



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 janvier 2021

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. IMBRUVICA – Extension d’indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons faire entrer Madame Vignon.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres peuvent siéger. Concernant Madame Vignon, ses liens avec un ou plusieurs des laboratoires en concurrence, dont le nombre est plutôt élevé, ne sont pas significatifs et ne la placent donc pas en situation de conflit d’intérêts.

(Mme le Docteur Vignon rejoint la séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Madame Vignon, bonjour et merci d’avoir attendu aussi longtemps. Nous voyons aujourd’hui le dossier IMBRUVICA dans la leucémie lymphoïde chronique. Le dossier va être présenté, puis vous et Étienne prendrez la parole.

Le Chef de Projet.- Je vous partage une diapositive.

Vous examinez la demande d’extension d’indication d’IMBRUVICA, l’ibrutinib, dans sa nouvelle indication en association au Rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d’une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée. Le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l’AMM, l’AMM étant très large, à savoir uniquement chez les patients éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose et ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53. Chez ces patients, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau II dans la stratégie et l’absence d’ISP.

Pour rappel, vous avez déjà évalué à plusieurs reprises l’ibrutinib en monothérapie, en première ligne de la LLC, et il a obtenu un avis favorable au remboursement chez deux catégories de patients, à savoir chez les patients ayant la mutation TP53 ou la délétion 17p, et chez les patients inéligibles à l’immunochimiothérapie par FCR.

Chez les patients éligibles à l’immunochimiothérapie par FCR, qui est notre comparateur de l’étude, un SMR insuffisant a été octroyé par la commission en l’absence de données comparatives. La date de l’avis du 8 février 2017.

Pour cette évaluation, les données sont issues de l’étude E1912 de phase 3 randomisée en ouvert comparative, versus la triple association d’immunochimiothérapie, qui est le protocole FCR ou RFC, qui comprend le Rituximab associé à la fludarabine et au cyclophosphamide. Cette étude a été réalisée chez des patients éligibles à ce protocole d’immunochimiothérapie.

Dans ce dossier, je vais brièvement vous exposer le fait que nous allons parler de trois facteurs de mauvais pronostic, à savoir la mutation TP53, la délétion 17p et le statut IGVH non muté. Les patients ayant la délétion 17p ont été exclus de l’étude et donc du périmètre de demande de remboursement du laboratoire. La mutation TP53 concerne 6 % des patients de l’étude. Le laboratoire a également exclu ces patients de sa demande de remboursement. Enfin, le statut IGVH non muté, le troisième facteur de mauvais pronostic, concerne 53 % des patients de l’étude. Nous avons une analyse en sous-groupe à visée exploratoire qui nous apporte des résultats selon ce critère.

Le Docteur Marguerite Vignon, qui est présente, va nous présenter les résultats. Etienne Lengliné a également expertisé ce dossier. Nous n'avons pas de contribution d'association de patients. Je laisse la parole à Madame Vignon.

M. le D^r VIGNON.- Bonjour. J'ai préparé quelques diapositives aussi. Merci beaucoup de m'avoir proposé d'expertiser ce dossier un peu complexe, qui prend en compte l'intérêt d'IMBRUVICA en association avec Rituximab chez des patients éligibles au RFC et qui ne présentent ni délétion 17p ni mutation P 53. La particularité de ce dossier est qu'il y a déjà une AMM en miroir avec l'Ibrutinib sans Rituximab chez les patients à haut risque qui sont considérés comme réfractaires à la chimiothérapie, donc les patients avec une délétion 17p ou une mutation P53, ou chez les patients plus âgés ou plus fragiles chez qui le traitement par fludarabine ne peut pas être donné.

La LLC est considérée comme l'hémopathie la plus fréquente chez l'homme et la troisième chez la femme. C'est une pathologie que l'on considère comme chronique, incurable, avec différentes phases de rechute. Les traitements ont été extrêmement modifiés ces dernières années. Il faut déjà noter que depuis au moins vingt ans, on exclu les patients avec une délétion 17p, puis plus récemment les patients avec une mutation P53, puisqu'on considère que ces patients sont complètement réfractaires à la chimiothérapie, donc on ne leur propose plus de chimiothérapie en première ligne.

Les modifications ou les progrès qui ont été faits récemment, c'est d'abord, dans les années 2000, l'ajout de la fludarabine chez les patients les plus jeunes, qui a permis d'améliorer nettement le pronostic des patients jeunes qui pouvaient supporter de la fludarabine en première ligne, puis l'ajout d'un anti-CD20, qui a clairement amélioré le pronostic des patients, à la fois chez les sujets jeunes avec le RFC et chez les sujets âgés avec la fludarabine, puis les nouveaux anti-CD20, qui ont obtenu l'AMM, avec en particulier l'obinutuzumab.

Dans les années 2014, le bouleversement a été vraiment les thérapies ciblées, avec l'Ibrutinib en particulier, dont on discute aujourd'hui, qui a déjà été utilisé en pratique courante chez les patients chez qui on ne fait pas de chimiothérapie en première ligne. On peut également l'utiliser chez les patients qu'on considère comme non éligibles au RFC.

Le but de cette étude est vraiment de se focaliser sur ces patients jeunes qui peuvent recevoir l'immunochimiothérapie de référence et qui n'ont pas de critère qui les rendrait réfractaires d'emblée à la chimiothérapie. C'est une étude randomisée de phase 3, avec une randomisation 2 pour 1.

Ils ont inclus 529 patients, 350 ont reçu le R-Ibrutinib jusqu'à progression, et 175 ont reçu le RFC, avec 6 cycles. C'est un traitement court dans le temps. Ils ont été stratifiés selon les critères pronostics classiques, à savoir l'âge, l'ECOG, le critère de Rai, qui est un critère de masse tumorale surtout utilisé aux États-Unis, et la présence d'une anomalie sur le chromosome 11, qui est considérée comme de plus mauvais pronostic. Il n'y a pas eu de stratification sur le statut mutationnel et ont été exclus les patients avec une délétion 17 p. Les patients avec une mutation P53 n'ont pas été exclus de l'étude. C'est l'un des reproches qu'on peut leur faire.

Pour moi, le bras comparateur est quand même le bras de référence dans cette situation, puisque le RFC est le traitement de référence utilisé chez les patients jeunes éligibles à la chimiothérapie. Les critères de diagnostic utilisés et les critères de traitement sont complètement classiques, ainsi que les critères d'évaluation.

L'objectif principal était l'analyse de la survie sans progression à trois ans. C'était une analyse intermédiaire qui était planifiée et qui est sortie positive pour le groupe R-Ibrutinib, avec une amélioration de la SSP de quasiment plus de 10 %, avec 89 % versus 72 % à trois ans, avec une diminution significative du risque de progression ou de décès.

Ce qui a fait beaucoup de bruit au moment de la publication de l'étude, c'est qu'il y a également un objectif en survie globale qui a été atteint. C'était un objectif secondaire, mais c'est vrai que dans le LLC, il est assez rare d'avoir une amélioration de la survie globale, puisque ce sont des pathologies chroniques et les avantages en survie sont longs à être mis en évidence, et ici nous avons une réduction du risque de décès chez les patients qui recevaient le R-Ibrutinib versus ceux qui recevaient le R-chimiothérapie, avec 4 décès versus 10.

Il est à noter que parmi les patients sous RFC, on avait quand même 4 progressions, ce qui est un peu étonnant. Cela peut peut-être s'expliquer par l'inclusion des patients P53. Ce sont des patients qui avaient reçu dans la majorité des cas de l'Ibrutinib en rattrapage et qui sont quand même décédés. Il y a également deux leucémies aiguës, qui peuvent être clairement attribuées au traitement par RFC.

Le bénéfice au R-Ibrutinib a été montré chez tous les sous-groupes qui ont été analysés. Les analyses en sous-groupe ont été faites pour les groupes mutés et non mutés. Je rappelle qu'on considère que les patients qui ont un statut GVH muté sont de meilleur pronostic, et ce sont clairement les patients qui répondent le mieux à la chimiothérapie. Cela représente à peu près 25 % des malades. Sur cette analyse qui n'était pas planifiée, il n'y avait pas de stratification sur le statut muté ou non muté. L'avantage se retrouve principalement chez les patients de plus mauvais pronostic, donc des patients non mutés.

Chez les patients mutés, aucune différence significative n'est mise en évidence pour les patients R-Ibrutinib versus RFC, en sachant que l'on peut discuter ces résultats puisqu'ils ne représentent que 25 % des malades, avec des patients qui sont de toute manière de très bon pronostic, donc avec finalement peu d'événements et un recul qui n'est pas très important, puisqu'il n'est que de trois ans.

En ce qui concerne les effets indésirables, on a des catégories d'effets indésirables complètement différents dans le groupe chimiothérapie versus le groupe RFC. Ce sont des effets secondaires bien connus de la fludarabine et l'Endoxan. Ce sont essentiellement des effets hématologiques avec un risque infectieux important, des neutropénies de grade 3 ou 4, qui sont significativement plus importantes dans le groupe RFC, avec 44 % versus 25 %, mais aussi des aplasies fébriles et des cytopénies prolongées. Sur le plan hématologique, la complication que l'on redoute avec l'association fludarabine plus Endoxan, ce sont les myélodysplasies et les leucémies secondaires.

On a deux patients, avec seulement trois ans de recul, qui sont décédés de leucémies secondaires dans le groupe RFC, et on peut imaginer qu'au fur et à mesure du recul, ce soient quasiment jusqu'à 5 % des patients qui développeront une myélodysplasie dans les essais.

Sous Ibrutinib, les effets secondaires sont vraiment différents. Ce sont des effets essentiellement cardiovasculaires, qu'il faut apprendre à gérer et qui sont décrits, dans cette étude, avec 13 cas de fibrillation auriculaire, 1 cas d'arrêt cardiaque, 1 mort subite. Ils sont donc vraiment liés à l'Ibrutinib, qui nécessite une surveillance et une attention particulière.

Parmi les limitations qu'on peut trouver à cette étude, il y a la non-exclusion des patients avec mutation P53. Je rappelle que quand l'étude a été écrite en 2014, il n'était pas encore considéré comme nécessaire de faire une recherche du statut mutationnel P53 avant de débuter un traitement, même si c'était de plus en plus fait. On a donc un petit peu plus de patients P53 mutés dans le groupe Ibrutinib. On peut imaginer que dans le groupe RFC, certains patients aient retiré leur consentement parce qu'ils ont eu connaissance du statut mutationnel. Il n'y a pas de stratification selon le statut mutationnel IGHV muté, donc nous ne pouvons pas tellement tirer de conclusions sur les analyses en sous-groupe, puisque ce n'étaient pas des analyses prévues initialement.

Il y a quelque chose qui n'est pas tellement discuté dans le dossier, mais c'est présenté dans les résultats de l'article. Il n'y a pas d'amélioration de la maladie résiduelle sous Ibrutinib. La maladie résiduelle est considérée comme un critère pronostic majeur pour connaître la survie sans progression dans la LLC. En fait, cela revient à rechercher des cellules circulantes, un seuil infraclinique. Quand elle est négative, on sait que les patients ont moins de risques de rechute. En fait, sous Ibrutinib Rituximab, on n'a pas une très profonde réponse parce que les patients répondent, mais avec une profondeur de réponse peu importante. C'est ce qui nécessite un maintien du traitement à long terme. C'est un traitement qui nécessitera d'être poursuivi jusqu'à progression, contrairement au FCR, où chez les patients qui répondent, la qualité de réponse est importante, et donc certains patients n'auront pas besoin de traitement pendant des années par la suite.

Je ne sais pas si vous voyez bien ces diapositives, parce qu'elles sont importantes. Ce sont les recommandations du FILO. Je pense que c'est quelque chose qui va jouer dans la discussion. Il y a des recommandations européennes et il y a des recommandations du groupe français, qui sont les recommandations du FILO, qui ont été faites dans le courant de cette année.

En pratique, chez un patient qui a une anomalie de P53, que ce soit la del17p ou la mutation P53, on exclut complètement la chimiothérapie et on recommande une thérapie ciblée, ou bien l'Ibrutinib, qui a déjà l'AMM et le remboursement, ou bien une autre thérapie ciblée en cas de contre-indication à l'Ibrutinib, en particulier cardiaque.

Chez les patients qui n'ont pas d'anomalie de P53, chez les patients qui sont non éligibles à la fludarabine, on laisse un peu le choix. En cas de statut IGVH non muté chez les patients de plus mauvais pronostic, on recommande quand même une thérapie ciblée, même si à l'époque il n'y avait pas encore le remboursement, puisqu'on considère que ce sont quand même des patients chez qui l'immunochimiothérapie sera clairement moins bien, comme l'ont montré les essais qui ont été publiés.

Chez les patients mutés, on laisse un peu le choix au clinicien. Les deux peuvent être faits de manière concomitante, puisque les essais n'ont pas montré de bénéfice dans les analyses en sous-groupe.

Chez les patients qui sont éligibles à la fludarabine, chez les patients non mutés on peut proposer du FCR ou de l'ibrutinib sur la base de cet essai, en sachant qu'à ce moment-là il n'y avait pas de remboursement. C'est pour cela que les groupes coopérateurs ont été assez prudents et n'ont pas pu enlever la chimiothérapie dans les propositions.

Chez les patients mutés, ils recommandent encore la chimiothérapie sur les bases de cet essai, puisque l'analyse en sous-groupe n'a pas montré de bénéfice dans cette sous-catégorie.

Cela reviendrait à dire que l'on fait de la chimiothérapie aux patients jeunes et qui ont une maladie de meilleur pronostic, sur l'argument de l'absence de données et sur les résultats extrêmement bons qui sont connus avec le FCR, avec des patients qui peuvent avoir jusqu'à dix ans de réponse derrière.

Les recommandations européennes ne s'alignent pas complètement. Les recommandations européennes, qui s'affranchissent un peu des remboursements, proposent l'immunochimiothérapie un peu à tout le monde, avec l'ibrutinib pour tout le monde, au choix éventuellement avec la chimiothérapie chez les patients qui sont mutés, chez qui, quand même, la chimiothérapie fait bien.

En conclusion, je trouve que du point de vue clinique, le dossier est important parce que c'est un vrai changement de paradigme dans la prise en charge de la LLC. Si vous voulez, le champ de l'indication de la chimiothérapie est en train de se restreindre de plus en plus. D'abord, on a exclu les patients les plus graves, donc avec délétion 17p et mutés P53, puis les patients les plus fragiles. Là, on est en train de proposer, chez à peu près tout le monde, le recours à la thérapie ciblée d'emblée. Ce sont des résultats qui, pour moi, ont une nette supériorité de l'association, à la fois en survie globale et en survie, avec des effets secondaires très différents, mais on s'affranchit quand même du risque de myélodysplasie, que l'on redoute énormément chez nos patients.

Le problème est maintenant d'un traitement à vie chez un patient jeune, avec une profondeur de réponse qui n'est pas très bonne. Pour répondre à cette question, il y a des associations actuellement en cours d'étude et qui seront probablement proposées dans les années qui viennent à l'AMM et au remboursement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup. Étienne ?

M. le D^r LENGLINE.- Je vais essayer d'aller vite, parce que nous sommes en retard. Dans le fond, j'ai trouvé que c'était plutôt un dossier qui posait un peu moins de questions que beaucoup d'autres. Je précise que nos deux rapports d'expertise ont été faits totalement en aveugle l'un de l'autre, et je crois que nous disons à peu près la même chose. Cela va permettre aussi d'aller plus vite.

Nous avons vu l'ibrutinib dans plein de contextes, sauf dans celui-là, qui restait, c'est-à-dire en comparaison avec le meilleur traitement d'immunochimiothérapie qui doit être proposé

aux patients qui peuvent le supporter en dehors des del17p. Le FCR est un standard de traitement international. Il n'y a aucun doute sur le fait que tous les hématologues du monde considèrent ce traitement comme la meilleure immunochimiothérapie quand elle est indiquée, quand elle doit être réalisée.

Je passe sur la mortalité et la morbidité de la LLC. Je rappelle que nous avons donné une ASMR III à Ibrutinib dans les patients qui ont une del17p sur la base d'études certes non comparatives, mais avec un pronostic mauvais de la chimiothérapie dans ce contexte, et d'études de thérapies ciblées qui sont maintenant anciennes et qui ont été actualisées récemment. Il y a une méta-analyse qui a été présentée au Congrès américain, qui n'est pas encore publiée mais qui montre des données de survie globale de quasiment 90 % à 50 mois chez des patients del17p avec Ibrutinib, donc les patients del17p ne posent pas tellement problème.

S'agissant de l'histoire de la mutation P53, ce ne sont pas des anomalies indépendantes l'une de l'autre. Certes, on ne recherchait pas la mutation P53 depuis aussi longtemps que la recherche de la del17p, qui est faite en FISH de façon tout à fait standard. Ce sont des anomalies qui, dans à peu près deux tiers des cas, sont associées. Cela explique aussi le fait que quand on a exclu cette del17p pour entrer dans ce protocole, on a en effet raté quelques pour cent de patients qui avaient une mutation P53 sans avoir la del17p, mais je pense que cela ne dégrade pas tant que cela le message de l'étude.

Cela le dégrade notamment nettement moins que les études que nous avons vues auparavant, quand le comparateur était des traitements inférieurs au RFC. Je vous rappelle que nous l'avons vu en comparaison au chlorambucil et en comparaison à BendaRituximab, déjà dans des indications pour les patients inéligibles, pour lesquels les études avaient inclus beaucoup plus de patients avec anomalie P53 et del17p. Disons que cela ne me gêne pas trop qu'il y ait ces patients.

Il y a une très bonne revue, publiée récemment dans le New England, sur les traitements de la LLC. Je vous encourage à la lire. C'est une étude académique. C'est peut-être aussi à mentionner. Pour moi, elle est de bonne qualité. La population d'inclusion est celle qui est conforme à la pratique. Le bras standard est celui qui est fait. On peut faire une petite critique dont nous n'avons pas parlé, à savoir les 6 injections de Rituximab. L'intérêt d'ajouter du Rituximab à Ibrutinib est un peu controversé depuis l'essai ALLIANCE. Nous aurions bien aimé avoir un bras Ibrutinib seul. Je ne sais pas ce qu'en pense Marguerite, mais dans le bras où l'on avait comparé BendaRituximab versus R-Ibrutinib versus Ibrutinib seul, il n'y avait pas de différence, en tout cas entre les deux bras qui comportaient de l'Ibrutinib. C'est vrai qu'on peut questionner cela. En période de virus Covid, où l'on essaie de limiter au maximum les injections d'anti-CD20, c'est une question qui selon moi est quand même pertinente de savoir s'il y a besoin de faire ces Rituximab. Bref, le bras expérimental est ainsi.

C'est R-Ibrutinib jusqu'à progression. En effet, l'Ibrutinib donne des réponses qui ne sont pas profondes. C'est un traitement suspensif. En gros, quand on l'arrête, les patients se mettent à progresser. C'est quand même un problème. Pourquoi se pose-t-on toutes ces questions avec le statut IGVH muté et non muté ? C'est parce qu'il y a quand même une proportion de patients pour laquelle ce traitement d'immunochimiothérapie, qui ne dure que six mois,

donne des survies sans progression très longues. L'idée du bras comparateur est de faire de l'Ibrutinib pendant toute la vie.

Pourquoi cela pose-t-il un problème ? C'est parce que les effets secondaires de l'Ibrutinib ont quand même l'air d'être sous-évalués dans les populations incluses dans l'essai. Les patients sont observés pendant la durée de l'étude, mais les effets cardiovasculaires et l'augmentation du risque hémorragique vont être continus au cours de la vie. L'incidence cumulée de la survenue d'effets secondaires va augmenter. C'est prouvé pour l'hypertension artérielle. Vous allez augmenter la proportion de patients qui risque d'avoir des effets secondaires. Si le bras comparateur permet avec six mois de traitement d'avoir une survie sans progression prolongée, c'est quand même à mettre dans la balance.

On peut aussi opposer le fait que les effets secondaires sont peut-être sous-estimés également dans le bras immunochimiothérapie, et notamment le risque qui est craint par tous les hématologues, à savoir le risque de syndrome myélodysplasique et de leucémie aiguë, et la médiane de survenue, comme tous les alkylants, est plutôt à 5 à 10 ans après la prise. C'est donc bien évidemment sous-évalué également dans les essais cliniques, et ce sont plus les études observationnelles de cohorte qui nous permettent d'avoir des données. C'est probablement autour de 5 % à 10 %, à 5 à 10 ans, de patients qui vont développer une myélodysplasie ou une leucémie aiguë après du RFC. C'est pour cela qu'on discute beaucoup de cette analyse en sous-groupe de la population favorable sous immunochimiothérapie.

En dehors de cela, je n'ai pas vraiment de critique de l'étude. On peut critiquer évidemment le critère de jugement, qui est toujours la survie sans progression dans les études de LLC. J'étais un peu déçu de ne pas connaître le nombre de patients du bras R-chimiothérapie qui avaient un cross-over après progression, mais il vraisemblablement très important puisque c'est une étude américaine. L'Ibrutinib était enregistré en deuxième ligne déjà au moment de l'étude, donc je pense que tous les patients du bras RFC qui ont progressé ont dû recevoir de l'Ibrutinib en deuxième ligne.

Je pense qu'il est assez important de noter qu'il y a une différence en survie globale qui est observée. C'est toujours une question que l'on se pose. Vaut-il mieux faire un traitement en première ligne ou en deuxième ligne ? L'observation d'un bénéfice en survie globale plaide quand même pour que l'Ibrutinib soit donné en première ligne. C'est vrai que c'est une étude qui diminue encore plus la place de la chimiothérapie.

Le champ de l'AMM est extrêmement large, notamment dans des indications que nous avons déjà évaluées. S'agissant des patients avec anomalie P53 et del17p, je crois qu'il n'y a pas lieu de modifier l'évaluation de la commission, qui date de 2015 mais pour laquelle il n'y a pas de données qui devraient nous faire changer cet avis. C'était un SMR important et une ASMR III.

Chez les patients qui ne sont pas éligibles au RFC, ce sont tous les débats que nous avons eus il y a six mois ou un an sur les études avec pour comparateur GA101, chlorambucil et/ou BendaRituximab. Nous avons donné un SMR suffisant à Ibrutinib en monothérapie contre R-Benda. C'était en 2020.

Dans la population de l'étude, puisque c'est dans celle-là qu'il faut trancher, je proposais quand même de différencier l'ASMR chez les patients IGVH muté ou non muté, notamment

parce qu'il me semble que le besoin médical n'est pas le même dans ces deux sous-groupes. Le patient qui a un statut IGVH muté a moins besoin de disposer de nouvelles alternatives à l'immunochimiothérapie, et si cela peut lui éviter de prendre un médicament éventuellement pourvoyeur d'effets secondaires pendant toute sa vie, je pense que c'est notable.

Je crois que j'ai essayé plutôt de compléter, mais sinon, je crois que nous étions assez d'accord. J'ai quand même une question sur l'adjonction de Rituximab. Je ne sais pas ce que tu en penses.

M. le D^r VIGNON.- Oui, c'est vrai que dans l'essai qui avait comparé Ibrutinib versus R-Ibrutinib versus R-Benda, il n'y avait pas d'amélioration dans le bras R-Ibrutinib.

Après, la réponse à l'Ibrutinib est tellement bonne que la question est de savoir si le Rituximab ajoute vraiment un bénéfice, et cela a l'air d'être plus important quand on ajoute un autre anti-CD20. Je suis d'accord qu'ils auraient pu faire Ibrutinib seul.

En fait, ce qui rend les choses difficiles, c'est qu'on a une population où l'AMM serait pour R-Ibrutinib et une autre population où ce serait le remboursement Ibrutinib seul, et cela n'a aucune logique. Pour le coup, il est assez compliqué de dire que les patients jeunes auront du R-Ibrutinib et les patients âgés auront de l'Ibrutinib. Après, cela ne remet pas tellement en cause les résultats de l'étude, et je comprends aussi qu'ils aient voulu que les deux bras aient du Rituximab, un peu par logique. Après, on peut décider de ne pas le faire.

Ensuite, sur le fait de sous-catégoriser, j'avoue que j'ai un peu de mal. J'entends, les deux sont entendables. C'est sûr que l'on est sur une population où on est en train de découper les remboursements en plein de petits bouts et de faire des sous-catégories de sous-catégories. Je veux juste préciser qu'on fait quand même de plus en plus le statut mutationnel. C'est de la routine, c'est recommandé. Néanmoins, ce n'est pas fait partout et on n'a pas les résultats tout de suite dans tous les centres de périphérie. Je trouve qu'il est assez compliqué d'expliquer au patient que comme il est jeune et de bon pronostic il va avoir une chimiothérapie lourde, et d'expliquer au patient âgé que comme il est de mauvais pronostic il aura juste un comprimé à prendre chez lui et à venir tous les trois mois en consultation.

C'est une discussion à avoir avec chaque patient. Vaut-il mieux être traité six mois puis être tranquille pendant des années, ou avoir un traitement à vie mais en s'exposant d'un autre côté au risque de leucémie ? En pratique, cela va quand même être assez compliqué. Il faut vraiment des patients très bien informés et qui comprennent bien. Il s'agit de proposer un traitement lourd avec un risque d'aplasie fébrile et de décès toxique lorsqu'on peut proposer juste un cachet à prendre à la maison, qui se passe globalement bien en dehors des complications cardiovasculaires.

Ces complications sont d'ailleurs un vrai problème, parce qu'il y a effectivement une toxicité cumulative. C'est-à-dire que le risque n'est pas seulement les deux premières années, mais toutes les années de leur vie où ils ont de l'Ibrutinib. C'est donc un vrai problème, je ne peux pas le nier.

M. le D^r LENGLINE.- Je proposais un SMR important dans les deux populations. Ce n'est pas un problème de remboursement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu proposais de séparer les ASMR, Étienne. Vous avez dit que la mutation IGVH ne se faisait pas dans tous les centres. Est-ce réservé à deux ou trois centres et personne d'autre ne le fait, ou est-ce qu'on va l'avoir le jour où le médicament sera disponible ?

M. le D^r VIGNON.- Je pense que c'est vraiment recommandé, donc je pense que c'est fait, en plus c'est un sujet jeune dans plus de la moitié des cas, mais c'est sûr que ce n'est pas fait partout. Autant, on ne peut pas commencer un traitement de LLC sans avoir fait la del17p, qui est vraiment opposable, autant le statut mutationnel est fortement recommandé mais je sais qu'en pratique très courante, cela fait deux ans que nous l'avons et nous sommes dans un gros CHU parisien.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez quand même beaucoup parlé des problèmes cardiaques. Vous avez un recul dans ce problème qui n'a rien à voir avec le recul que vous avez pour le développement d'une myélodysplasie et d'une leucémie secondaire. Estimez-vous que les risques sont équivalents ? Quand on regarde l'incidence des problèmes cardiaques cela arrive tous les ans depuis le début, tandis que la leucémie secondaire va arriver au bout de 10 ans. C'est l'idée ?

M. le D^r VIGNON.- Oui, c'est à peu près cinq ans. Ce n'est pas la même proportion. C'est un risque cumulatif. C'est-à-dire que chaque année, tous les patients sont réexposés à un risque cardiaque. Après, on est en train d'apprendre à le prévenir. De plus en plus, on fait des holters systématiques et des consultations cardiologiques pour pouvoir arrêter le médicament avant la mort subite, mais c'est vrai que c'est un risque.

M^{me} le D^r DEGOS.- La physiopathologie des complications cardiaques n'est pas claire du tout, d'ailleurs.

M. le D^r VIGNON.- Non, on pense qu'il y a un récepteur du BTK dans le cœur.

M. le D^r LENGLINE.- Apparemment, c'est l'inhibition de la portion C-terminal de Src Kinase, qui est un effet off-target de l'ibrutinib. Ce n'est pas forcément l'inhibition de BTK. Tous les inhibiteurs de kinase ont un spectre qui n'est pas forcément extrêmement restreint. Il commence à y avoir des données sur la physiopathologie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a des questions de Bernard Guillot, Hugues Blondon puis Patrick Dufour.

M. le P^r GUILLOT.- Je comprends que c'est sans doute en raison du design de l'essai, mais pourquoi restreindre le remboursement aux patients éligibles à la fludarabine ?

M. le D^r VIGNON.- Parce qu'ils ont déjà le remboursement chez les autres.

M. le D^r LENGLINE.- Nous les avons vus il y a six mois, versus Rituximab plus Bendamustine chez les patients âgés ou avec une dysfonction rénale, qui sont inéligibles pour la fludarabine, avec un essai qui était aussi positif. Nous avons mis une ASMR IV, je crois.

M. le D^r BLONDON.- Ma question était de savoir si la toxicité cardiaque était cumulative, et vous y avez répondu, elle est cumulative. Cela pose donc le problème d'avoir un recul plus important, parce que peut-être que les courbes de survie vont se croiser d'ici quatre ou cinq ans à cause de la toxicité cardiaque.

M. le D^r VIGNON.- Oui. Nous ne pouvons pas répondre en avance, mais je pense que le décès est quand même un événement rare. C'est surtout les ACFA qui sont un problème.

M^{me} le D^r DEGOS.- Patrick Dufour ?

M. le P^r DUFOUR.- J'ai deux questions très rapides. Les problèmes de myélodysplasie, on ne les voit qu'avec le RFC. C'est bien cela ? On ne les voit pas avec l'Ibrutinib.

M. le D^r VIGNON.- Non.

M. le P^r DUFOUR.- Ma deuxième question est celle-ci. On dit qu'on fait de l'Ibrutinib en continu, mais moi j'ai l'impression que de temps en temps il y a des pauses qui sont faites, soit parce que le malade en a ras le bol, soit parce que tout est revenu à la normale pendant des mois et on fait une pause. Est-ce que cela arrive ?

M. le D^r VIGNON.- Il y a eu des essais d'arrêts qui ont montré que la majorité des patients, c'est-à-dire 95 %, rechutent. Ce sont des patients qu'on ne met pas en réponse profonde. La maladie résiduelle reste positive. C'est vraiment un traitement suspensif, donc il y a des associations qui ont l'air d'être plus efficaces avec des profondeurs de réponse. On peut toujours discuter d'arrêter un mois si le patient part en vacances et veut souffler, mais ce ne sont pas des traitements que l'on peut arrêter comme on en voit dans la LLC, où une partie des patients ne rechute pas. On n'est pas du tout dans la même situation.

M^{me} le D^r DEGOS.- Jean-Claude Daubert a un commentaire, parce qu'il est cardiologue.

M. le P^r DAUBERT.- J'ai d'abord un commentaire sur la mortalité globale. Il y a effectivement une différence significative. Ceci dit, elle est quand même très modeste. Quand on voit la réduction du risque absolu de décès dans cette étude, elle est en moyenne de 1 % par an, donc c'est quand même très modeste, et en plus elle semble se stabiliser à partir de la deuxième année.

J'ai un deuxième commentaire, cette fois sur les complications cardiaques. D'après ce que j'ai vu dans les dossiers, il s'agit essentiellement d'hypertensions avec un risque cumulatif qui devient important en fin d'étude, puisqu'il touche plus de 20 % de la population, et il s'agit par ailleurs d'accès de fibrillation atriale, qui sont moins nombreux, avec 6,5 %, possiblement liés à cette hypertension.

M. le D^r VIGNON.- Cela a l'air d'être une toxicité du médicament. La fibrillation atriale est le vrai problème, parce que ce sont des patients qui ont aussi des risques hémorragiques, donc les anticoagulants sont difficiles à gérer.

M. le P^r DAUBERT.- Oui, tout à fait. C'est pour cela que ce risque cardiovasculaire, chez des patients qui ne sont pas très âgés, qui ont une espérance de vie non négligeable, pose quand même un petit problème. On voit apparaître une maladie cardiovasculaire indépendante, même si elle est liée au traitement, en plus de la maladie hématologique de départ. C'est quand même un problème.

M. le D^r VIGNON.- C'est exact.

M. le D^r LENGLINE.- Puis-je commenter sur la survie globale ? La durée médiane de suivi dans l'étude doit être de 36 mois, je crois. C'est une maladie indolente. Le suivi n'est évidemment pas suffisant pour apprécier à sa juste hauteur l'éventuel bénéfice en survie globale. Un suivi de 36 mois, c'est trop court. Nous aurions pu éventuellement en voir davantage si on avait pris uniquement des LLC de 17 p, mais là ce sont des patients qui vont évoluer, mais plus tard. Je pense qu'il y a beaucoup de cross-overs.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup, Madame Vignon. Merci de votre patience et de votre compétence. C'était très clair.

(Mme le Docteur Vignon quitte la séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Étienne, veux-tu vraiment différencier les ASMR ? Cela va compliquer l'avis.

M. le D^r LENGLINE.- Le débat a pointé tous les points. Est-ce qu'il n'y a pas quand même une population pour laquelle l'immunochimiothérapie est encore valable ? C'est plutôt le parti que prennent les différentes sociétés savantes. Moi, je pense qu'en effet prendre de l'ibrutinib à 50 ans et pendant peut-être toute sa vie, alors qu'un traitement qui dure six mois peut vous contrôler pendant des décennies, cela se discute vraiment. Pour moi, c'est vraiment un problème de besoin médical qui n'est pas le même dans les deux populations. Clairement, le besoin médical est plus important pour les autres.

M^{me} le D^r DEGOS.- Patrick, à toi.

M. le P^r DUFOUR.- Dans cette catégorie où il y a les deux possibilités, c'est-à-dire de la chimiothérapie ou de la thérapie ciblée, je pense que c'est plus un problème de discussion partagée, puisque les risques ne sont pas les mêmes. Effectivement, il y a les six mois, mais il y a le risque des complications immédiates de la chimiothérapie, avec les aplasies, les réactions fébriles et puis les myélocytopasies. De l'autre côté, il y a un traitement continu. Je pense que cela fait partie de la discussion avec le patient. C'est comme cela qu'il faut le voir.

M^{me} le D^r DEGOS.- Alors nous le mettrions dans la stratégie plutôt que dans l'évaluation SMR et ASMR ?

M. le P^r DUFOUR.- Oui, tout à fait.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que cela te conviendrait comme cela, Étienne

M. le D^r LENGLINE.- Oui. Je trouvais que différencier les ASMR permettait de donner plus la mesure des différences de besoin médical en fonction des populations, mais cela me va aussi à dire que l'on donne une ASMR dans l'ensemble de la population qui correspond aux critères d'inclusion de l'étude, et ensuite de coller aux recommandations des sociétés savantes dans la place dans la stratégie. Pour autant, je trouvais ma proposition plus logique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais en pratique il est quand même plus simple d'avoir une seule ASMR pour une indication, surtout avec une recherche de la mutation d'IGVH qui n'est pas encore complètement répandue sur tout le territoire.

M. le D^r LENGLINE.- Elle va devenir très large. C'est quand même recommandé et je pense que c'est quasiment opposable, maintenant.

M. le P^r DUFOUR.- Je pense que nous pouvons préciser cela dans la stratégie.

M. le P^r CLANET.- C'est ce qu'il nous avait semblé, en Bureau.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous nous sommes dit que cela allait compliquer pas mal l'avis. Mathilde, avez-vous une solution à proposer ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a les deux options, clairement, mais peut-être que l'option de coller à l'étude clinique simplifie un peu. Il y a une étude qui est intéressante. Elle a certaines limites. On peut aussi noter que le besoin médical est différent dans les deux sous-parties et que cela conduit à une ASMR identique, mais la stratégie permet d'être très précis. Il y a l'option entre immunochimiothérapie et Ibrutinib plus Rituximab, et on explique que le choix est en discussion. C'est une option. En fait, c'est le poids que l'on met au besoin. Est-ce que le besoin est tellement différent, par rapport aux données de l'étude clinique, que du coup cela justifie une différence d'ASMR ?

M. le D^r LENGLINE.- Mettons-le au vote dans la population globale.

M^{me} le D^r DEGOS.- En rédigeant de façon très précise la stratégie thérapeutique et en donnant les recommandations du FILO.

M. le D^r LENGLINE.- Du coup, je trouve que le fait de dire que c'est une ASMR III dans toute la population, c'est...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, c'est surpayé.

M. le D^r LENGLINE.- Ce n'est pas très simple.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a la voie orale, aussi.

M. le D^r LENGLINE.- Il y a 6 Rituximab. Ils viennent aussi en hôpital de jour 6 mois.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, mais c'est en sous-cutané. Ce n'est pas hyper lourd.

M. le D^r LENGLINE.- RFC, c'est de l'hôpital de jour aussi.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a une aplasie, quand même.

M. le D^r LENGLINE.- J'ai oublié de le dire, la qualité de vie était un critère de jugement secondaire stratifié prévu au protocole, dont l'analyse était permise parce que les précédents critères de jugement secondaires étaient significatifs. Il n'y a aucune différence en qualité de vie, et pour le coup ce n'est pas exploratoire. C'est suffisamment rare pour le mentionner.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut le souligner. C'est bien. Comment le mettons-nous au vote ?

M. le D^r LENGLINE.- Je me plie aux propositions du Bureau. Cela me convient.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour que ce soit le plus démocratique possible, vous pouvez mettre au vote la question de savoir si vous voulez ou non segmenter l'évaluation en fonction de la mutation. Cela permet de savoir ce que vous voulez faire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons faire cela, sinon nous y serons encore dans une heure. Allez, nous votons pour segmenter ou ne pas segmenter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc un vote sur la segmentation de l'évaluation selon la mutation.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

Segmentation : 1 voix

Non-segmentation : 12 voix

(La commission vote en défaveur d'une segmentation de l'évaluation en fonction de la mutation.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons donc passer à un vote global qui, si je ne dis pas de bêtise, exclurait quand même les del17p, puisqu'il n'y avait pas de raison de revenir dessus et l'AMM est large.

Le Chef de Projet.- Non, c'est la demande du laboratoire qui les exclut, mais il va falloir se prononcer dans l'entièreté de l'AMM, qui est la LLC en première ligne.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Nous disons la même chose. Du coup, vous pouvez voter tout sauf la del17p, qui serait en fait le SMR miroir. Vous votez sur l'ISP, le SMR et l'ASMR, et sur un vote en miroir chez les inéligibles, où le laboratoire ne demande pas le remboursement et pour lesquels il n'y a donc pas lieu de mettre un SMR. Je ne sais pas si je suis claire.

M. le D^r BLONDON.- Nous ne pouvons pas voter insuffisant en miroir, puisque si j'ai bien compris ce sous-groupe del17p a déjà le remboursement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Mais pas sur l'association Ibrutinib plus Rituximab. Du coup, nous sommes obligés de voter cette association.

M. le D^r BLONDON.- Ok, c'est plus clair pour moi, pardon.

M. le D^r PERON.- Nous n'avons pas trop parlé de l'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un bon point. Je ne sais pas ce que tu avais mis dans ton rapport, Étienne. Je peux vous relire la doctrine.

M. le D^r LENGLINE.- J'avoue que je n'avais pas noté qu'ils demandaient un ISP.

M. le P^r CLANET.- Ils ne le demandent pas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ah, ils ne le demandent pas, pardon.

M. le D^r PERON.- On n'en est pas loin, quand même.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Néanmoins, cela n'empêche pas de le discuter. Françoise, si c'est bon pour vous je pense que vous pouvez mettre au vote.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous votons sur l'ISP, le SMR et l'ASMR, et le miroir insuffisant puisque de toute façon nous sommes obligés de le voter mais tout le monde est d'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Je vous rappelle que le laboratoire revendique une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR II, pour que vous l'ayez en tête.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons été un peu sévères vis-à-vis d'Étienne, donc nous pourrions peut-être être un peu moins sévères cette fois-ci.

M. le P^r MERCIER.- Mais il n'y a pas de qualité de vie.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a de la qualité de vie qui est prévue au protocole et qui est positive.

M. le P^r CLANET.- Non, elle est négative.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Elle est négative.

M^{me} le D^r DEGOS.- Excusez-moi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons souligner qu'elle est analysable. C'est vrai qu'il faut le pointer du doigt.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultats du vote :

Absence d'ISP : 13 voix

SMR important : 13 voix

ASMR de niveau III : 13 voix

SMR insuffisant en miroir : 13 voix

(La commission s'exprime à l'unanimité en faveur d'une absence d'ISP, d'un SMR important, d'une ASMR de niveau III, et d'un SMR insuffisant en miroir.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suppose que l'ASMR de niveau III est versus le comparateur de l'étude, donc RFC. Le miroir est chez les inéligibles.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pourrions dire qu'il faut que les études observationnelles de survie se poursuivent pour essayer d'apprécier mieux le risque cardiaque, parce que je suis assez sensible à ce risque cumulé qu'il va falloir comparer au risque de myélodysplasie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peut-être que nous pourrions bien renforcer la stratégie thérapeutique sur ce point.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, il faut peut-être leur coller une étude post-inscription. Qu'en penses-tu, Étienne ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce serait sur du long terme, du coup.

M. le P^r CLANET.- Sur 10 ans, cela va être compliqué.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a le système de pharmacovigilance qui s'active, sur des études aussi longues. Je ne sais pas ce qu'en pense Étienne.

M. le D^r LENGLINE.- Ibrutinib n'est pas un nouveau médicament. Il y a déjà des cohortes de patients traités depuis des années qui observent cela. C'est ce que je vous disais sur l'incidence cumulée qui augmente avec la durée de traitement. Malheureusement c'est déjà connu.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela vaut le coup de vraiment insister là-dessus parce que je pense que c'est le vrai problème qu'il y a derrière cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup c'est dans la stratégie qu'il faut bien le mettre, Françoise. Non ? Je ne sais pas ce qu'en pense Étienne.

M. le D^r LENGLINE.- Je pense qu'il faut en effet insister sur le fait qu'il faut discuter l'option chimiothérapie chez certains patients, et que les effets secondaires des différentes options doivent être adaptés à chacun. Là, nous venons d'acter la fin de la chimiothérapie dans les LLC.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est pour cela que si des risques cardiaques chez des gens jeunes ressortaient, je pense qu'on reviendrait à la chimiothérapie. Tu vois ?

M. le D^r LENGLINE.- Après, nous pouvons dire que nous réévaluerons en leur demandant des données de cohortes de long terme. Je ne sais pas. Ces trucs-là sont en cours, donc nous aurons ces données.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut peut-être dire que nous allons avoir les effets à long terme de l'ibrutinib en général et que nous reverrons cette stratégie à la lumière de ces données.

M. le D^r LENGLINE.- Oui. Il y a des cohortes observationnelles.

M^{me} le D^r DEGOS.- Voilà.

M. le P^r CLANET.- J'imagine qu'il y a toute la pharmacovigilance derrière, et je pense qu'il serait intéressant de demander dans deux ou trois ans où cela en est sur le plan de la pharmacovigilance et d'avoir les retours. Je pense que ce serait certainement un élément intéressant pour nous, mais je pense que cela se fait probablement déjà.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ce que nous pouvons demander, c'est de réévaluer cette association dans un délai de trois à quatre ans, une fois que nous aurons un peu plus de données sur la survie globale. Ce sera l'occasion de refaire le point.

M. le P^r CLANET.- D'accord.

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