HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mars 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. CALQUENCE – Inscription

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Je fais entrer Madame Vignon. Madame Vignon n'a pas de lien déclaré susceptible de la mettre en situation de conflit d'intérêts.

(Madame Marguerite Vignon rejoint la séance.)

Mathilde Grande, pour la HAS.- L'experte est avec nous.

Pierre Cochat, le Président.- Bonjour, Madame Vignon. Merci de vous joindre à nous pour cette évaluation de CALQUENCE. Dans un premier temps, c'est un chef de projet de chez nous qui va présenter le dossier. Ensuite, nous vous passerons la parole puis à nos deux experts internes, François Gueyffier et Étienne Lengline. Ensuite, il y aura un temps de questions avec vous puis nous vous demanderons de nous laisser pour que nous puissions discuter et voter.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous avez dû recevoir un diaporama pour ce produit. Je vais essayer de vous le partager à l'écran.

Pierre Cochat, le Président.- D'ailleurs, nous remercions beaucoup l'équipe pour ce diaporama de qualité.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous allez examiner une demande d'inscription pour le produit CALQUENCE, acalabrutinib, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Une AMM a été octroyée au produit CALQUENCE :

- en monothérapie ou en association avec obinutuzumab pour les patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique, LLC, non précédemment traitée, donc des patients naïfs, et cette demande qui repose principalement sur les données de l'étude ELEVATE ;
- en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, donc en deuxième ligne et plus, et cette demande repose principalement sur les données de l'étude ASCEND.

Le laboratoire revendique un remboursement dans un périmètre plus restreint que celui de l'AMM chez les patients naïfs, en monothérapie ou en association. En effet, le laboratoire sollicite le remboursement uniquement chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la Fludarabine à pleine dose. Ce sont les patients âgés ou avec comorbidités, qui sont représentés par la croix verte en bas, dans ce tableau.

Le remboursement est également sollicité chez les patients adultes présentant un statut génétique de mauvais pronostic, délétion 17p ou mutation TP53, représentés par la croix verte, chez les naïfs mutés.

En revanche, il ne revendique pas de remboursement chez les patients éligibles à la Fludarabine. Ce sont les patients sans comorbidité, pour lesquels un traitement à la Fludarabine, le protocole FCR, est possible. C'est donc la croix rouge, chez les naïfs ici.

Le SMR revendiqué est important, avec une ASMR III en monothérapie et une ASMR IV en association à l'obinutuzumab. Le laboratoire demande un ISP en monothérapie.

Chez les patients traités, le laboratoire sollicite le remboursement dans l'indication AMM en monothérapie chez les patients quel que soit le statut mutationnel, et il revendique un SMR important et une ASMR IV.

Nous allons d'abord examiner la demande chez les patients naïfs, en monothérapie ou en association.

Je fais un rappel sur la stratégie thérapeutique des patients naïfs. Chez les patients non mutés, sans comorbidité, le laboratoire ne revendique pas de remboursement et nous n'avons pas de données. Chez les patients non mutés, donc sans la délétion 17p et/ou TP53, les patients âgés ou avec comorbidités, nous avons plusieurs options thérapeutiques et l'étude ELEVATE, que je vais vous présenter par la suite, a été réalisée versus association obinutuzumab + chlorambucil, association pour laquelle un avis a été rendu en 2015 et dont les conclusions ont été rappelées dans un avis de 2019, pour laquelle la CT a octroyé une ASMR III.

Il n'y a pas d'étude spécifique chez les patients mutés, mais l'étude ELEVATE incluait à la fois des patients mutés et non mutés. Il est à noter que chez les patients mutés, le traitement de référence est actuellement l'ibrutinib.

Le comparateur semble acceptable avec les patients avec comorbidités et non éligibles à un traitement par RFC. En revanche, le comparateur pour les patients présentant une mutation del17p ou TP53 semble discutable.

L'étude ELEVATE de phase 3, ouverte, randomisée, a été réalisée chez 535 patients non précédemment traités. Son objectif principal était d'évaluer l'efficacité d'acalabrutinib en monothérapie ou en association à obinutuzumab par rapport à l'association obinutuzumab-chlorambucil. Nous avons trois groupes de traitement, l'acalabrutinib en monothérapie, l'acalabrutinib en association à l'obinutuzumab et le groupe contrôle obinutuzumab + chlorambucil.

Les patients inclus étaient âgés de 65 ans ou plus ou entre 18 et 65 ans avec des pathologies coexistantes. La proportion de patients avec une mutation del17p était d'environ 9 %, et pour la mutation TP53 de 12 %, associées à un mauvais pronostic.

Les patients du groupe obinutuzumab + chlorambucil étaient autorisés à switcher dans le groupe recevant l'acalabrutinib en monothérapie jusqu'à progression de la maladie. La supériorité sur la survie sans progression a été démontrée dans le groupe acalabrutinib-obinutuzumab versus le groupe obinutuzumab-chlorambucil, avec un hazard ratio de 0,1, ainsi que dans le groupe acalabrutinib en monothérapie versus le groupe contrôle au chlorambucil, avec un hazard ratio de 0,2.

La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe association acalabrutinib-obinutuzumab et acalabrutinib en monothérapie, et était de 22,6 mois dans le groupe obinutuzumab -chlorambucil.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés associés à l'acalabrutinib dans les deux groupes de traitement étaient la diarrhée et les céphalées. Des effets indésirables graves sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par acalabrutinib, avec 38,8 % dans le groupe en association, 31,8 % dans le groupe en monothérapie, par rapport au groupe contrôle obinutuzumab-chlorambucil, avec 21,9 %.

L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou plus a été sensiblement plus élevée dans les groupes acalabrutinib-obinutuzumab et obinutuzumab-chlorambucil que dans le groupe acalabrutinib en monothérapie, respectivement de 70,2 %, 69,8 % et 49,7 %.

Nous allons maintenant passer aux patients prétraités en monothérapie. Cette slide présente les différents avis rendus dans cette indication de patients prétraités. Pour les patients traités en deuxième ligne et plus, vous pouvez voir qu'historiquement, les premiers avis ont été rendus quel que soit le statut mutationnel pour l'association rituximab-bendamustine, l'immunochimiothérapie, en 2012. Puis sont arrivés les inhibiteurs des récepteurs antigéniques des cellules B, l'ibrutinib et l'idelalisib + rituximab, qui ont été examinés en 2015 et pour lesquels une ASMR III a été octroyée.

En 2019, le vénétoclax a été examiné en association avec le rituximab et en monothérapie, mais seulement chez les mutés.

Enfin, en troisième ligne et plus, un avis a été rendu pour le vénétoclax en monothérapie.

Vous noterez que chez les patients mutés, donc à haut risque, une étude de non-infériorité est en cours versus ibrutinib.

L'étude ASCEND que je vais vous présenter maintenant a été réalisée versus le rituximab-bendamustine et le rituximab-idelalisib, qui étaient des associations laissées au choix de l'investigateur.

Cette étude ASCEND est une étude de phase 3 ouverte randomisée versus un traitement au choix de l'investigateur, idelalisib + rituximab ou bendamustine + rituximab. Les patients avaient reçu majoritairement de l'idelalisib + rituximab. Cette étude a été réalisée chez 310 patients réfractaires ou en rechute, ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'acalabrutinib en monothérapie par rapport au traitement de choix de l'investigateur en termes de survie sans progression. Il y a donc deux groupes de traitement dans cette étude, un groupe avec acalabrutinib en monothérapie et un groupe avec rituximab-bendamustine ou rituximab-idelalisib.

Les patients inclus avaient un nombre médian de lignes antérieures de 1 dans le groupe acalabrutinib et de 2 dans le groupe idelalisib-rituximab et bendamustine-rituximab. Dans les deux groupes, les traitements antérieurs préalablement reçus étaient essentiellement des produits d'immunochimiothérapie. Nous avons des agents alkylants autres que la

bendamustine dans 85,2 %, des anticorps monoclonaux anti-CD20 pour 80,3 %, des analogues de la purine pour 68,7 % et de la bendamustine pour 30,6 %.

Les patients précédemment traités par un inhibiteur BCL-2, c'est-à-dire le vénétoclax, ou un inhibiteur BCR, ont été exclus de cette étude. En termes de caractéristiques cytogénétiques, 15,8 % des patients présentaient une délétion 17p et 23,5 % une mutation TP53.

Dans le groupe contrôle, la majorité des patients ont été traités par idelalisib-rituximab, pour 119 patients, et une minorité par bendamustine-rituximab, pour 36 patients.

La supériorité sur la survie sans progression a été démontrée dans le groupe acalabrutinib versus le groupe IR-BR, avec un hazard ratio de 0,31. La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte dans le groupe acalabrutinib en monothérapie et a été de 16,6 mois dans le groupe IR-BR.

Les céphalées, les diarrhées et la neutropénie étaient les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe de traitement par acalabrutinib. La neutropénie était l'effet indésirable le plus fréquent dans le groupe de traitement choisi par l'investigateur.

Les effets indésirables de grade 3 ou plus étaient plus fréquents chez les patients traités par idelalisib et rituximab, avec 89,9 %, que chez ceux recevant la bendamustine-rituximab, à 48,6 %, et l'acalabrutinib, à 49,4 %.

Les événements indésirables graves sont survenus dans une proportion plus élevée de patients traités dans le groupe idelalisib-rituximab, avec 56 %, par rapport aux patients traités par bendamustine-rituximab, à 26 %, et acalabrutinib, à 29 %.

J'en ai fini pour cette présentation. Je laisse la parole aux experts.

Pierre Cochat, le Président. - Merci. Madame Vignon, si vous voulez bien prendre la parole.

Marguerite Vignon. - Merci beaucoup de m'avoir permis de présenter ce dossier et pour cette présentation très claire. Je pense que je ne vais pas trop revenir sur les études, puisque vous les avez pas mal présentées.

Quand on prend le paysage de la LLC, c'est vrai que la LLC est actuellement l'hémopathie lymphoïde la plus fréquente, avec une fréquence qui augmente avec l'âge et qui est donc plutôt en augmentation. Ce que nous avons vu arriver dans les dernières années, c'est vraiment une disparition de la chimiothérapie au bénéfice des thérapies ciblées, tout d'abord chez les patients ayant une anomalie de P53 ou la del17p, ou la mutation P53, donc ce que nous appelez les patients mutés. Chez ces patients, la chimiothérapie est maintenant considérée comme complètement exclue parce que complètement inefficace.

Le deuxième bras de décision consiste, chez les patients qui ont un statut sauvage donc sans del17p et sans mutation, à leur proposer le RFC s'ils sont fit, et pour les patients les plus âgés, à proposer R-bendamustine ou CHLORAMINOPHÈNE, qui sont les anciens standards de traitement qui ont été challengés récemment par les thérapies ciblées.

En particulier, des études ont permis de donner un remboursement à l'ibrutinib versus la bendamustine, et récemment on a présenté en commission de transparence ibrutinib versus RFC. Actuellement, le paysage est donc vraiment une disparition de l'intérêt de la chimiothérapie.

La première étude est bien faite au niveau méthodologique, avec une randomisation et des bras comparables, mais je pense que nous allons passer assez rapidement parce qu'il y a vraiment une grosse faiblesse du bras comparateur, d'abord parce que les patients avec une del17p n'étaient pas exclus, avec 10 % des patients qui avaient reçu de la chimiothérapie alors que ce n'est pas dans les recommandations de traiter ces patients par chimiothérapie et également parce que nous n'avons que 30 % des patients qui avaient plus de 75 ans, donc une population probablement relativement fit, chez des patients qui auraient pu avoir probablement de la bendamustine. C'est donc un bras chimiothérapie très faible.

Les résultats sont en faveur d'un bénéfice de l'acalabrutinib, en monothérapie ou associée à un anti-CD20, mais avec une PFS qui n'est pas atteinte.

En ce qui concerne les effets secondaires, nous allons principalement nous intéresser aux effets secondaires cardiovasculaires. Si on prend l'autre inhibiteur de BTK, l'ibrutinib, la toxicité qui est actuellement pour nous la plus limitante est la survenue d'événements cardiaques, et en particulier de fibrillations auriculaires.

L'acalabrutinib est le deuxième inhibiteur de BTK qui est proposé sur le marché, et il y a des données in vitro qui auraient l'air de montrer qu'il y a un spectre un peu plus serré par rapport à l'ibrutinib, donc nous espérons une diminution des effets cardiaques avec acalabrutinib. En tout cas, c'est comme cela que cela a été proposé dans l'ATU de l'acalabrutinib, puisque c'est actuellement proposé chez les patients qui ont une contre-indication cardiaque à l'ibrutinib.

Ce que nous pouvons remarquer dans les effets indésirables, dans le bras acalabrutinib en monothérapie ou dans le bras acalabrutinib associé à un anti-CD20, c'est que nous avons quand même 3 % de fibrillations auriculaires et 5 % d'événements cardiaques de grade supérieur à 3. Nous ne pouvons donc pas non plus dire qu'il n'y a pas d'effets secondaires cardiovasculaires sous acalabrutinib et en termes de fréquence c'est difficile à comparer par rapport aux études faites sous ibrutinib, puisque ce ne sont pas tout à fait les mêmes populations de patients.

L'étude n'a pas été designée pour cela, mais il est intéressant aussi de noter que nous n'avons pas vraiment l'impression qu'il y ait un bénéfice à l'ajout d'un anti-CD20 à l'acalabrutinib. C'est une question qui est régulièrement posée, et les courbes n'ont pas l'air de se dissocier à ce niveau-là.

Je ne sais pas si vous voulez que nous passions directement à l'étude ASCEND ou si vous avez des questions.

Pierre Cochat, le Président.- Nous allons regrouper toutes les questions à la fin. C'est plus simple.

Marguerite Vignon.- Je vais présenter un peu plus l'étude ASCEND. C'est une étude de rechute chez des patients qui avaient reçu au moins une ligne de traitement, en moyenne 2 lignes, et qui n'avaient pas reçu de thérapie ciblée en première ligne, donc qui avaient tous reçu de la chimiothérapie. Le traitement était au choix de l'investigateur, ou idelalisib-rituximab, donc une autre thérapie ciblée, ou bendamustine-rituximab.

La plupart des patients ont reçu une thérapie ciblée, ce qui correspond à peu près aux recommandations actuelles, où l'on dit que chez les patients qui rechutent après chimiothérapie, il vaut mieux privilégier la thérapie ciblée. Il y avait 15 % de patients qui avaient une anomalie de P53. Nous pouvons imaginer que ces patients n'ont pas reçu de chimiothérapie, mais nous n'avons pas les données précises. Il y avait une possibilité de cross-over à la discrétion de l'investigateur.

Pour moi, l'étude est bien faite méthodologiquement. Le comparateur est intéressant, cela correspond à une situation de vie réelle où l'on a le choix entre plusieurs lignes, et les deux traitements sont des traitements que l'on peut tout à fait proposer dans cette situation, avec ou bien une thérapie ciblée ou bien R-bendamustine éventuellement, si la réponse à la première chimiothérapie était satisfaisante et que le patient semble capable de le supporter.

310 patients ont été randomisés. Ce qui est intéressant, c'est que nous avons vraiment une supériorité de l'acalabrutinib en monothérapie versus les deux groupes de traitement, avec une survie sans progression qui était largement prolongée dans le bras acalabrutinib, et un suivi médian de 15 mois, qui est quand même relativement court, mais les courbes se dissocient assez rapidement. Il y a donc une diminution du risque de progression et de décès, qui était évaluée à 69 % dans le bras acalabrutinib.

Le bénéfice a été retrouvé dans tous les sous-groupes analysés, que ce soit chez les patients qui ont une anomalie de P53 ou chez les patients qui ont un statut mutationnel muté. Là, le statut mutationnel est quelque chose de différent du statut P53. C'est une sous-stratification. On dit actuellement que dans les études précédentes, il n'y avait pas forcément un bénéfice retrouvé chez les patients de meilleur pronostic, donc les patients qui ont un statut mutationnel muté. Ce sont des patients de bon pronostic, chez qui il y a des études qui n'ont pas montré d'amélioration des thérapies ciblées, et là il y a une analyse en sous-groupes qui montre quand même que l'acalabrutinib a l'air supérieur.

En termes d'effets indésirables, les effets secondaires les plus fréquents étaient la toux, la diarrhée et les céphalées. On trouve quand même des incidences d'infections un peu plus importantes dans le bras acalabrutinib et également un surrisque de fibrillation auriculaire dans le bras acalabrutinib.

Je voulais quand même dire que l'idelalisib est un traitement de moins en moins utilisé actuellement, puisque nous avons d'autres thérapies ciblées disponibles, en particulier le vénétoclax et l'ibrutinib, et qui s'est révélé finalement à l'usage assez toxique, en particulier à cause d'une toxicité digestive quasiment systématique après un an de traitement. Dans l'étude, on a 13 % de diarrhées de grade 3, et c'est une des toxicités limitantes de ce traitement, qui fait que les patients ne sont pas forcément traités aussi longtemps quand ils sont sous idelalisib que sous acalabrutinib.

C'est quand même une étude qui a montré un net bénéfice de l'acalabrutinib versus deux thérapies ciblées. C'est vrai qu'actuellement, la place dans la stratégie thérapeutique est assez difficile à définir. Les recommandations européennes que j'ai essayé de remettre dans le rapport disent que chez les patients P53 mutés, il n'y a pas de place pour la chimiothérapie, donc on discute les thérapies ciblées, ibrutinib, acalabrutinib ou vénétoclax. Chez les patients non mutés et chez les patients fit, on garde une place pour l'immunochimiothérapie s'ils sont éligibles au FCR et qu'ils ont un statut mutationnel muté, donc les patients de meilleur pronostic. Sinon, on recommande une thérapie ciblée.

Actuellement, la seule disponible est l'ibrutinib. Il y a des données de première ligne en rechute intéressantes sur le vénétoclax, et l'acalabrutinib a essayé de faire sa place au côté en miroir avec l'ibrutinib, et c'est pour cela que nous avons envie d'avoir des données de comparaison avec l'ibrutinib, que nous n'avons pas du tout dans ces études.

Il y a des données in vitro qui diraient qu'il y a moins de toxicité cardiovasculaire. En tout cas, la toxicité cardiovasculaire n'est pas nulle quand on voit les essais, parce qu'on est toujours autour de 3 % à 4 % d'effets indésirables de type ACFA et de type effet cardiovasculaire de tout grade, donc nous n'avons pas vraiment d'argument pour dire qu'en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'ibrutinib, nous pouvons mettre les patients sous acalabrutinib. C'est suggéré par certains groupes coopérateurs, mais je trouve que nous n'avons pas les données de la littérature pour le proposer.

La dernière chose que je voulais souligner est que les résistances à l'acalabrutinib sont exactement les mêmes qu'avec ibrutinib. On aurait l'impression d'un même mécanisme d'action, donc il n'y a pas non plus d'argument pour dire que l'acalabrutinib serait plus efficace et permettrait de rattraper des patients sous ibrutinib.

En conclusion de cette présentation, ces deux études répondent à la question posée, c'est-à-dire qu'il y a une supériorité de l'acalabrutinib en première ligne versus GA-chlorambucil, et nous nous y attendions parce que nous ne sommes pas vraiment sur un traitement de référence qui est très fort. Il y a une supériorité en rechute versus une chimiothérapie qui est bien conduite et versus une thérapie ciblée, mais qui est actuellement un peu désuète.

Nous avons donc du mal à voir quelle va être la place de l'acalabrutinib dans la stratégie thérapeutique. Actuellement, on a l'impression que c'est une place à peu près équivalente à celle de l'ibrutinib. C'est comme cela qu'on le positionne et c'est à peu près comme cela que c'est positionné. Dans les recommandations des groupes coopérateurs, il est proposé ibrutinib ou acalabrutinib sans une vraie manière de choisir entre les deux. Nous aurons probablement plus de données avec les études de non-infériorité, avec le recul des études actuelles, et éventuellement je l'espère avec les données post-ATU chez des patients qui sont a priori inéligibles à l'ibrutinib.

Pierre Cochat, le Président. - Très bien, merci. Étienne et ensuite François ?

Étienne Lengline, membre de la CT. - Je vais faire assez court parce que je pense que tout a été dit. C'est un dossier qui est rendu assez difficile d'interprétation, en effet, essentiellement du fait des bras comparateurs des essais. En gros, nous avons un deuxième inhibiteur de BTK, qui suit un plan de développement qui est le même plan de développement qu'ibrutinib, donc

il se compare versus des traitements « historiques ». Toute la question autour de l'évaluation est de savoir si c'était réellement un développement concomitant ou s'ils n'ont pas pris le bon comparateur, parce que dans le fond, ce que nous voulons savoir, c'est si cela fait mieux ou moins toxique que l'ibrutinib.

L'ibrutinib a pris un peu toute la place, à la fois chez les patients en première ligne, qu'ils soient ou non éligibles pour recevoir la Fludarabine à pleine dose. Ce sont les derniers dossiers que nous avons évalués en commission de transparence. Chez les patients del17p, l'ibrutinib a clairement de l'avance parce qu'ils ont eu une AMM en 2014 sur la base de données qui étaient essentiellement non comparatives initialement. Cela peut être questionné, mais nous savions depuis de nombreuses années que l'immunochimiothérapie donnait de très mauvais résultats chez ces patients, donc c'est à mon sens la principale question qui est posée par ce dossier.

C'est pour cela que dans le rapport que je vous ai fait, je vous ai fait un gros rappel de l'historique des études, des évaluations et des dates de début d'étude. Je pense qu'en première ligne, nous pouvons considérer que c'est un développement concomitant parce que les études qui ont comparé ibrutinib versus l'immunochimiothérapie, que ce soit ILLUMINATE, qui était GA-ibrutinib versus GA-chlorambucil, ou l'étude ALLHANCE, qui était ibrutinib versus R-ibrutinib versus bendamustine-rituximab, ces trois études ont été un peu concomitantes et il est un peu difficile de leur reprocher que le bras comparateur n'était pas le standard de traitement.

En rechute, en tout cas au moins chez les del17p, c'est peut-être un peu plus questionnable. Les investigateurs ont proposé de randomiser ces patients versus ibrutinib, mais ce n'est pas si évident que cela. Après, ce sont des études assez standards pour des LLC. C'est-à-dire que compte tenu de l'histoire de la maladie, c'est la survie sans progression qui est utilisée comme critère de jugement principal. Les études sont menées en ouvert avec un comité indépendant d'évaluation du critère de jugement, mais bon, c'est quand même en ouvert.

L'étude de rechute inclut des patients qui sont en première rechute et des patients qui sont en rechute ultérieure. Je pense que je le dis à peu près à tous les dossiers, mais pour moi il est vraiment compliqué d'évaluer dans le même sac des patients qui sont à différents stades de l'histoire de la maladie. Néanmoins, on a l'impression qu'acalabrutinib fait mieux que l'immunochimiothérapie dans ces différents contextes, comme l'avait fait ibrutinib auparavant ou en même temps.

La question de la toxicité n'est pas du tout résolue et sans doute qu'acalabrutinib a un spectre d'inhibition de kinase qui est plus serré, mais on voit quand même des fibrillations auriculaires. Ça s'agirait-il pas d'un effet de classe ? C'est soi-disant un effet off target, mais bon, on en voit aussi. Je rappelle que la toxicité cardiovasculaire de l'ibrutinib est cumulative en fonction du temps, donc le pourcentage qui est observé dépend du temps pendant lequel ont été observés les patients. Les durées de suivi médianes sont assez courtes dans ces études, donc nous pouvons nous attendre à ce que ce pourcentage augmente avec le temps, ce qui ne permet pas de résoudre la question de l'éventuelle moindre toxicité.

J'étais plutôt parti pour proposer d'aligner sur l'ibrutinib compte tenu du fait que les dossiers, en tout cas en première ligne, comparaient le traitement versus des comparateurs qui étaient

pertinents au moment du début de l'étude, et dans ce cas nous pouvons considérer que ce sont des développements concomitants. En revanche, en rechute pour les del17p, je trouve que c'est peut-être un peu plus compliqué.

Après, il y a la question de la monothérapie versus l'association avec un anti-CD20. Cela concerne l'étude en première ligne. C'est vrai qu'il y avait deux bras expérimentaux, un en monothérapie et un avec une association à un anti-CD20. L'étude n'avait pas prévu de comparer spécifiquement les deux bras qui contenaient l'acalabrutinib. Ce que nous pouvons dire, c'est que dans toutes les études où il y a eu des comparaisons avec anti-CD20 et ibrutinib et ibrutinib seul, nous n'avons pas observé de différence et je crois que maintenant l'ibrutinib est essentiellement utilisé en monothérapie.

Je ne vais pas prendre la parole plus longtemps, je crois qu'il y a déjà pas mal de questions.

Pierre Cochat, le Président.- Merci, Étienne. François ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Vous m'avez sollicité pour examiner le rapport de méta-analyse en réseau, qui utilise en partie des données individuelles des études du laboratoire pour faire des comparaisons avec tous les comparateurs possibles de façon indirecte. Globalement, c'est un travail qui n'est pas mal fait avec les données disponibles, mais qui souffre de limites assez classiques pour ce type d'approche et qui ont été bien reprises avant même que j'intervienne dans la proposition d'analyse critique de cette approche.

C'est une démarche a posteriori pour essayer de voir s'il y a des arguments plus ou moins forts en faveur notamment de ce nouvel inhibiteur BTK par rapport au précédent, l'ibrutinib. Globalement, je dirais que pour le laboratoire ce n'est pas inintéressant, parce que cela suggère qu'effectivement il y aurait un argumentaire pour dire que cela fait aussi bien et même peut-être un peu mieux, mais en termes de démonstration il n'y a rien à tirer de solide de cette comparaison.

C'est une comparaison qui utilise toutes les données disponibles et les techniques disponibles. On peut peut-être faire encore un peu mieux, Madame Chevret pourrait le dire, mais j'imagine mal ce que cela pourrait être de bien plus puissant. Il y a des conclusions fragiles et instables selon des analyses de sensibilité, et qui de toute façon ne vont pas du tout dans le sens d'une supériorité. On ne peut pas déduire de ce type d'analyse une démonstration de non-infériorité ou d'équivalence. En gros, je crois que par rapport à la discussion qui a été bien introduite par les deux expertises, ce travail n'apporte rien.

Pierre Cochat, le Président.- Merci à tous les quatre, parce que vous avez tous fait un travail important et remarquable. Je vais donner la parole à Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je rejoins le commentaire qui vient d'être fait concernant la différence entre les bras dans l'essai ASCEND sur le nombre de lignes antérieures. Je ne sais pas si vous avez remarqué, il est supérieur dans le bras contrôle. Cela peut-il avoir introduit un biais de confusion dans l'estimation de l'effet comparatif de ces traitements ?

Marguerite Vignon.- Je pense que oui. Je n'avais pas remarqué. Il y a plus de deuxièmes rechutes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il est marqué que le nombre de lignes antérieures médian est de 2, versus 1 dans le bras expérimental.

Marguerite Vignon.- Oui, cela joue, parce qu'en situation de multiples rechutes les PFS sont plus courtes, c'est connu. Il y a souvent plus de del17p en rechute. La fréquence des del17p augmente avec les rechutes.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Ce qui m'a étonné, C'est qu'au moment de la randomisation dans cette étude, ils avaient prévu que le nombre de lignes de traitement antérieures soit un critère de stratification, mais ils avaient séparé ceux qui étaient en première, deuxième ou troisième ligne de rechute versus ceux qui étaient en ligne supérieure ou égale à quatre, en sachant qu'il n'y avait quasiment pas de patients qui étaient dans des lignes très avancées. Je pense qu'il aurait été plus intéressant que le critère de stratification soit la première rechute versus les rechutes ultérieures. J'ai toujours du mal avec ces essais de maladies en rechute qui mélangent des premières rechutes et des rechutes ultérieures, parce que sur la même courbe vous avez des gens qui sont à des stades différents de la maladie. Cela reste un essai randomisé, mais bon.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si la stratification du stage au sort avait été sur la première rechute versus les lignes supérieures à 1, cela aurait été équilibré dans les deux bras. Là, ce qui est problématique, c'est que comme ils ont choisi un seuil très élevé pour le nombre de lignes antérieures, nous nous retrouvons avec un déséquilibre sur les deuxièmes lignes versus au-delà de la deuxième. Vous n'en parlez pas dans le rapport. Ils n'ajustent pas sur ce déséquilibre entre les bras ?

Marguerite Vignon.- Je ne crois pas et ce n'est même pas discuté. Nous n'avons même pas l'information. Ils n'en discutent pas. Ce n'est pas discuté dans la discussion de l'article. Je suis quand même un peu moins dure. Étienne, je trouve que le bras comparateur d'ASCEND est quand même bon, parce que c'est quand même une thérapie ciblée qui est proposée et je pense qu'au moment où l'essai a été fait, c'était un standard de traitement. On n'avait même pas encore tranché sur la supériorité des thérapies ciblées versus R-bendamustine en première rechute, donc c'est un comparateur qui reste pertinent quand même.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Y compris dans les del17p ?

Marguerite Vignon.- Non, en excluant les del17p. Après, le problème est que nous ne savons pas. Le choix entre R-idelalisib et R-bendamustine était au choix de l'investigateur et nous pouvons imaginer que les investigateurs n'aient pas fait de R-bendamustine chez des gens qui étaient 17 p, mais nous n'avons pas l'information. La plupart des patients ont reçu une thérapie ciblée. Il y avait 30 patients R-bendamustine versus 118 patients R-idelalisib, mais je suis d'accord, nous n'avons pas l'information.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Ils avaient tous reçu précédemment de l'immunochimiothérapie, donc il est vraisemblable qu'en effet les investigateurs aient préféré

choisir comme bras contrôle l'idelalisib, mais c'est aussi un traitement un peu tombé en désuétude.

Marguerite Vignon.- Oui, pour le coup, maintenant avec cinq ans de recul nous ne l'utilisons plus.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Dans le bras R-idelalisib, il y a 55 % d'événements indésirables sévères, avec 50 % d'arrêts de traitement pour des événements indésirables.

Marguerite Vignon.- C'est exactement notre expérience de l'idelalisib. Nous ne l'utilisons plus à cause de sa toxicité.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Structurellement, cela rend aussi ce comparateur un peu fragile.

Marguerite Vignon.- Ce qui les rend fragiles, je suis tout à fait d'accord. C'est que les durées de traitement ne sont probablement pas du tout comparables. C'est-à-dire que R-bendamustine, c'est 6 mois. R-idelalisib, la plupart des patients ont arrêté pour toxicité quasiment à 1 an, et l'acalabrutinib a été continué.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a un commentaire de Jean-Claude.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je voulais revenir rapidement sur le risque de FA. Madame Vignon nous avait beaucoup impressionnés dans sa dernière présentation sur l'ibrutinib. Si je me souviens bien à l'époque, nous étions à des incidences de FA en cours d'essai clinique de 10 % à 15 %. Est-ce bien cela ?

Marguerite Vignon.- Oui.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Nous savons aussi, comme le soulignait Étienne tout à l'heure, que ce risque augmente avec le temps et que dans les registres, il atteint 25 %, 30 %, 35 % des patients traités par ibrutinib.

Ici, avec ce nouveau produit, nous sommes à 3 % en cours d'essai, ce qui finalement est quand même assez peu. Cela ne corrobore-t-il pas ce que nous savons des modèles expérimentaux ? Vous signalez dans votre rapport une étude très récente parue dans Circulation, qui est tout à fait bien faite, qui est un modèle expérimental chez la souris transgénique, où ils ont exposé la souris à la question d'abord à de l'ibrutinib, et ont observé de façon quasiment systématique, en moins d'un mois, des remaniements histologiques et anatomiques très importants de l'oreillette : fibroses, inflammations, dilatations, avec une propension à développer de la fibrillation atriale très facilement, alors que cela n'a pas du tout été observé avec l'autre inhibiteur.

Je crois que c'est une notion importante et qui est finalement assez bien corroborée avec ce que nous observons en clinique, même s'il existe un taux résiduel de FA, qui n'est pas nul, mais qui n'est pas important.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Madame Vignon s'est déconnectée.

Les données in vitro et chez la souris sont très intéressantes, mais il y a une étude en cours de comparaison directe ibrutinib versus acalabrutinib, donc je pense que nous aurons des réponses sur l'éventuelle toxicité moindre. Ce type de comparaison postérieure que nous faisons, en regardant ces 3 % chez des patients qui sont suivis 16 mois en médiane, est difficile à faire. Aujourd'hui, c'est quand même comme cela qu'est vu le produit. Il serait éventuellement une alternative, un deuxième inhibiteur de BTK chez des gens qui ne peuvent pas tolérer l'ibrutinib ou qui sont inéligibles. En tout cas, les essais qui sont présentés aujourd'hui ne permettent absolument pas, à mon sens, de répondre à la question.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je comprends bien, mais c'est une constatation qui est intéressante.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Madame Vignon a une coupure de courant dans tout son bâtiment, donc son ordinateur s'est éteint.

Pierre Cochat, le Président.- Elle ne peut pas se connecter depuis son téléphone ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Elle a peut-être un téléphone.

Pierre Cochat, le Président.- Du coup, Mathilde tu peux commenter sur ce que tu as écrit et qui est important.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. C'est aussi pour avoir l'avis de Madame Vignon le temps qu'elle se reconnecte. Sur l'étude ASCEND, chez les prétraités, on discutait le choix de la comparaison puisqu'on attendait versus ibrutinib et vous avez compris qu'il y a une étude en cours, mais seulement chez les mutés. Pour ASCEND, le premier patient a été randomisé en 2017 d'après les informations que nous avons, et l'AMM de l'ibrutinib date de 2014 et vous aviez rendu un avis en 2015. Du coup, la question est entière sur le choix.

Étienne Lengline, membre de la CT.- C'est pour cela que dans mon rapport je vous ai mis en gras toutes les dates de début d'études. Dans le fond, c'est la question qu'il faut régler. Considérons-nous que le comparateur était acceptable au moment du début de l'étude ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Indépendamment des dates d'AMM, est-ce la stratégie thérapeutique entre 2015 et 2016, au moment où ils rédigent leur protocole ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- C'est vers 2015 que les guidelines mentionnent ibrutinib.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'était donc déjà stabilisé avec ibrutinib.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, le Président.- Étienne, au risque de paraître ridicule, je n'ai pas très bien compris les indications de monothérapie et de bithérapie.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Avec ibrutinib, il y a au moins deux études qui ont montré qu'il n'y avait pas vraiment de différence.

Marguerite Vignon.- Aucune étude n'a été désignée pour prouver un bénéfice de l'anti-CD20, et aucune étude n'a montré le bénéfice en association avec le rituximab. Après, les laboratoires disent que les données sont tellement bonnes que les courbes ne se dissocient pas et qu'il faut probablement plus de recul, et que peut-être que l'obinutuzumab, qui est considéré comme supérieur au rituximab, serait plus intéressant. Je pense que c'est pour cela que c'est le choix qui a été fait. C'est vrai qu'actuellement, dans nos pratiques nous avons vraiment très peu d'anti-CD20 associés à l'ibrutinib, mais aussi dans le contexte Covid actuel, et même en dehors de cela, il y a un surrisque d'infection dès que l'on ajoute un anti-CD20.

Pierre Cochat, le Président.- Ok.

Marguerite Vignon.- Je pense qu'en 2015, on pouvait déjà dire qu'il n'était pas étiquette de faire de la chimiothérapie à un patient qui avait une del17p. Il y a quand même 40 % de ces patients qui sont inclus, et il était quand même connu que ces patients ne répondraient pas. Il y avait déjà moyen de leur proposer autre chose.

Pierre Cochat, le Président.- Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- En prolongation, je ne sais pas si vous aurez la réponse, mais si vous avez la possibilité de faire de la monothérapie et de la bithérapie, comment choisissez-vous aujourd'hui ? La monothérapie a des avantages notamment pour le patient, ce n'est qu'une voie orale, mais savez-vous chez quel patient vous allez ajouter l'anti-CD20 ? Pensez-vous que vous allez privilégier la monothérapie pour tous chez les naïfs ? Il y a la double possibilité. Je reviens chez les patients naïfs.

Étienne Lengline, membre de la CT.- C'est la vraisemblablement la monothérapie qui sera faite, j'imagine.

Marguerite Vignon.- Franchement, pour l'instant, c'est un peu une question de conviction personnelle. Il n'y a pas de recommandation. Il n'y a pas de manière de répondre.

Mathilde Grande, pour la HAS.- On note une efficacité qui pourrait être similaire. Il n'y a pas de comparaison directe, mais comme vous l'avez dit il y a une tolérance qui pourrait être différente.

Marguerite Vignon.- Oui, mais il y a tellement d'essais qui ont montré une supériorité d'ajout d'un anti-CD20 dans la LLC quand on faisait de la chimiothérapie, que l'on a du mal à traiter une LLC sans anti-CD20 de manière un peu historique, mais comme je vous le disais c'est un peu une question de conviction personnelle et je pense que nous attendons une vraie étude qui permettra de répondre.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Nous vous remercions.

Marguerite Vignon.- Je suis désolée de cette coupure.

Pierre Cochat, le Président.- C'est surtout pour vous, vous avez manqué un petit moment de la discussion. Merci beaucoup, en tout cas. Maintenant nous allons vous demander de vous déconnecter.

Marguerite Vignon.- Très bien, merci. Au revoir.

(Madame Vignon quitte la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Bien. Étienne, nous aurons besoin de ton aide pour la segmentation de nos décisions parce que j'avoue que ce n'est pas très simple.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Il y a deux contextes. Il y a les premières lignes et les rechutes. Bien que les essais aient inclus des patients avec une del17p et sans del17p, nous pouvons considérer que la stratégie thérapeutique est différente, donc nous pouvons « sous-segmenter » entre les del17p et ceux qui ne l'ont pas. Ensuite, chez les naïfs, comme il y avait deux bras expérimentaux, un avec une bithérapie et un autre avec monothérapie, nous pouvons prendre position pour un bras ou l'autre. Je pense que c'est ce qui est illustré sur la diapositive.

Pierre Cochat, le Président.- En remplaçant les comorbidités par del17p, c'est cela ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- L'étude a inclus des patients qui n'étaient pas éligibles pour avoir l'immunochimiothérapie standard, qui est rituximab, Nudarabine et ENDOXAN. Nous n'avons pas de données dans cette population éligible, qui est celle dite sans comorbidité. Cela prête peut-être un peu à confusion. Sans comorbidité, cela veut dire éligible pour de la Fludarabine à pleine dose, en fait.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais alors du coup sur quel critère ? C'est le critère muté ou pas muté ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- Non, c'est un critère d'éligibilité du fait de leur âge, de leur fonction rénale et de leurs autres maladies.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. C'est donc pour des raisons autres que la maladie.

Étienne Lengline, membre de la CT.- En gros, quand nous avons un patient en face de nous avec une LLC qui avait des critères de traitement, les deux choses que nous regardions étaient de savoir s'il y avait une del17p et s'il n'y en avait pas, s'il était éligible pour avoir le traitement de référence qui a montré un bénéfice sur les autres immunochimiothérapies, et c'est le protocole RFC.

C'est celui que nous avons vu lors de la dernière évaluation, avec lequel ibrutinib s'était comparé dans cette population de patients jeunes et éligibles. Ibrutinib a montré une efficacité, mais là, dans ce dossier, avec acalabrutinib, nous n'avons pas cette donnée. Nous n'avons pas du tout cette population de patients jeunes et qui pourraient recevoir une immunochimiothérapie.

Pierre Cochat, le Président.- Pouvons-nous revenir sur le tableau de la proposition du bureau ? Serais-tu d'accord avec ce découpage ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- Prenons toutes les cases les unes après les autres.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous pouvons.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Puis-je poser une question, s'il te plaît ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je n'avais pas vu les questions, excusez-moi. J'étais centré sur la diapositive.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je suis désolé, je voudrais interroger Étienne avant que nous rentrions là-dedans. Je vais être iconoclaste. Bien sûr, nous faisons comme la doctrine nous le demande mais dans le cas particulier, Étienne nous avait aussi proposé de l'aligner sur l'autre médicament, ce qui représenterait certainement une approche plus simple même si elle ne correspond pas tout à fait à nos critères habituels. Je sais bien que tout à l'heure Jean-Patrick nous a démontré qu'il pouvait faire plusieurs ASMR et qu'il faisait une moyenne mais ne serait-il pas plus simple et plus lisible de l'aligner ? Cela serait-il inadéquat, Étienne ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- C'est la proposition que j'avais faite dans mon rapport, c'est-à-dire de ne pas forcément faire trop de découpages. Après, mettre un SMR insuffisant dans la population des patients éligibles au RFC me convient, parce que clairement ce n'est pas du tout dans cette population que nous avons des données. Ensuite, se positionner sur la monothérapie ou la bithérapie relèverait peut-être plus de la place de la stratégie, en disant que l'on a un excès de toxicité dans le bras avec adjonction d'un anti-CD20. Chez les naïfs, en dehors de ces deux restrictions, je serais assez pour l'aligner.

Chez les prétraités, ma remarque principale était que je pense qu'il n'est pas raisonnable de considérer que les del17p ont été comparés à un comparateur cliniquement acceptable au moment de l'étude. Je mettrais donc un SMR insuffisant. Je ferais la distinction, chez les prétraités, entre les mutés et les non mutés comme c'est marqué là.

C'est vrai que pour les naïfs, nous pouvons peut-être faire plus simple et aligner sur l'ibrutinib parce que nous pouvons finalement considérer que le développement était concomitant et qu'ils obtiennent le même type de résultats. Je pense que globalement, cela correspond à ce tableau, avec un SMR important et une ASMR IV.

Pierre Cochat, le Président.- Pour les non mutés ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- Oui.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Mais l'ibrutinib s'était comparé au RFC.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Ibrutinib s'est comparé à tous les autres schémas d'immunochimiothérapie. Il s'est comparé à O-Chlorambucil, il s'est comparé à Bendamustine-Rituximab, il s'est comparé à RFC.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Du coup, dans les naïfs on est quand même en dessous en termes de niveau de preuve et de quantité d'effet par rapport au traitement de référence.

Étienne Lengline, membre de la CT.- C'est-à-dire qu'ils ne se sont comparés qu'à un schéma d'immunochimiothérapie, en effet. Il n'y a qu'une seule étude, quoi.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Puis-je juste ajouter quelque chose ? C'est juste pour préciser que chez les naïfs, l'ibrutinib a eu l'AMM en 2014 chez les patients mutés. En revanche, l'AMM

a été élargie après chez les patients non mutés seulement en 2016 et l'étude a randomisé, chez les naïfs, à partir de septembre 2015. C'est vrai que nous pouvons leur reprocher l'ibrutinib plus pour les mutés chez les naïfs que chez les non mutés, où il y a eu un développement plus concomitant, puisque l'AMM a été octroyée en 2016 et l'étude a débuté en 2015.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Tout à fait. C'est ce que je disais. Chez les non mutés, il me paraît raisonnable de l'aligner sur ibrutinib.

Pierre Cochat, le Président.- C'est donc toute la colonne de gauche de la diapositive, on dirait, c'est-à-dire les naïfs, monothérapie et bithérapie.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Je pense que mutés et non mutés sont inversés, sur le tableau.

Pierre Cochat, le Président.- Les non mutés sont sur la colonne de gauche et les mutés sur la colonne de droite.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je suis en train de refaire la slide en direct.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'en profite pour intervenir.

Pierre Cochat, le Président.- Vas-y, Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce qui m'a frappé, à la lecture du dossier, c'est quand même la quantité d'effet avec des hazard ratios autour de 0,1 et 0,2. Ma question est de savoir si avec l'ibrutinib, même s'il n'y a pas de comparaison face à face, nous avons des résultats aussi spectaculaires. Là, nous voyons des courbes qui se séparent précocement, avec des plateaux, et donc avec une quantité d'effet qui paraît très importante.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Oui, c'est la même quantité d'effet. C'est le même genre de hazard ratio. Ce sont des traitements qui sont très efficaces. Curieusement, ce n'est pas très antitumoral, c'est-à-dire qu'ils n'obtiennent pas des réponses profondes, mais les gens ne progressent pas. C'est aussi spectaculaire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, le Président.- Pour rejoindre la question de Michel, le fait de se calquer sur l'ibrutinib ne t'irait pas dans toutes les cases, en tout cas, Étienne.

Étienne Lengline, membre de la CT.- L'ibrutinib a une ASMR III dans la population del17p. C'est ce qui est demandé par le laboratoire. Moi, j'avais mis que j'aurais plutôt mis une ASMR IV dans l'ensemble de la population et qu'il était difficile de soutenir une ASMR III dans la population des del17p compte tenu :

- de l'absence de données de survie globale,
- du fait que la population représente seulement 10 % de la population de l'étude,
- du fait que le besoin est déjà partiellement couvert par ibrutinib, et que le

comparateur de l'étude, de ce fait, aurait dû être ibrutinib, qui avait déjà une AMM.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Alors pourquoi une ASMR IV et pas V dans cette population ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Sauf qu'il y a moins de fibrillations auriculaires.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Nous ne le savons pas.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Du coup, Étienne, compte tenu du mauvais comparateur, c'est plutôt une ASMR V dans cette population.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Là, c'est quand même cher payé.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Dans la population qui correspond à l'ASMR III, dans les délétions.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Il n'y a pas de raison pour qu'on leur mette moins bien que les non délétés.

Mathilde Grande, pour la HAS.- J'ai refait la slide. Ce que tu proposes doit donner à peu près cela.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Je pense que nous nous compliquons un peu la vie. Nous sommes donc sur les patients naïfs. Ils ont inclus des patients qui avaient une LLC, qui avaient besoin d'être traités, qui n'étaient pas éligibles au RFC. Ils ont comparé versus un comparateur qui était a priori acceptable.

Dans ce contexte, en faisant les mêmes études, ibrutinib a obtenu une ASMR IV sauf qu'ils avaient historiquement eu une ASMR III avant tout cela pour les del17p avec une étude de phase 2 non comparative et une étude en rechute. Normalement, ils l'avaient eue. À mon avis, chez les naïfs, en dehors des patients qui auraient été éligibles pour du RFC, nous pouvons mettre une ASMR IV dans toute la population de l'étude.

Je pense qu'il n'est pas très pertinent de faire la différence entre les populations mutées et non mutées. Si nous faisons la différence, il faudrait presque mettre une ASMR III comme ils le revendiquent, ce que je trouve un peu difficile puisqu'à l'époque il n'y avait qu'un seul inhibiteur de BTK et ils ont eu des données en survie globale. Moi, je ferais comme cela, voilà.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Ce serait « IV comme », alors.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Comme ibrutinib.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ibrutinib avait un développement versus quoi ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- Ils ont tout fait, en fait. Simplement, il y avait une étude où il y avait un anti-CD20 dans les deux bras et une étude où c'était en monothérapie.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je pense que nous l'avons compris, mais autant ce comparateur était complètement acceptable chez les mutés, autant ce comparateur obinutuzumab-chlorambucil était plus discutable chez les non mutés.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Oui. Cela me paraît vraiment plus discutable chez les patients prétraités, parce que l'AMM de l'ibrutinib, c'est quand même une étude en rechute et une phase 2. C'est plus discutable pour la population des patients prétraités.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ne faudrait-il pas mettre une ASMR V dans la stratégie qui comprend l'ibrutinib ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- Oui, c'est une autre option.

Aymeric Binard, membre de la CT.- En tout cas, cela simplifierait la discussion sur les naïfs.

Étienne Lengline, membre de la CT.- C'est une autre option qui aurait l'avantage de correspondre plus à l'interprétation que l'on peut avoir de toutes ces données. Après, différencions-nous monothérapie et bithérapie ? J'aurais tendance à le mettre plutôt dans la place dans la stratégie et à ne pas faire des ASMR distincts.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, il s'agirait de garder les mêmes SMR et ASMR et de modifier seulement la place dans la stratégie.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Surtout que nous n'avons pas de données, et qu'elle a dit que c'était plutôt selon le sentiment du médecin.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Oui.

Hugues Blondon, membre de la CT.- En même temps, le niveau IV montre que les inhibiteurs de tyrosine kinase présentent un progrès thérapeutique par rapport aux chimiothérapies classiques, ce qui est le cas.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Oui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Dans ce cas, ce serait « IV comme ».

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le « IV comme » serait compliqué parce que l'ibrutinib n'a pas que du IV. Il a parfois du III dans la population que vous ciblez.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est pour cela que le V dans la stratégie me semble plus simple, quand même.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Le problème du V dans la stratégie, c'est que vous considérez que le comparateur que le laboratoire a choisi pour une partie de la population était le bon. Dans ce cas, vous mettez un IV par rapport à ce comparateur-là. Il y a une partie où c'est acceptable, une autre où c'est plus discutable. Soit vous voyez le verre à moitié vide, soit vous le voyez à moitié plein.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Moi, j'étais plus « choqué » dans l'étude de rechute, à vrai dire.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pour toi, Étienne, la stratégie par ibrutinib était beaucoup plus établie ici que là ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- Oui, parce que les données que nous avons sur ibrutinib à l'époque, c'était une AMM chez des patients qui étaient en rechute avec des del17p, et on savait que les traitements que l'on avait n'étaient pas de bons traitements. En effet, il y avait l'idelalisib, ce qu'ont choisi deux tiers des cliniciens qui ont inclus dans cette étude, et d'ailleurs je pense que c'était le seul moyen de faire inclure des patients dans cette étude mais c'est vraiment plus discutable en rechute.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Pierre voulait intervenir.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- J'essaie de suivre, mais je reconnais quand même un pattern d'études cliniques qui ressemble de plus en plus à des stratégies qui reposent sur des méthodologies qui permettent d'avoir une complexité croissante éventuellement pour nous perdre, mais où le fond du sujet est le choix du comparateur. Je suis assez pour l'approche d'Aymeric. C'est-à-dire qu'il faut revenir au comparateur existant, arrêter de tourner en rond, parce que là je crois que quelque part l'industriel nous mène en bateau.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Nous allons avoir une étude versus le comparateur cliniquement pertinent. Il y a une étude de comparaison face à face versus ibrutinib. Nous allons l'avoir, ce qui est plutôt heureux compte tenu du fait qu'il y a plein d'autres maladies dans lesquelles nous n'avons pas cela.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Étienne, ce sont des études faites très rapidement avec des autorisations accélérées quasiment avant les publications.

Pierre Cochat, le Président.- Jean-Christophe Mercier et Jean-Christophe Lega voulaient intervenir.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Finalement, nous tournons autour. Je comprends très bien ce que dit Jean-Pierre Thierry. C'est-à-dire qu'il y a un problème de stratégie et un problème de comparaison. Je serais très partisan de faire ASMR IV comme ibrutinib et ASMR V dans la stratégie, point barre. Cela simplifie beaucoup. Autrement, vous avez vu la complexité du tableau pour voter. C'est incroyable.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Nous ne pouvons pas faire deux ASMR. Nous n'avons pas le droit de grader deux fois.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Non, c'est pour cela que je serais pour un SMR important, une ASMR IV comme ibrutinib et une ASMR V dans la stratégie. Jean-Christophe, Lega dit que ce n'est pas exclu donc il a l'air d'être assez d'accord, comme quoi les deux Jean-Christophe se rejoignent.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Mathilde va nous le dire, mais nous n'avons pas le droit de mettre deux ASMR.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je confirme. Le seul aspect que je vous sou mets, c'est que si vous mettez un IV comme ibrutinib, cela veut dire que vous ciblez cet ibrutinib-là, dans un

contexte où vous avez refusé l'association ibrutinib-obinutuzumab avec un SMR insuffisant. Là, vous mettriez une ASMR IV à une bithérapie comme ibrutinib en monothérapie. Ce serait un peu bizarre, intellectuellement, et ici l'ibrutinib a une ASMR III et vous ciblez tout cela. C'était juste pour que vous ayez en tête le raisonnement. Le « comme » est compliqué.

Patrick Dufour, membre de la CT.- Je suis un peu du même avis que Jean-Christophe. C'est-à-dire que la question que nous nous posons est de savoir si c'est comme ibrutinib, mais nous n'avons aucune comparaison. Cela va venir dans un autre essai, d'après ce que j'ai cru comprendre, donc l'ASMR V dans la stratégie me paraît être le moyen de contourner l'ensemble des problèmes que nous discutons depuis trente minutes.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut voter, alors.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai que quelque part ce n'est pas choquant, mais alors dans ce cas pouvons-nous voter une ASMR dans la stratégie pour les naïfs et voter autrement pour les prétraités ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous pouvez, Pierre. En plus vous avez deux études, donc vous seriez à l'aise pour le faire.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Il y a vraiment deux dossiers.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Je ne sais pas si nous pouvions, pour un même médicament, même avec deux dossiers, raisonner différemment pour les ASMR.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Si les populations ne sont pas les mêmes, oui.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Alors allons-y. Voulez-vous que nous votions comme cela ? Prenons-nous toutes les cases ? Votons-nous aussi les non mutés, ou est-ce que ce n'était pas dans leur demande ? Je ne me souviens plus, mais ils ne demandaient pas tout.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, tout à fait. Je vais me remettre sur leur demande. Ils segmentaient la monothérapie et la bithérapie. Ils demandaient une valorisation de la monothérapie par rapport à la bithérapie.

Pierre Cochat, le Président.- Ils ne voulaient pas non plus les non mutés et sans comorbidité.

Mathilde Grande, pour la HAS.- J'ai un trou sur ce qu'ils demandaient.

Le chef de Projet, pour la HAS.- Ils demandaient une ASMR III pour la monothérapie et une ASMR IV pour la bithérapie chez les naïfs, et un ISP en monothérapie chez les naïfs. Pour les prétraités, ils demandaient une ASMR IV pour la monothérapie, puisqu'il n'y a que la monothérapie.

Pierre Cochat, le Président.- Le niveau III paraît quand même exclu, déjà. Ils ne demandaient rien pour les patients non mutés sans comorbidité ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait. Ils ne demandent rien, ils n'ont pas de données. Dans le tableau, cela donne ceci. Ici, c'est le SMR insuffisant où ils ne demandent rien.

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela, mais nous devons le voter quand même.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait, puisque vous évaluez l'entière responsabilité de l'AMM.

Pierre Cochat, le Président.- Nous pourrions éventuellement le faire en miroir.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, vous pouvez les voter tous sauf ceux-là.

Pierre Cochat, le Président.- Reste quand même le SMR des prétraités non mutés.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous partirions sur un SMR important, si j'ai bien compris la proposition d'Étienne.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Les données sont versus R-bendamustine et R-idelalisib. Ce sont des comparateurs acceptables, mais une comparaison versus ibrutinib, de la même manière qu'ici, aurait pu être attendue et souhaitable. C'est la même problématique, donc c'est soit un IV versus les comparateurs de l'étude, soit un V dans la stratégie, qui comprend ibrutinib.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La valorisation est identique pour les mutés et les non mutés. Cela simplifie les choses.

Pierre Cochat, le Président.- Exactement, et pour les naïfs et prétraités.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Voilà. Cela évite d'avoir plein d'ASMR avec des comparateurs différents suivant les stratégies.

Pierre Cochat, le Président.- Peut-on faire deux fois du miroir ? Nous pouvons faire les naïfs d'un côté et les prétraités de l'autre. Il y aurait donc :

- les naïfs avec SMR important et ASMR IV, ou ASMR V dans la stratégie pour ceux qui le préfèrent, même si j'avoue que je suis plutôt partisan d'une ASMR IV, et un SMR insuffisant en miroir pour les non mutés sans comorbidité ;
- un deuxième vote chez les prétraités avec un SMR important et une ASMR IV ou une ASMR V dans la stratégie, et un SMR insuffisant en miroir pour les mutés.

Nous partirions là-dessus ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Demandent-ils un ISP ?

Pierre Cochat, le Président.- Ils demandaient l'ISP pour les naïfs. C'est cela ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Pour les naïfs en monothérapie.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Est-ce qu'ibrutinib a un ISP ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- De mémoire je ne crois pas, mais je veux bien que notre chef de projet le confirme. Je suis quasiment sûre que non.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Je pense que non, mais je regarde immédiatement.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Pour simplifier la dynamique de vote, ne pourrions-nous pas d'abord voter suffisant ou insuffisant chez les non mutés sans comorbidité et chez les mutés prétraités, et après faire un vote global sur le reste de la population ?

Pierre Cochat, le Président.- Tu ne penses pas que nous aurions pu faire du miroir ? Le miroir permettait de faire un SMR insuffisant d'entrée.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ce serait un double miroir, du coup.

Pierre Cochat, le Président.- Voilà, avec un vote sur les naïfs et un autre sur les prétraités. Nous sommes d'accord, Élisabeth, nous commençons par les naïfs, avec pour les mutés avec comorbidité un SMR important, puis une ASMR IV versus les deux autres ou une ASMR V dans la stratégie, et SMR insuffisant en miroir pour les non mutés sans comorbidité. Nous ferons les prétraités après.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Pour les naïfs mutés, quand on lit la slide qui est projetée, l'ASMR IV versus chimiothérapie ou ASMR V dans la stratégie, c'est pareil partout. Ne pourrions-nous pas simplifier le vote ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est vrai que nous pourrions mettre au vote chez les naïfs, monothérapie ou bithérapie, chez les mutés et chez les non mutés avec comorbidités pour couvrir toute cette zone.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je n'avais entendu comme cela. Absolument.

Mathilde Grande, pour la HAS.- D'accord. En miroir, il y aurait seulement cette case.

Pierre Cochat, le Président.- Absolument. Pour ne pas compliquer le vote pour Élisabeth, parce que cela va lui être compliqué de répéter tout cela, nous allons voter le blanc avec le bleu en miroir.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Si j'ai bien tout compris, nous faisons d'abord les naïfs mutés et non mutés avec comorbidités.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ne pouvons-nous pas faire tout en même temps en isolant le coin en haut à gauche ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est cela, mais nous allons commencer par le vote des naïfs avec l'ensemble sauf le vert, et le vert en miroir.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je répète. Ce sont les naïfs en monothérapie ou bithérapie mutés et non mutés avec comorbidités. Dans la foulée, ce seront les non mutés sans comorbidité, donc le petit rectangle vert.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 21 votants. Messieurs Lega, Favory et Bonnet ne peuvent pas voter. Nous avons 21 voix pour une absence d'ISP et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour un SMR important et 1 abstention. Nous avons 14 voix pour une ASMR de niveau V, 7 voix pour une ASMR de niveau IV et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

Chez les naïfs mutés et non mutés en monothérapie et bithérapie, avec comorbidités, c'est un SMR important, une ASMR V et pas d'ISP. En miroir, chez les non mutés, c'est un SMR insuffisant.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ceux qui ont dit ASMR IV, c'est la même chose que l'ASMR V parce que le référentiel était différent.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, ceux qui ont dit ASMR IV, c'était ce que nous obinutuzumab-chlorambucil.

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est ce que je dis, le référentiel était différent.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, tout à fait, c'est un V dans la stratégie. En tout cas cela ne change pas l'issue du vote. C'est-à-dire qu'il y a une majorité de V dans la stratégie.

Pierre Cochat, le Président.- Maintenant, pour les prétraités nous allons faire pareil en votant la case de gauche en premier. Je crois qu'ils ne demandaient pas l'ISP dans cette catégorie.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Si.

Pierre Cochat, le Président.- Chez les non mutés c'est donc ISP, ou plutôt pas d'ISP, SMR important et ensuite la même problématique, c'est-à-dire IV versus les comparateurs ou V dans la stratégie, qui comprend ibrutinib.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Nous sommes d'accord que cela revient au même.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je trouve. Tu es d'accord, Étienne ?

Aymeric Binard, membre de la CT.- Cela dépend de la pertinence du comparateur.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Si le comparateur est pertinent, je ne vois pas pourquoi nous nous séparons du comparateur dans notre ASMR.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est vrai. C'est un vote vis-à-vis du comparateur ou dans la stratégie, donc c'est IV vis-à-vis du comparateur ou V dans la stratégie, comme pour l'autre.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est donc insuffisant en miroir pour les mutés ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Hughes ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Le comparateur est plus pertinent dans cette population que pour la précédente, nous sommes d'accord ?

Étienne Lengline, membre de la CT.- C'est pareil. C'était un comparateur pertinent au moment de l'étude chez les non mutés.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Et qui ne l'est plus maintenant.

Étienne Lengline, membre de la CT.- Qui ne l'est plus maintenant.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, mais ils ne pouvaient pas anticiper.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous votons donc non mutés et mutés ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, comme tout à l'heure.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Pour celui-ci, vous savez qu'il y a l'étude de non-infériorité qui arrive versus ibrutinib dans cette partie.

Pierre Cochat, le Président.- Cela ne change rien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, mais c'est pour dire que nous serons amenés à changer d'avis à terme, nous l'espérons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Lega et Favory ne peuvent pas voter. Nous avons 21 voix pour une absence d'ISP et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour un SMR important et 1 abstention. Nous avons 11 voix pour une ASMR de niveau V dans la stratégie, 10 voix pour une ASMR de niveau IV et 1 abstention. Nous avons 21 voix en miroir pour un SMR insuffisant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est donc une ASMR V dans la stratégie. Cela tombe bien, sinon nous aurions eu des difficultés à vous suivre. C'est cohérent avec votre vote précédent. Je pense que nous vous l'aurions fait repositionner, mais heureusement ce n'est pas arrivé. Nous allons pouvoir l'argumenter, en tout cas.