



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 mai 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 – Audition – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- C'est de nouveau ASTRAZENECA, mais avec des interlocuteurs différents. Bonjour, Messieurs et Mesdames d'ASTRAZENECA. Merci de nous rejoindre et de nous consacrer un peu de temps pour l'audition de CALQUENCE. Nous allons avoir une présentation rapide par notre chef de projet. Nous vous laisserons ensuite la parole pour une quinzaine de minutes, avant une dizaine de minutes d'échange avec la CT. Je vous présente mes excuses par avance, il est possible que je parte avant la fin.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais faire un partage d'écran. Suite à l'avis de la commission de transparence du 7 avril 2021 sur le produit CALQUENCE, le laboratoire ASTRAZENECA a fait des observations écrites et a sollicité une audition. Vous allez donc entendre le laboratoire dans un instant dans le cadre de cette audition.

Pour rappel, la demande de prise en charge de CALQUENCE était dans la leucémie lymphoïde chronique, à la fois chez des patients naïfs et des patients prétraités, en monothérapie ou en association, et dans des indications plus restreintes que celles de l'AMM, mais la commission a rendu un avis dans l'entièreté de l'AMM comme le veut la réglementation. Le laboratoire revendiquait une ASMR III ou IV selon les indications concernées.

En première ligne de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients naïfs en monothérapie ou en association, la commission de transparence a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib, uniquement chez les patients adultes avec une délétion 17p ou une mutation TP53, qualifiés de patients mutés, et chez les patients sans la délétion 17p ou la mutation TP53, les non mutés, et inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, qui sont donc les patients âgés et/ou avec comorbidités.

Elle a octroyé un SMR insuffisant en première ligne chez les patients sans délétion ni mutation TP53, donc les patients non mutés, et éligibles cette fois à un traitement à base de fludarabine à pleine dose, indication qui n'était pas sollicitée au remboursement.

Chez les patients prétraités, en deuxième et plus de la leucémie lymphoïde chronique, la commission de transparence a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib en monothérapie, uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53, et un SMR insuffisant chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, patients qualifiés de mutés sur la slide.

Le laboratoire vient aujourd'hui en audition et avec des observations écrites pour demander en première ligne une ASMR IV par rapport au comparateur de l'étude ASCEND, à la place de l'ASMR V par rapport à la stratégie thérapeutique, et en deuxième ligne, par des observations écrites, un SMR suffisant avec une ASMR V par rapport à la place dans la stratégie, à la place du SMR insuffisant.

Je vous rappelle que la demande reposait sur deux études, ELEVATE chez les naïfs et ASCEND chez les prétraités, réalisées en ouvert avec une démonstration uniquement sur la survie sans progression, sans données robustes sur la survie globale du fait de l'interruption de la séquence hiérarchique en amont, et sans données robustes sur la qualité de vie.

Chez les patients naïfs, la commission avait retenu l'ibrutinib comme comparateur cliniquement pertinent valable dans les deux populations, des patients mutés et non mutés, et avait précisé que dans l'étude ELEVATE, le comparateur obinutuzumab-chlorambucil était acceptable dans la population d'intérêt à la date d'inclusion des patients de l'étude compte tenu d'un codéveloppement, mais n'est néanmoins pas le plus cliniquement pertinent au regard de la pratique actuelle. Il est plus discutable chez les patients ayant une mutation cytogénétique, associée à un mauvais pronostic, pour lesquels une comparaison à l'ibrutinib était attendue, l'AMM datant de 2014.

Voici pour la synthèse. Je laisse désormais la parole au laboratoire pour son audition.

Pierre Cochat, le Président.- Merci pour la synthèse très claire et les diapositives. C'est à vous.

Heiner Haug.- Bonjour. Nous allons sur la diapositive d'introduction, la première. Merci pour cette opportunité de revenir sur l'évaluation de CALQUENCE, acalabrutinib, dans la leucémie lymphoïde chronique. Je suis Heiner Haug, Directeur accès chez ASTRAZENECA. Je suis avec Hassiba Ould Lahsen, Directrice médicale hématologie ASTRAZENECA. Nous sommes accompagnés du Professeur Véronique Leblond, hématologue.

Nous passons à la diapositive 2. Avant de vous exposer l'objectif précis de cette audition, je reviens juste un instant sur le sujet du SMN insuffisant en deuxième ligne, comme le chef de projet l'a rappelé à l'instant. Nous avons souhaité traiter ce sujet par le biais d'observations écrites. Nous ne reviendrons pas sur ce sujet au cours de la présentation. Néanmoins, nous sommes à votre disposition pour répondre à toutes vos questions éventuelles à l'issue de votre intervention.

Nous passons à la diapositive 3. Nous revenons à l'objectif de cette audition, que nous souhaitons centrer sur l'indication en première ligne de traitement chez les patients naïfs inéligibles à la fludarabine à pleine dose ou avec un statut cytogénétique de mauvais pronostic. Dans cette indication, comme cela vient d'être rappelé, la commission de la transparence a retenu une ASMR V exprimée dans la stratégie thérapeutique incluant l'ibrutinib. Nous souhaitons revenir sur cette ASMR et demander à la commission de bien vouloir accorder à CALQUENCE une ASMR de niveau IV exprimée par rapport au comparateur de référence clinique. Cette demande nous semble justifiée compte tenu du bénéfice clinique de CALQUENCE en première ligne, par rapport à un comparateur clinique qui était justifié dans un contexte de prise en charge très évolutif et dans un contexte de développement clinique concomitant. Ces points vont maintenant être développés par le Professeur Leblond.

Véronique Leblond.- Bonjour à tous. Je m'appelle Véronique Leblond. Je suis hématologue à la Pitié-Salpêtrière. Je suis Vice-présidente du groupe coopérateur FILO, qui s'occupe de la leucémie lymphoïde chronique, de la maladie de Waldenström et des leucémies aiguës myéloblastiques, un groupe français.

Quels sont les objectifs d'un traitement d'un patient qui a une leucémie lymphoïde chronique en première ligne ? Les objectifs sont bien sûr d'avoir une réponse la plus longue possible, même chez des patients avec des facteurs de mauvais pronostic, en sachant que la majorité des patients vont rechuter après une première ligne et vont nécessiter un traitement. Ensuite, il faut que ce traitement soit le moins toxique possible, surtout sur des traitements qui sont continus jusqu'à progression comme le sont les inhibiteurs de BTK. Nous savons également que la qualité de vie des patients, surtout quand ils sont âgés, dépend à la fois de la qualité de la réponse, c'est-à-dire que les patients en bonne réponse ont bien sûr une meilleure qualité de vie, mais aussi de la toxicité des traitements.

Lorsque l'on regarde cette diapositive, on voit que le développement des inhibiteurs de BTK, comme l'acalabrutinib ou l'ibrutinib en première ligne, ont été concomitants depuis 7 ou 8 ans, et que tous les essais se sont comparés soit à une chimiothérapie, comme l'essai RESONATE-2 qui a été comparé au chlorambucil, soit à une immunochimiothérapie, qui pouvait être soit bendamustine-rituximab, mais qui n'avait pas d'autorisation de mise sur le marché et qui n'en a toujours pas, soit éventuellement obinutuzumab-CHLORAMINOPHÈNE, qui est la seule association qui avait une ASMR III, obtenue en février 2015.

Quand on regarde l'essai ELEVATE, dont nous allons parler, on voit que cet essai a débuté en septembre 2015 et s'est comparé, de façon un peu normale, au comparateur de l'époque qui avait l'ASMR III, à savoir obinutuzumab-chlorambucil, et cette association de chimiothérapie et d'immunothérapie est toujours utilisée aujourd'hui.

L'essai ELEVATE est un essai de première ligne qui s'adresse à une population de sujets non éligibles à la fludarabine, donc des sujets âgés ou avec des comorbidités. Il correspond tout à fait aux populations qui ont été incluses dans les essais similaires, association soit le VÉNÉTOCLAX soit l'ibrutinib.

Cet essai est avec un suivi médian de 2,5 ans. Il compare le bras de référence, obinutuzumab-chlorambucil, à l'acalabrutinib associé à l'obinutuzumab ou l'acalabrutinib en monothérapie jusqu'à progression, l'acalabrutinib étant jusqu'à progression dans les deux bras. Le critère principal était la survie sans progression, évaluée par un comité indépendant.

La diapositive suivante va vous montrer les résultats de cet essai en termes de suivi sans progression, montrant donc une efficacité très importante du bras obinutuzumab + acalabrutinib ou acalabrutinib en monothérapie, versus le contrôle obinutuzumab + chlorambucil avec un effet important puisque le hazard ratio est à 0,1 pour le bras obinutuzumab + acalabrutinib et à 0,2 pour le bras acalabrutinib en monothérapie.

Il faut savoir, c'est que ces résultats vont être réactualisés en juin, dans les prochains congrès d'hématologie, et montrent toujours un effet important des deux bras expérimentaux.

La diapositive numéro 9 va vous montrer quelle est la tolérance de l'acalabrutinib et de l'association obinutuzumab + acalabrutinib. Ce qui est important, c'est de voir qu'il s'agit d'une population de sujets âgés, avec une médiane d'âge de 72 ans. Ces patients ont des comorbidités importantes, particulièrement cardiovasculaires. Nous savons que dans l'étude du FILO que nous avons faite dans cette population âgée, 25 % des patients ont des

comorbidités cardiovasculaires, donc un quart des patients. Quand on regarde la toxicité de l'acalabrutinib, on voit que le risque de fibrillation atriale est inférieur à 4 % et que le risque d'hypertension artérielle est également faible.

Je voudrais juste souligner que dans les études avec l'ibrutinib, donc l'autre inhibiteur de BTK, le risque de développer une fibrillation atriale au bout de 18 mois de traitement est de 8 %, et au bout de 3 ans de traitement il est de 16 %, donc le double. Le risque d'hypertension est aussi très élevé. La tolérance de l'acalabrutinib sur le plan cardiovasculaire, pour nous cliniciens, est donc un plus important pour utiliser ce traitement dans une population comorbide. Ensuite, les autres effets secondaires sont à peu près identiques aux autres inhibiteurs de BTK.

En ce qui concerne les arrêts de traitement, qui posent un vrai problème puisque comme vous le savez ce sont des traitements jusqu'à progression et c'est une classe thérapeutique très importante dans les options thérapeutiques chez nos patients, nous voyons que le risque d'arrêt de traitement est de 11 % dans cette étude alors que nous retrouvons des arrêts de traitement jusqu'à 20 % à 1 an dans des études de vie réelle avec l'ibrutinib. C'est donc un traitement qui est bien toléré et un traitement qui est très efficace vis-à-vis du comparateur obinutuzumab + chlorambucil qui est toujours utilisé à nos jours.

Je repasse la parole à Heiner Haug.

Heiner Haug.- Merci, Professeur Leblond. Je reviens sur l'objectif de cette audition, avec la diapositive numéro 10. Comme nous l'avons vu à travers les exposés du Professeur Leblond, nous sommes dans un contexte de prise en charge très évolutif. Aujourd'hui, la stratégie thérapeutique en première ligne repose certes sur l'ibrutinib en monothérapie, mais la combinaison obinutuzumab-chlorambucil était un comparateur pertinent quand l'étude en question a été validée, et elle est toujours utilisée. En ce sens, une ASMR V dans la stratégie thérapeutique nous semblait quelque peu sévère quand même, parce que cela voudrait dire une absence de progrès thérapeutique alors que l'étude clinique fait état d'une supériorité robuste de CALQUENCE versus ce comparateur, et ce avec une quantité d'effet importante versus obinutuzumab-chlorambucil, qui était donc justifié dans le contexte contemporain et qui est d'ailleurs toujours utilisé.

La diapositive numéro 11 sera notre conclusion. Cela me permettra de résumer. Notre demande est relativement simple. En conclusion, il nous semble être une approche aussi raisonnable que défendable d'aligner l'ASMR de CALQUENCE avec les données cliniques en première ligne et d'accorder donc une ASMR de niveau IV à CALQUENCE par rapport à l'association obinutuzumab-chlorambucil, simplement parce que nous estimons qu'une ASMR IV serait cohérente avec la supériorité de l'essai clinique, qui a été démontrée par rapport à un comparateur justifié dans un contexte de développement clinique concomitant.

Se pose la question de la pertinence de ce comparateur, mais comme nous l'avons vu à l'époque lorsque les premiers patients ont été randomisés c'était quelque chose de justifiable, avec une quantité d'effet importante, et je me permets de rappeler les hazard ratios qui sont de 0,1 et 0,2 respectivement pour la combothérapie et la monothérapie, avec une tolérance intéressante, et le tout dans un contexte de maladie incurable où l'objectif primordial, en première ligne, est de retarder au maximum la rechute.

Nous vous remercions de votre attention. Nous pouvons répondre à vos questions et comme évoqué en préambule, nous nous tenons à votre disposition pour répondre à vos éventuelles questions sur les observations écrites qui concernent l'indication deuxième ligne des patients en rechute.

Pierre Cochat, le Président.- Parfait, merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? Étienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Bonjour. Merci pour la présentation. La discussion entre une ASMR IV versus le comparateur de l'étude ou une ASMR V dans la stratégie globale de traitement est un débat que nous avons régulièrement pour l'évaluation des dossiers à la commission, et notamment depuis ce matin. Ce n'était pas sur cela que portait ma question. C'est une question pour le Professeur Leblond. C'est une question à laquelle l'étude qui est présentée ne répond pas. Pour ces patients naïfs avec une LLC qui nécessite un traitement et chez les patients mutés, comment allez-vous choisir entre acalabrutinib ou ibrutinib ?

Véronique Leblond.- Ce sont des discussions que nous avons régulièrement en RCP. L'immunochimiothérapie peut encore être utilisée, même chez ces patients-là, quand ils ont des gènes des immunoglobulines mutés. Cela reste une option thérapeutique de faire chlorambucil-obinutuzumab.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Je parlais plutôt des del17p ou TP53.

Véronique Leblond.- Pour les hauts risques, c'est vraiment une discussion que nous avons en RCP malade par malade. Pour les patients qui sont très comorbides, surtout avec des problèmes cardiovasculaires, nous nous orientons beaucoup plus vers acalabrutinib. En revanche, pour ceux qui n'ont pas de grosse comorbidité, en particulier cardiovasculaire, ou pas d'anticoagulant au long cours ou éventuellement des interactions médicamenteuses qui sont décrites, on utilise ibrutinib, mais c'est une discussion menée patient par patient et sur le profil du patient. C'est vraiment la toxicité qui nous guide.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Merci beaucoup.

Pierre Cochat, le Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- J'ai peut-être encore une question sur la toxicité.

Pierre Cochat, le Président.- Du coup, les questions arrivent. Vas-y, Françoise.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Vous faites état d'une différence de toxicité. Est-ce le fruit de votre expérience ou est-ce démontré ?

Véronique Leblond.- Le problème, c'est que ce sont des comparaisons « essai par essai », mais c'est vraiment l'expérience que nous avons quand nous utilisons l'acalabrutinib. Nous l'avons quand même utilisé dans l'ATU. Nous envoyons systématiquement nos patients chez le cardiologue lorsque nous décidons de faire un inhibiteur de BTK, même ceux qui n'ont pas d'antécédent majeur parce qu'on trouve des fibrillations atriales quand on fait des holters longs, etc. C'est vrai que s'il y a le moindre problème, nous choisissons l'acalabrutinib en sachant que nous avons beaucoup moins de risques de déclencher cette fibrillation

auriculaire, ou d'avoir même des insuffisances cardiaques. Des insuffisances cardiaques ont été décrites sous ibrutinib, donc c'est vrai que cela nous guide énormément dans le choix thérapeutique de tous les jours. C'est vraiment notre pratique quotidienne, et nous observons beaucoup moins d'effets secondaires de type cardiovasculaire, en particulier l'hypertension, chez nos patients traités par acalabrutinib. C'est vraiment notre pratique. Je ne dis pas cela parce que nous sommes en commission de transparence. C'est ce qu'il se passe dans la vraie vie.

Pierre Cochat, le Président.- Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- J'avais une question, parce qu'une des difficultés qui avaient été rencontrées par la commission était en particulier chez les naïfs mutés, parce que le groupe de traitement de l'étude qui était proposée avait été challengé. C'est-à-dire que l'obinutuzumab-chlorambucil avait été considéré comme un comparateur quand même compliqué. Est-ce un comparateur que vous avez déjà utilisé en première ligne chez les mutés ? Chez ces patients-là, comment allez-vous choisir entre CALQUENCE et ibrutinib, dans un contexte où ibrutinib en monothérapie est déjà disponible depuis longtemps, et vous avez du recul ? Comment allez-vous choisir, précisément chez les mutés naïfs ?

Véronique Leblond.- Concernant les mutés, c'est-à-dire mutés TP53, vous savez qu'ibrutinib a eu son AMM en première ligne sur 4 malades TP53 dans l'essai que l'on appelait RESONATE-1. C'est-à-dire qu'il y avait 4 malades qui étaient TP53 mutés et c'est comme cela qu'ils ont eu leur AMM en première ligne. Le spectre des kinases de l'acalabrutinib et de l'ibrutinib est un peu différent pour des kinases qui sont off-target, c'est-à-dire les TEK kinases pour le cœur, etc., ce qui explique moins de toxicité, mais avec exactement le même effet, sinon un peu meilleur, sur BTK.

Par conséquent, il n'y a aucune raison qu'il y ait un effet clinique différent de l'ibrutinib sur les mutations de TP53. Je ne dis pas qu'acalabrutinib fait mieux qu'ibrutinib, puisque nous n'avons pas d'essai comparatif face to face, mais nous savons en tout cas que c'est au moins exactement la même réponse et la même efficacité chez les patients atteints de LLC.

Si vous voulez, le critère majeur pour nous sera la tolérance, et surtout l'absence d'arrêts de traitement, parce que nous savons que lorsque l'on arrête un inhibiteur de BTK pendant longtemps pour des toxicités, on diminue la survie sans progression et même la survie globale. Cela a été démontré avec l'ibrutinib. Ce que nous voulons, c'est un inhibiteur de BTK qui soit bien toléré et qui permette de continuer le traitement jusqu'à progression.

En termes d'efficacité, je n'ai aucun état d'âme à prescrire acalabrutinib dans une 17p-, et il faut savoir qu'il y a des tas d'essais qui se sont développés en même temps qui incluaient ces patients, même avec un bras de chimiothérapie en face, alors que nous savons que c'était quand même des patients peu répondeurs à l'immunochimiothérapie. Il y a d'autres essais que je peux vous citer en première ligne qui ont inclus ces patients.

Pierre Cochat, le Président.- Ok, très bien. Il y a une question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais repasser la question sur la iatrogénie cardiaque. J'entends bien que votre impression de clinicienne est que la iatrogénie est

moindre. Je voulais savoir, et je me tourne aussi vers l'industriel, si cette impression est corroborée par des comparaisons plus formelles entre les deux inhibiteurs.

Véronique Leblond.- Je vais laisser répondre ASTRAZENECA, parce qu'il y a un essai qui va bientôt sortir comparant les deux. Je vais les laisser répondre.

Heiner Haug.- Je laisse volontiers répondre Hassiba.

Hassiba Ould Lahsen.- Le seul essai qui a comparé face-to-face ibrutinib et acalabrutinib est l'essai ELEVATE-RR, qui par contre est un essai en rechute et pas en première ligne, et dont les données vont être présentées à l'ASCO. C'était un essai de non-infériorité sur l'efficacité, mais en critère secondaire il y avait un critère de supériorité sur le taux de fibrillation auriculaire. Il a démontré, et cela a été publié dans la press release, que l'on avait beaucoup moins de fibrillations auriculaires avec acalabrutinib versus ibrutinib chez des patients en rechute, et c'était statistiquement significatif.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je me permets de préciser pour la commission que ces données étant sous un format d'abstract à ce stade, elles n'ont pas été déposées au dossier et elles ne sont donc pas prises en compte dans cette évaluation d'aujourd'hui.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je n'ai rien entendu, d'ailleurs.

Pierre Cochat, le Président.- Ok.

Véronique Leblond.- Pour compléter cette réponse, je voudrais juste revenir sur le spectre des kinases que j'ai évoqué, c'est-à-dire le kinome, en dehors des BTK. Dans ces deux drogues, ce spectre est différent et cela explique la différence de toxicité, en termes cardiovasculaires, parce que les kinases qui sont visées pour les problèmes de fibrillation atriale sont beaucoup moins bloquées par l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib. Il y a donc une explication à ce type de différence, à la fois en clinique et en physiopathologie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est important.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Merci beaucoup pour toutes ces informations et ces réponses à nos questions. Merci pour la présentation. Merci de vous déconnecter, puisque nous allons maintenant discuter et voter.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Pierre Cochat, le Président.- Je vais vous laisser faire la discussion. Je vous laisse. Je laisse Françoise et Michel. Merci et bonne fin de commission.

(Pierre Cochat quitte la séance.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Qui a des questions ou commentaires ? Étienne ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'est le même débat que depuis ce matin. En gros, nous avons un comparateur qui était pertinent au moins pour une partie de la population au début de l'essai. Aujourd'hui, la stratégie thérapeutique inclut l'autre inhibiteur de BTK. Cela

semblait plus honnête de voter une ASMR V dans la stratégie thérapeutique qui inclut l'ibrutinib plutôt que de voter une ASMR IV contre le comparateur de l'étude, qui est quand même un tout petit peu tombé en désuétude entre temps.

Après, toute la discussion sur la toxicité cardiovasculaire n'est pas confortée par des preuves scientifiques aujourd'hui, donc j'étais plutôt favorable au fait de rester sur la position que nous avons prise lors de la première séance. D'ailleurs, l'experte a bien dit que c'était des discussions au cas par cas.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Obinutuzumab-chlorambucil, tu dis que ce n'est pratiquement plus donné, tout au moins chez les mutés ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- En tout cas, il y a des essais qui ont montré que l'inhibiteur de BTK, en survie sans progression, que ce soit ibrutinib ou acalabrutinib, fait mieux.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Donc ce n'est pas vrai qu'on l'utilise encore, finalement.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Non, ou sinon c'est marginal. Il y a plusieurs études qui ont montré que l'immunochimiothérapie faisait moins bien, en survie sans progression, qu'un inhibiteur de BTK.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Étienne, penses-tu qu'il faut fragmenter et mettre une ASMR différente chez les non mutés naïfs avec comorbidités, ou est-ce que nous restons comme cela ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Moi je resterais comme cela. De toute façon, les patients qui n'ont pas de comorbidités sont exclus de leurs revendications, puisque pour le coup ce n'est pas la bonne immunochimiothérapie. Il n'y a pas de discussion là-dessus.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce sont les patients avec comorbidités et non mutés. Faut-il que nous distinguions sur la slide précédente ?

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Moi je resterais pareil, parce que dans le fond il y a ibrutinib dans la stratégie dans les deux cas, du coup il me paraît assez logique de dire que le deuxième inhibiteur de BTK a démontré, comme l'autre inhibiteur de BTK, sa supériorité sur une immunochimiothérapie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faudrait ajouter que nous n'avons pas de preuve de supériorité en termes de toxicité cardiaque, parce qu'une bonne partie de son argumentation était basée là-dessus.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Faut-il faire un IV « comme », comme nous l'avons fait toute la journée ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est du III.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Le problème, c'est que pour le coup si nous commençons à faire cela nous sommes obligés de découper, parce que les ASMR d'ibrutinib ne sont pas les mêmes en fonction des situations.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous avons fait le tour de tout, donc il faut rester à V.

Aymeric Binard, membre de la CT.- C'est pour cela que nous avons choisi le niveau V dans la stratégie.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- C'était une position plus claire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous argumentons donc sur le fait que la toxicité cardiaque de l'acalabrutinib n'a pas encore été démontrée comme moindre que celle de l'ibrutinib.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je crois que c'est écrit. Je suis en train de rechercher précisément ce qui est marqué.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela fait partie de l'argumentation développée par Véronique Leblond.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Normalement, nous avions bien souligné dans l'avis qu'il n'y avait pas de comparaison directe entre l'acalabrutinib et l'ibrutinib. Il faut vérifier exactement les termes.

Mathilde Grande, pour la HAS.- J'y suis, mais je pense que ce dont parle Françoise concerne la tolérance.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, c'est pour le cœur.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut que nous ajoutions que l'intérêt de ce nouvel ITK sur la fonction cardiaque par rapport à l'ibrutinib n'est aujourd'hui pas étayé par des données cliniques.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut parler de données cliniques « démontrées », ou « solides », quelque chose comme cela, de façon à ce qu'elle ne nous dise pas qu'il y a la RCP.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il faut que nous ajoutions une phrase pour dire que faute de comparaison directe, l'intérêt potentiel de ce nouvel ITK sur la fonction cardiaque n'est aujourd'hui pas démontré.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà, pas démontré. Comme ils sont très embêtés avec les problèmes cardiaques des ITK, autant appuyer là-dessus.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Est-ce à dire qu'ils pourront revenir dans 1 an avec les résultats dont ils nous ont parlé ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, et peut-être même plus rapidement que cela.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela leur ouvre la porte. Si c'est vrai, il faudra le prendre en compte.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Nous allons le revoir vite, je pense.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. « Moins de risque d'effets secondaires », c'est pour l'acalabrutinib ? Le problème majeur est quand même le cœur.

Raphaël Favory, membre de la CT.- Oui, mais ce que proposait Mathilde était de dire qu'il avait un meilleur effet sur la fonction cardiaque. Il faut juste faire attention à la formulation. Il y a peut-être moins de risque d'effets cardiovasculaires.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Les effets cardiovasculaires, ce sont essentiellement les troubles du rythme.

Claude Daubert, membre de la CT.- Et l'hypertension.

Raphaël Favory, membre de la CT.- Ce que je dis, c'est que la phrase qui était proposée était qu'il n'y a pas d'intérêt sur la fonction cardiaque. Il y a moins d'effets secondaires, mais il n'y a pas de plus sur la fonction cardiaque.

Étienne Lengliné, membre de la CT.- Il n'y a pas de comparaison face à face que nous ayons pu analyser.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Ce n'est pas ce qu'il veut dire. Il ne parle pas de cela. Il ne parle pas de la fonction cardiaque. Il parle des risques cardiovasculaires. Il a raison. Ce n'est pas la fonction cardiaque.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Nous pourrions dire que l'amélioration du profil de tolérance cardiaque de ce nouvel ITK par rapport à celui déjà existant n'est aujourd'hui étayée par aucune donnée comparative robuste.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà.

Raphaël Favory, membre de la CT.- Du coup, là cela me va. Merci, Mathilde.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'idée serait donc de rester où nous en sommes. Nous pourrions peut-être voter le maintien ou le non-maintien, pour être simples.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a également des observations écrites, cette fois-ci en deuxième ligne.

Dans l'avis, vous aviez mis un SMR insuffisant, cette fois en deuxième ligne ou plus, chez les patients prétraités présentant une mutation. Le laboratoire sollicite, par le biais des observations écrites, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, comme chez les patients non mutés. Ses principaux arguments sont que l'étude ASCEND incluait des patients avec ou sans délétion 17p et mutation TP53, que les patients étaient actuellement sous post-ATU, et qu'il y avait donc un besoin médical chez des patients

intolérants ou contre-indiqués notamment à l'ibrutinib. Ils mettent également en avant l'historique avec un développement concomitant de l'idelalisib+rituximab.

Il va donc falloir voter en deuxième ligne pour savoir si vous maintenez ou pas ce SMR insuffisant, où vous indiquiez que le choix du comparateur IR-BR n'était pas le plus pertinent, puisqu'une comparaison versus ibrutinib aurait pu être attendue dans cette étude, que l'étude ASCEND avait débuté en 2016 et l'ibrutinib avait une AMM en 2014, et que l'étude dont a parlé le Professeur Leblond versus ibrutinib chez les patients à haut risque était en cours. C'est ce qui vous a conduit à donner un SMR insuffisant dans cette indication.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, je pense que tu peux te remettre sur la slide générale pour le maintien ou non. Le maintien implique de maintenir le SMR insuffisant chez les prétraités mutés. Ils n'en ont pas parlé là, et ce sont les arguments que le chef de projet vient de vous rappeler, parce qu'ils avaient fait part de ces arguments par écrit.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut voter là-dessus aussi.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Vous pouvez segmenter, mais si vous votez maintien ou non maintien, un maintien de l'avis implique tout, dont le SMR insuffisant chez les mutés, en sachant que vous aviez des arguments assez solides pour le mettre.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ils n'ont pas beaucoup insisté là-dessus.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, ils n'en ont pas parlé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous avons bien discuté, je crois qu'il faut maintenir l'avis tel qu'il était. Qu'en pensez-vous ? Qu'en penses-tu, Étienne ?

Étienne Lengliné, membre de la HAS.- Je suis favorable à ne pas modifier. Nous avons largement discuté du fait d'avoir monté cette étude avec des patients mutés et avec un comparateur qui était assez peu pertinent cliniquement, y compris au moment où l'étude a été menée. C'est pour cela que nous avons voté un SMR insuffisant dans cette population.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tout cela revient à garder l'avis tel qu'il était.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. Nous passons au vote, Françoise ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Nous votons entre maintien et non-maintien, et si c'est un non-maintien, nous revoterons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Monsieur Bonnet ne peut pas voter. Nous avons 21 voix pour le maintien des conclusions précédentes et 1 abstention.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Du coup, nous ajoutons dans la stratégie thérapeutique la phrase que nous avons évoquée sur l'amélioration du profil de tolérance cardiovasculaire de ce médicament par rapport à ibrutinib, qui n'est étayée par aucune donnée clinique robuste aujourd'hui.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Cela va leur permettre de revenir rapidement.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je crois que nous leur avons dit dans l'avis que nous allions le réévaluer. Nous avons mentionné qu'il y avait une étude en cours, là où nous avons mis le SMR insuffisant, et donc que nous allions le revoir rapidement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous voyons bien que l'expérience de clinicien a précédé les études.

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