRÉSIDENT.- Quelle était la question ?

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons des résultats de PFS sur la population dans sa globalité, sur le haut risque, mais les autres ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- Quels sont les critères de choix qui vont vous amener en première ligne à mettre ibrutinib seul ou l'association avec GAZYVARO ?

M. le P^r QUESNEL.- Si la question est à moi en tant que clinicien, je ne prescris que de la monothérapie actuellement. Étant hématologue à Lille, si un patient arrive de Maubeuge, fait 150 km, je préfère un suivi sans preuve actuellement. Nous discutons de cette comparaison, puisque c'est l'étude apportée, mais je considère, compte tenu des données, que nous n'avons pas d'élément permettant de dire que nous apportons quelque chose avec l'addition d'un anticorps. Je ne vois pas l'intérêt d'ajouter un coût. Il n'y a pas de toxicité supplémentaire, mais je ne vois pas d'intérêt à ajouter un coût et de l'hospitalisation par rapport à une molécule dont le l'intérêt est justement une amélioration de la qualité de vie par un suivi en ambulatoire.

Pour compléter, le champ thérapeutique est très large. Il y a beaucoup de nouvelles molécules. L'ibrutinib, en monothérapie ou en association, c'est une affaire deux ou trois ans. Après nous aurons inhibiteur de BCR et vénétoclax. Je n'ai pas mentionné tout à l'heure : la leucémie lymphoïde chronique est une maladie considérée encore aujourd'hui comme incurable, mais l'âge est élevé. Hormis quelques rares patients allogreffés... Il y a des projets et des études cliniques qui démarrent de CAR-T cells. Le schéma que j'ai vu passé, c'est de faire six mois d'ibrutinib pour réduire la masse tumorale, avoir un contrôle et de faire un CAR-T, one shot permettant peut-être, avec l'idée d'avoir une curabilité de la LLC, d'avoir une toxicité peut-être ciblée mais pas de long terme.

D'ici trois ou quatre ans, cela va sûrement beaucoup changer. Il est possible, par ailleurs, les BH3 mimétiques massivement arrivent en première ligne. Il y a un vrai effet sur la profondeur de la réponse, sur le caractère souche dans la LLC. Les BH3 mimétiques ont une activité que n'ont pas les inhibiteurs de BCR et les monoclonaux. Ce sera très évolutif. Nous discutons de quelque chose qui aura une demi-vie relativement courte, mais qui est ce dont on dispose aujourd'hui.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à Jean-Pierre puisqu'une association de patients s'est prononcée.

M. Le P^r THIERRY.- C'est l'association « Soutien/information à la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström ». Ce qui est intéressant, c'est qu'ils ont un fichier

de 2500 personnes. Ils envoyaient les six questions de la HAS et ils ont eu 119 réponses. Le problème, c'est du qualitatif. Il n'y a qu'un pourcentage.

Cela rappelle l'impact. Il y a un fort niveau d'anxiété, dès le diagnostic, avec une augmentation des distances sociales et un impact sur le couple, la famille, etc.

D'une façon générale, ce qui est rapporté, c'est que les patients connaissent bien le sujet (peut-être aussi parce que ce sont des seniors). Il y a un très fort recours aux médecines alternatives, à l'homéopathie, à la kinésithérapie et aux médecines douces en parallèle.

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

M. Le P^r THIERRY.- Il y a quelques éléments sur la comparaison entre l'ibrutinib et le traitement classique. C'est un traitement aisé par voie orale qui est vu comme efficace avec peu d'effets secondaires. Ils en citent quand même, notamment liés à la coagulation, mais pas seulement. C'est extrêmement apprécié. Ils demandent même un suivi ambulatoire au départ avec une augmentation de la durée de prescription de plus d'un mois, permettant à certains retraités de voyager plus longtemps. Mais c'est intéressant.

Il y a des inquiétudes. La durée de traitement n'est pas comprise. En tout cas, c'est ce qui est reproduit là-dedans ainsi que la peur des effets secondaires et des clones.

Globalement, la voie d'administration et le suivi sont présentés comme un plus. Mais il n'y a aucune mention de la combinaison. Ils ne parlent que d'ibrutinib sans combinaison.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de noter cette contribution.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Je voulais faire un commentaire sur l'intervention de Claude. En termes de survie, les patients âgés ayant une LLC n'ont pas la même survie que sans LLC. Dans les B symptomatiques ou les C, même après 80 ans, il y a une différence majeure de pronostic liée à cette pathologie qu'il n'ait oubliée ou qu'il n'y ait pas de traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Précision importante.

M. le D^r KOUZAN. Ce dossier me pose beaucoup de problèmes. Je passe sur le fait qu'il y a 20 % des patients dans un bras qui ne tirent aucun bénéfice du bras dans la chimiothérapie. J'ai deux grandes questions. La première : pourquoi est-ce que l'association est présentée comme l'alternative ? La monothérapie, je ne sais pas si elle a été évaluée contre ce comparateur et cela fait perdre l'avantage du traitement ambulatoire comme dans le rapport. Pourquoi prendre en charge une association qui peut-être n'a pas prouvé sa supériorité sur la monothérapie ?

Deuxièmement, OK, je comprends que la PFS est un end point parce que la survie est trop longue, mais est-ce que l'allongement de la PFS se traduit par une diminution de la morbidité ? Vous avez déjà répondu, mais dans cet essai clinique, est-ce qu'il y avait une évaluation de la morbidité liée à la PFS ou pas. Si c'est juste une PFS, que ce soit sur la taille de ganglion ou le nombre de lymphocytes, ce n'est pas la même chose que d'avoir une vraie morbidité (transfusion, hospitalisation). Cela a-t-il été bien étudié dans le protocole en question ?

M. le P^r QUESNEL.- Sur le dernier point, on peut aller sur la toxicité hématologique. Ce sont des événements infectieux de grade 3 ou 4 qui sont importants dans la LLC. C'est un des éléments majeurs de morbidité de ces patients. C'est une indication de traitement entre autres. Effectivement, nous pouvons regarder. Si je me rappelle bien, il n'y avait pas de différence entre les deux bras sur cet aspect.

M. le D^r KOUZAN.- Y avait-il une amélioration ?

M. le P^r QUESNEL.- Il y avait assez peu d'événements, si je me rappelle bien, globalement, hématologiques dans les deux bras.

M. le D^r KOUZAN.- Et pour la première question ?

M. le P^r QUESNEL.- Rappelez-moi.

M. le D^r KOUZAN.- Nous sommes devant un choix sur un anti-CD20 dans les deux bras avec la chimiothérapie. Est-ce que la monothérapie par ibrutinib a déjà été évaluée dans ce chaland de patients ?

M. le P^r QUESNEL.- Sur cette comparaison directe, non. Je pense qu'ils ont voulu isoler un aspect spécifique d'ibrutinib en faisant cette comparaison avec cette seule différence de l'ibrutinib, avoir une comparaison avec des anticorps dans chaque bras pour l'étude. Puis, quelque part, ils espéraient avoir une différence de MRD (puisqu'ils l'ont mis dans les critères secondaires). Ils ne l'ont pas eu. Cela revient à ce que l'on a dit tout à l'heure sur le faible gain dans la LLC de l'anticorps monoclonal. Le design est lié à cela, à l'espérance d'avoir un taux de MRD en support de la RFS.

M. le D^r KOUZAN.- Cette espérance ne s'est pas réalisée ?

M. le P^r QUESNEL.- Non, je pense que les monoclonaux n'apportent rien en termes de maladies résiduelles dans la LLC.

M. LE PRÉSIDENT.- Cette étude (à vous, prescripteurs) apporte quelque chose pour conduire un traitement de la LLC ?

M. le P^r QUESNEL.- Oui, sans GAZYVARO. C'est une cohorte supplémentaire qui vient s'ajouter à ce que nous connaissons déjà sur la monothérapie. Cela n'apporte pas d'élément qui m'inciterait à prescrire la combinaison. Dans la mesure où je n'ai pas de MRD supplémentaire, je ne vois pas l'intérêt de faire cette combinaison par rapport à la monothérapie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela ne vous apporte rien.

M. le P^r QUESNEL.- Non, par rapport à la monothérapie, mais cela vient en support de la monothérapie. Nous discutons du dossier de tout à l'heure. Cela objective la réponse, mais l'anticorps monoclonal, qui est un peu un parasite. Le monoclonal a relativement peu de toxicité.

M. le P^r CLANET.- Si je regarde le document que l'on nous a donné, il y a aussi l'association ARZERRA/chlorambucil. Nous avons donné un ASMR V à cette association. Nous pouvons imaginer qu'ils voulaient démontrer être supérieurs à cette association. C'est un autre anti-CD20, mais c'est anti-CD20.

M. le P^r QUESNEL.- Que ce soit dans la plupart des hémopathies lymphoïdes indolentes, l'obinutuzumab n'a pas démontré de supériorité par rapport à l'ofatumumab. L'ofatumumab est mal toléré, coûte cher et ne marche pas bien. Plus personne ne l'utilise.

M. le P^r GUILLOT.- Le bras contrôle n'est pas adapté à un pourcentage important des patients. A priori, ils sont résistants. Nous pénalisons le bras contrôle, donc on optimise l'autre.

Par ailleurs, est-ce que qu'ajouter le GAZYVARO à un patient déjà sous ibrutinib en rechute rattrapera une rechute ? Nous ne savons pas.

M. le D^r LENGLINÉ.- Pour quelqu'un qui progresse sous ibrutinib, l'attitude standard, c'est de changer tout. C'est vénétoclax.

M. le P^r QUESNEL.- Il y a la population 17p sur les études faites vers 2013. Ce sont des études relativement anciennes. À ce moment-là, les patients del17p étaient inclus dans ces cohortes. Aujourd'hui, on ne designera plus une telle étude et on fait une cohorte spécifique del17p, p53 pour l'isoler et une population LLC tout venant par ailleurs.

C'est simplement historique. Nous trouvons un léger déséquilibre de del17p dans le bras contrôle, mais un déséquilibre dans l'autre sens pour le statut nutritionnel des immunoglobulines qui est une autre situation pronostique dans le bras expérimental. Pour distinguer l'influence de ces équilibres croisés sur le résultat final, comme ce sont des sous-populations de petite taille. C'est très difficile à dire. Vu la différence observée, nous pouvons penser que cela n'influence pas beaucoup, mais il doit y avoir un effet.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour appuyer ces points, cette étude a été réalisée entre 2014/2018. La référence ibrutinib pour les délétions a été évaluée en 2015, donc un peu plus tard.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous allons délibérer, mais nous ne nous quittons pas.

(L'expert Bruno Quesnel, quitte la séance.)

J'ai besoin de l'avis d'Étienne, un peu compliqué.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous allons revoir la monothérapie dans 10 minutes. On nous demande d'évaluer le dossier en bithérapie. Nous avons remis en question l'intérêt de l'association, pour diverses raisons. Ce serait peut-être mieux de voter après les deux dossiers. L'évaluation de ce dossier dépend beaucoup de ce que nous allons décider pour le dossier d'évaluation de monothérapie.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu réserves tes réflexions. Nous passons à la monothérapie. Nous reparlons.

M. le D^r LENGLINÉ.- Cela me paraît plus logique de faire comme cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme cela, vous aurez en tête les données de la monothérapie. Elle a une ASMR V dans la partie non del17p. Ce sera l'occasion de voir pourquoi il y a eu cette ASMR V et quelle donnée il a aujourd'hui.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne le faisons pas d'habitude. Nous faisons un dossier, puis un autre, puis un autre.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pas nécessairement.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut me donner un exemple.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Les CAR-T cells.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est le même médicament.

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