



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 novembre 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.

CALQUENCE 100 mg (ATUp) (acalabrutinib) (CT-19315) ASTRAZENECA Examen Réévaluation SMR et ASMR

M. COCHAT, Président.- Je propose que l'on passe à CALQUENCE. Un chef de projet va le présenter, ensuite, est-ce que Madame Vignon est là ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On va faire rentrer Madame Malar. Il n'y a pas de déport pour ce dossier. Concernant notre expert, il n'a pas été identifié de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts. Je vais la faire rentrer.

(Madame Malar rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Désolé, Jean-Christophe, je vois que tu avais une remarque, mais on est passé au dossier suivant.

M^{me} MALAR.- Bonjour.

M. COCHAT, Président.- Bonjour, merci de nous consacrer un peu de temps pour l'expertise du dossier CALQUENCE. Il va nous être présenté par notre chef de projet, ensuite, on vous donnera la parole. Ensuite, on aura deux rapporteurs internes, le Docteur Lengliné et le Professeur Chevret.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit de la réévaluation à la demande du laboratoire de la spécialité CALQUENCE en monothérapie dans le traitement de la LLC, la leucémie lymphoïde chronique chez les patients prétraités ayant reçu au moins un traitement antérieur. CALQUENCE, c'est un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton, BTK.

Dans son avis d'inscription du 5 mai 2021, la commission avait octroyé à CALQUENCE pour cette indication, un SMR important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, incluant l'ibrutinib uniquement chez les patients ne présentant pas de délétion 17p ni de mutation TP53, et un SMR insuffisant chez les patients avec une délétion 17p, ou une mutation TP53.

La commission avait souligné dans son avis de mai 2021 qu'en l'absence de comparaison directe de la monothérapie par l'acalabrutinib, à la monothérapie par ibrutinib, autre DTK en deuxième ligne de traitement chez des patients ayant une LLC avec une mutation TP53 ou délétion 17p, alors que cette comparaison était attendue dans la mesure où l'ibrutinib était disponible et validé dans cette population depuis 2015, la place de CALQUENCE dans cette population n'était pas établie.

La commission avait par ailleurs noté qu'une étude était en cours versus ibrutinib dans cette population de patients à haut risque, qui permettrait, le cas échéant, de positionner le médicament dans cette population.

C'est dans ce contexte que le laboratoire a fourni un dossier de réévaluation et met à disposition les résultats de l'étude de non-infériorité ELEVATE R/R acalabrutinib versus ibrutinib, dans le périmètre concerné, à l'occasion de cette réévaluation. Le laboratoire revendique une ASMR mineure, de niveau IV versus ibrutinib, chez les patients quel que soit leur statut mutationnel. C'est ce que vous voyez ici dans ce tableau.

Un bref rappel de la stratégie thérapeutique des patients prétraités. Les traitements en deuxième ligne ou plus, reposent préférentiellement sur les options thérapeutiques suivantes :

- l'ibrutinib, autre BTK disponible,
- L'idelalisib plus le rituximab, mais avec une mauvaise tolérance de l'idelalisib qui fait qu'il est peu utilisé actuellement en pratique,
- l'association vénétoclax plus rituximab,
- et le vénétoclax comme traitement de recours.

L'étude HERPES ASCEND qui était décrit dans l'avis de mai 2021, était une étude multicentrique randomisée réalisée en ouvert, de supériorité, comparant l'acalabrutinib en monothérapie par rapport aux associations idelalisib/rituximab ou bendamustine/rituximab, qui était laissé au choix de l'investigateur, chez les patients atteints d'une LLC en rechute ou réfractaire, ayant reçu au moins un traitement antérieur. Ces patients avaient une délétion 17p pour 15,8 % et environ 28 % des patients présentaient une délétion 17p et/ou une mutation TP53M.

La survie sans progression, qui était évaluée par un comité de revue indépendante, était le critère de jugement principal, avait été amélioré statistiquement, avec un hazard ratio de 0,31. La médiane de survie sans progression n'avait pas été atteinte dans le groupe acalabrutinib et a été de 16,5 mois dans le groupe comparateur. Il n'y a pas eu d'amélioration statistiquement significative sur les taux de réponse objective. Cette absence de démonstration a interrompu l'analyse hiérarchique. Aucune conclusion formelle n'a pu être tirée des résultats sur la survie globale.

En nouvelles données, on dispose à présent des résultats de l'étude ELEVATE R/R rechute réfractaire. L'étude ELEVATE compare un traitement par acalabrutinib à un traitement par ibrutinib. Il s'agit d'une étude de non-infériorité, dont l'objectif principal était la survie sans progression. Plus de 500 patients en rechute ou réfractaires ont été inclus, tous porteurs d'une délétion 17p ou d'une délétion 11Q. Avec un suivi médian de onze mois, la non-infériorité de l'acalabrutinib en termes de survie sans progression a été démontrée par rapport à l'ibrutinib sur la population d'analyse en ITT.

Il y a eu de façon statistiquement significative moins de fibrillations auriculaires qui étaient un critère secondaire hiérarchisé dans le bras acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib, 9,4 % versus 16 %. En revanche, en l'absence de différence statistiquement significative sur l'incidence des infections de grade supérieures ou égales à trois, la séquence hiérarchique a été interrompue et aucune conclusion n'a pu être tirée sur les autres critères d'évaluation secondaire. Il n'y a donc

pas de démonstration d'un gain sur l'incidence de la transformation de Richter et sur la survie globale.

En termes de tolérance, la proportion de patients qui avait interrompu le traitement en raison d'effets indésirables a été de 14,7 % dans le bras acalabrutinib et de 21,3 % dans le groupe ibrutinib. Le nombre de pourcentages de patients avec effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 a été de 68,8 % dans le groupe acalabrutinib et de 74,9 % dans le groupe ibrutinib. La proportion de patients avec des effets indésirables graves a été de 53,8 % d'un groupe acalabrutinib et de 58,6 % dans le groupe ibrutinib.

Il a été observé notamment moins d'hypertension artérielle, 8,6 % versus 22,8 % ou d'arthralgie, 15,8 % versus 22,8 % et de diarrhée, 34,6 % versus 46 % chez les patients qui avaient reçu l'acalabrutinib. A l'inverse, il a été observé dans le bras acalabrutinib plus de céphalées, 34,6 % versus 22,2 %, une toux plus fréquente, 28,9 % versus 21,3 % et de fatigue, 20,3 % versus 16,7 %.

Au global, le profil de tolérance de l'acalabrutinib sur l'ibrutinib semble un peu plus favorable, notamment avec une réduction du risque de survenue des fibrillations auriculaires, mais avec une incidence des fibrillations auriculaires de grade supérieur ou égal à 3, numériquement légèrement plus élevé. Nous avons 4,5 % versus 3,4 % pour l'ibrutinib.

Avant de clore ce dossier, il a été sollicité Sylvie Chevret pour la méthodologie, Etienne Lengliné et Marguerite Vignon et hématologues pour la partie clinique, à qui je laisse la parole.

M^{me} VIGNON.- Merci beaucoup. Vous avez déjà rapporté beaucoup de choses, mais pour redonner un peu le contexte, la leucémie lymphoïde chronique a bénéficié de nombreux progrès récemment, avec en particulier l'avènement des thérapies ciblées.

Là où je voulais réinsister sur les recommandations thérapeutiques actuelles, c'est qu'en situation de première rechute, aussi bien au niveau européen qu'au niveau français, il n'est quasiment plus recommandé de faire de la chimiothérapie, mais vraiment de privilégier une des nouvelles drogues : les thérapies ciblées, que ce soit les inhibiteurs de BTK avec l'ibrutinib et le vénétoclax. Le zydelig n'est quasiment plus utilisé du fait d'un profil de tolérance qui n'est pas du tout favorable.

Quand on reprend les recommandations du SILO, les recommandations françaises, il y a deux situations : le patient qui rechute après chimiothérapie, et on voit de plus en plus souvent maintenant des patients qui évoluent après une thérapie ciblée, en particulier après ibrutinib. C'est le premier qui a eu l'AMM dans cette indication, en particulier chez les patients avec la del17p en France. Là, il y a deux situations :

- le patient est réfractaire à l'ibrutinib, et il a développé des mutations résistantes, à ce moment-là, on propose plutôt du vénétoclax,
- mais il y a aussi la situation où le patient est intolérant, c'est là où le problème des complications cardiovasculaires liées à l'ibrutinib, qui sont fréquentes et surtout

cumulatives dans le temps, c'est-à-dire que le risque n'est pas qu'au début du traitement, mais au fur et à mesure du traitement, est mis en exergue et qu'il y a ce besoin d'un traitement qui serait moins toxique et plus facile à mettre en œuvre chez une population de sujets âgés.

Dans la recommandation du SILO, il n'est pas recommandé d'utiliser l'acalabrutinib puisqu'au moment où les recommandations ont été écrites, le médicament n'avait pas l'AMM et pas le remboursement. Mais c'est proposé dans des recommandations internationales.

En ce qui concerne l'acalabrutinib, il y a des premiers essais in vitro qui montraient qu'il était probablement un peu plus sélectif que l'ibrutinib, et que cela pouvait expliquer sa meilleure tolérance cardiovasculaire. Il y a également eu un essai qui n'est pas rapporté par le laboratoire, mais cela a été publié dans *Blood Advances*. Une centaine de patients qui étaient intolérants à l'ibrutinib ont été traités par l'acalabrutinib. On note qu'on a pu poursuivre ce traitement dans à peu près deux tiers des cas, avec quelques AC/FA qui apparaissent chez ces patients. Le laboratoire présente surtout une comparaison directe entre ibrutinib et acalabrutinib dans la population des patients à haut risque avec un statut mutationnel P53 ou une del en dessous.

Cette étude que vous venez de présenter, c'est 500 patients. En plus, c'était une étude de non-infériorité avec un peu plus de 200 patients dans chaque bras. L'objectif principal, c'était l'évaluation de la PFS qui est comparable dans les deux bras. On s'intéresse surtout aux données de tolérance.

Pour revenir sur les données de PFS, on a une PFS qui est d'environ 38 mois, qui confirme, dans une population à haut risque, une très bonne efficacité des thérapies ciblées. Pour rappel, dans l'étude ASCEND, le bras comparateur on était à 16 mois de PFS. On est bien au-delà, dans une population qui, a priori, est plus grave. Cela confirme l'intérêt de ces drogues dans cette indication.

En termes d'effets secondaires, on a globalement le même nombre d'effets secondaires de grade 3 ou 4, avec en particulier le même nombre d'infections, de pneumonies et de transformation de Richter, mais probablement au profit de tolérances cardiovasculaires un peu plus favorables, avec une diminution des AC/FA et une diminution aussi des hypertensions artérielles.

Ce qu'il faut mettre en balance, et ce qu'il faut juste voir quand on interprète ces résultats, c'est que c'était une population sélectionnée puisque ce sont des patients dont globalement l'âge médian était de 65 ans, donc un peu plus jeune que la population LLC. Ce sont des patients qui avaient un ECOG qui était dans la majorité des cas inférieur à 2 et des patients qui étaient éligibles à des essais cliniques, des patients avec une maladie cardiovasculaire décompensée, et qui étaient sous anticoagulants sous warfarine. Ils étaient exclus de l'essai. On n'est donc pas tout à fait dans une population générale. On n'est pas dans des données de vie réelle.

Cependant, au vu de ces résultats, c'est sûr que si le clinicien a le choix entre les deux drogues, il aura tendance à préférer l'acalabrutinib, puisque la survenue d'une AC/FA chez un patient sous ibrutinib pose un vrai problème de prise en charge. Il est difficile à gérer chez ces patients.

En ce qui concerne les données de vie réelle, le laboratoire a également proposé les données post-ATU, puisque l'acalabrutinib a fait l'objet d'une ATU l'année dernière chez des patients qui étaient contre-indiqués à l'ibrutinib, ou des patients en rechute de LLC, pour lesquels l'ibrutinib ne pouvait pas être utilisée. On peut regretter que ces données soient un peu pauvres puisqu'il y a eu 29 patients inclus dans l'ATU. Il n'y a que 10 patients qui sont évaluables parce que les données de suivi ont été recueillies. Sur ces 10 patients, il y en a 7 qui ont pu poursuivre l'acalabrutinib. Il y en a 2 qui ont dû arrêter et 1 dont les doses ont été diminuées, sans que l'on sache si c'est pour effet cardiovasculaire pour une autre cause.

En conclusion, je dirais que l'évaluation du laboratoire répond à la question qui était posée par la commission de transparence dans cette population, de la tolérance de la place de l'acalabrutinib versus l'ibrutinib. L'étude confirme une efficacité très bonne de l'acalabrutinib chez ces patients, un profil de tolérance probablement un peu meilleur. Mais c'est sûr que si le médicament est disponible, il sera utilisé préférentiellement au vu de ces données et des données également *in vitro* par rapport à l'ibrutinib.

Par contre, il y a probablement des données de vie réelle qui sont à recueillir impérativement pour être sûr que l'on confirme cette première impression qui est dans le cadre d'essais thérapeutiques.

J'ai fini.

M. COCHAT, Président.- Merci. On passe à Étienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je vais faire assez rapide parce que c'est vrai que beaucoup de choses ont déjà été dites. Je ne reviens pas sur la maladie et la stratégie de prise en charge.

Acalabrutinib, on l'a vu assez récemment dans la même indication pour les patients avec LLC en rechute, avec l'étude ASCEND de phase III. Pour revenir sur l'évaluation qui avait été faite, dans cette étude, les patients étaient randomisés entre l'acalabrutinib et un bras au choix de l'investigateur, entre le rituximab et idelalisib ou bendamustine et idelalisib. On avait accepté de mettre un service médical rendu dans la population des patients qui n'avaient pas de del17p, ou de mutation TP53. On avait mis un SMR insuffisant dans cette population de haut risque, essentiellement en considérant que le bras comparateur n'était pas justifié dans cette population, compte tenu de l'indication d'un inhibiteur de BTK dans ce contexte. On avait souhaité, en effet, avoir les données de cette étude où les patients à haut risque sont randomisés entre l'acalabrutinib, ce deuxième inhibiteur de BTK et ibrutinib.

C'est une étude de phase III qui a bien été décrite, de non-infériorité, avec un critère habituel dans la leucémie lymphoïde chronique. C'est un critère de PFS. La mono-infériorité est démontrée dans cette étude, avec néanmoins une borne inférieure de l'intervalle de confiance de non-infériorité qui avait été déterminée à 30 %, ce qui est tout de même élevé. C'est peut-être un point à discuter. Et il y a un critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était le taux de survenue de fibrillation atriale. En effet, comme cela a été précisé, c'est un des enjeux de la prise en charge de ces patients sous inhibiteur de BTK.

C'est la survenue de fibrillation atriale qui est jugée être attribuée à un effet « *off target* » de l'inhibition de SRC kinases qui ont une influence sur le tissu nodal. Ce critère de jugement secondaire a été modifié en cours d'étude. Surtout, ce qui m'a juste un peu étonné, c'est qu'il n'y avait pas tellement dans l'essai de surveillance prévue des ECG, puisqu'il n'y avait qu'un ECG au moment de la visite de screening et au moment de la visite de fin de traitement. Et finalement, c'était à la discrétion de l'investigateur de réaliser des ECG, éventuellement sur la présence de symptômes comme une arythmie ou des palpitations. Alors que ce qui est décrit, ce sont essentiellement des fibrillations atriales de grade 1 et 2, ce qui correspond, selon la classification CTCAE, à des fibrillations atriales non symptomatiques ou ne nécessitant pas de traitement.

Je m'interroge un peu sur la pertinence de la différence qui a été observée. Surtout que le taux de fibrillations atriales à 36 mois dans le bras ibrutinib est légèrement supérieur à celui qui avait été décrit dans les études observationnelles de cohorte précédemment, à 36 mois. C'est donc peut-être un point à discuter, parce qu'il y a des fibrillations atriales qui surviennent sous l'acalabrutinib.

Sinon, dans le fond, cela répond en effet, on est assez rassuré sur la probable non-infériorité avec le petit bémol de la borne inférieure de l'intervalle de confiance. J'étais plutôt assez favorable à considérer que dans la population des patients à haut risque, on pouvait maintenant mettre un SMR.

Je ne fais pas plus long parce que la plupart des choses ont été discutées. J'ai fait un rapport qui était peut-être un peu long, mais qui recontextualise la problématique du dossier.

M. COCHAT, Président.- C'est très bien. Je te remercie. Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je vais essayer de faire vite. Je vais revenir sur la borne de non-infériorité parce que là encore, Etienne a dit qu'elle était relativement élevée à 30 %, mais les 30 % ne concernent que les médianes et la comparaison des médianes. La non-infériorité sur le risque d'évènements, sur la PFS ou le HCR, est de 1,429, précisément. Cela veut dire que c'est compatible avec une augmentation du risque d'évènements. L'essai a été planifié avec une non-infériorité, définie comme une augmentation de risque potentiel multiplié par 4 fois 44 ans. C'est une planification un peu minimaliste de ce qu'on appelle une non-infériorité. Quand on regarde l'intervalle de confiance, effectivement, il flirte avec 30 %. Leur marge est à 1,43, c'est significatif, mais pour en avoir discuté avec d'autres hémato, ils ont trouvé cela extrêmement léger.

La deuxième chose, c'est que l'analyse a été faite en principal sur la population en intention de traiter. Il est connu que l'ITT favorise, via l'inclusion de malades qui ont des déviations protocolaires, et dans cet essai, ils sont tout de même très nombreux, même s'il n'y en a pas tellement la description de ces déviations protocolaires qui sont dites pour la plupart liées aux procédures de l'étude, elles concernent tout de même 40 % des malades dans les deux bras de randomisation. On préfère en analyse princeps et en ITT avec une analyse de sensibilité en cas de protocole, c'est ce qui a été fait. Cela confirme les résultats, donc de ce point de vue, c'est OK.

Ce qui m'a gêné dans l'analyse de la PFS, si vous regardez les courbes, c'est que premièrement, je vous ai dit tout à l'heure que le suivi était de onze mois, ce que je trouve faible dans cette maladie. De plus, il y a des censures très précoces que je n'explique pas, dans la mesure où les dernières inclusions ont eu lieu en octobre 2017. La date de point d'analyse, c'est en septembre 2020. Cela fait trois ans de suivi potentiel des malades. Et pourtant, il y a plein de censures dans les trois, six mois, dans la première année, notamment dans le bras ibrutinib, il y a l'air d'en avoir plus que dans le bras acalabrutinib. Je ne m'explique pas tellement ces censures.

Vous n'avez pas parlé des analyses en sous-groupes qui ont été faites et qui ont présenté des résultats sans trouver d'hétérogénéité évidente.

Enfin, je voulais revenir sur les modifications qui ont été faites lors de l'amendement numéro 5 d'octobre 2020, juste avant le gel des données, qui a consisté à modifier l'ordre hiérarchique en plaçant les fibrillations auriculaires au premier plan, alors qu'au départ, dans le protocole, elles devaient être après les infections, ce qui aurait complètement modifié les conclusions de cette étude.

Je voulais insister aussi sur le fait, comme l'a dit Etienne, que les fibrillations auriculaires n'étaient pas évaluées de manière systématique. Il n'y avait pas d'ECG répétés, prévues par le protocole, alors que c'est un essai en ouvert. Alors que cela contribue aussi à se dire que potentiellement, on a recherché plus de régulations auriculaires à bras ibrutinib, parce qu'on savait que les connaissances actuelles laissaient suspecter des événements.

Je crois que j'y ai terminé.

M. COCHAT, Président.- Je te remercie. Avez-vous des commentaires ? Je crois qu'il y a Jean-Claude. On souhaitait aussi d'ailleurs son avis sur le côté cardiologique des effets indésirables.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Merci. Je vais aller dans le sens de ce qu'ont dit Etienne et Sylvie. L'incidence nouvelle FA (*inaudible 0.27.49 / audio 4*) traitement est devenue, comme l'a expliqué Sylvie, un premier critère secondaire hiérarchisé à l'occasion d'un amendement tardif. C'est évident que lorsque l'on donne une telle place à un critère comme la FA, on est en droit d'exiger une méthodologie rigoureuse pour sa détection. Lorsque l'on reprend le protocole d'étude, on voit que la seule recommandation était de monitorer les symptômes de FA et de flutter (palpitations, dyspnée, malaise, syncope, douleurs thoraciques) et obtenir un ECG, quand cliniquement indiqué.

Cela indique clairement qu'il n'y a pas eu de monitoring, d'ECG, même épisodique, et que seuls les épisodes symptomatiques confirmés ont été pris en compte, excluant les épisodes asymptomatiques qui sont pourtant beaucoup plus fréquents chez ce type de patients et qui, à charge égale de fibrillations atriales, exposent au même risque de complication, en particulier l'AVC.

J'ai noté aussi, comme l'ont fait Etienne et Sylvie, que dans l'étude, les épisodes symptomatiques de grade 3 ou plus n'étaient finalement pas plus nombreux dans le bras IMBRUVICA que dans le

bras CALQUENCE. Je dois dire que toutes les données rapportées concernant la FA me semblent très insuffisantes pour conclure à une supériorité de CALQUENCE en termes de tolérance cardiovasculaire.

M. COCHAT, Président.- OK, Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Il y avait Jean-Christophe.

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega ? OK, je n'ai pas vu. Vas-y Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT.- Je voulais savoir, pour nos experts hématologues, encore une fois, sur cette borne supérieure, plus 30 % d'efficacité par rapport aux traitements de référence, cela ne leur pose-t-il pas de problème ? C'est l'un des enjeux. On a parlé des biais pendant l'estimation.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est 30 % sur les médianes et c'est plus de 40 % sur le HL1 parce qu'habituellement, en survie (coupure son)-infériorité sur des médianes. On l'a choisi sur les risques. Et là, le risque borgne est compatible avec une augmentation de 40 % du risque d'évènement. Le fait qu'ils aient choisi cela, à mon avis, c'est pour limiter le nombre de sujets essentiellement, et c'est pour s'assurer d'une démonstration.

C'est sûr que si on voit l'intervalle de confiance, comme il flirte avec 1,30, quand bien même on aurait pris une borne plus faible, la démonstration n'est pas faite sur la PFS.

J'ai oublié de dire aussi que lors des amendements au protocole, ils ont modifié aussi l'idée de faire une analyse de supériorité, ce qui est habituel. Généralement, dans les études de non-infériorité, on prévoit, en cas de démonstration de la non-infériorité, de tester la supériorité du bras contre l'autre. Cela a été supprimé lors du dernier amendement tardif, le fait de procéder à cette comparaison, ce qui laisse penser qu'elle n'était pas significative.

M. COCHAT, Président.- OK Clémence.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Juste une question un peu plus clinique. Malgré tout de ce que j'entends et de ce que j'ai lu, ce traitement semble intéressant, non inférieur. La vraie question c'est la toxicité cardiaque avec la fibrillation auriculaire qui aurait été moins surveillée parce qu'absence d'ECG systématique. Je voulais juste revenir là-dessus. Il y a un examen clinique à chaque consultation. Si la fréquence cardiaque est anormalement élevée ou irrégulière, alors ils ont fait un ECG. Mais si elle n'est pas anormalement élevée ou n'est pas irrégulière, on ne fait pas d'ECG. Pour moi, c'est aussi bien surveillé par les examens cliniques que l'ECG.

Si on voulait vraiment tester tout le monde, il fallait peut-être faire un *Holter* ECG des 24 heures. Parce qu'on peut se dire, au moment où on fait l'ECG, s'il est en AC/FA à l'examen clinique il n'était pas en AC/FA et vice versa. Parce que finalement, pourquoi n'accepte-t-on pas cette idée qu'il y a moins d'AC/FA avec le traitement expérimental ? Je n'ai pas compris l'argument que vous faites. Cela me va s'il y a moins de complications cardiaques. Il y en a peut-être vraiment moins, même si c'est cliniquement évalué, non ?

M. COCHAT, Président.- Jean-Claude, et Etienne.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Les études qui ont fait du monitoring continu du rythme cardiaque chez des patients à risque de fibrillation atriale ont montré que les épisodes asymptomatiques étaient cinq à dix fois plus fréquents que des épisodes symptomatiques, et que cette proportion augmentait avec l'âge et avec les comorbidités.

Par ailleurs, ces formes asymptomatiques, à charge de fibrillation atriale égale, comportaient autant de risques d'accidents, j'ai cité les AVC, mais c'est valable aussi pour les insuffisances cardiaques que les fibrillations atriales symptomatiques. Là, tel que c'est décrit dans le protocole, je rappelle que c'est un critère secondaire hiérarchisé qui était placé en première place, donc on doit exiger une méthodologie correcte. Ici, n'ont été considérés que des épisodes symptomatiques. C'est écrit de façon précise dans le protocole : si les patients rapportent toute une liste de symptômes à ce moment-là, faites un électrocardiogramme, s'il est cliniquement indiqué. Ce n'est même pas systématique, c'est : s'il est cliniquement indiqué.

Comme l'expliquait Etienne tout à l'heure, il y avait un ECG systématique seulement au début et en fin d'étude, rien n'était prévu dans l'intervalle. Pour moi, la détection de la fibrillation atriale est tout de même très insuffisante dans une étude qui place ce critère, je le répète, en premier critère secondaire hiérarchisé.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- Merci.

M^{me} VIGNON.- En pratique clinique, on fait un *holter* régulièrement chez les patients sous inhibiteur de BTK tous les trois mois ou tous les six mois.

M. COCHAT, Président.- Etienne, tu voulais intervenir aussi.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Non, Jean-Claude a répondu.

M. COCHAT, Président.- OK. Albert ?

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Oui. La pathologie est loin d'être rare, les récives également. Comment peut-on expliquer le faible nombre de patients qui ont été inclus dans l'ATU ?

Deuxième question, qui aurait pu être la première : dans l'ATU combien de patients étaient attendus par le laboratoire sur une période d'un an, puisqu'on est à un peu plus d'un an maintenant ?

M^{me} VIGNON.- L'ATU, c'était en cas de contre-indication à l'ibrutinib. Je pense que c'est ce qui explique le faible nombre. Mais je ne sais pas combien étaient attendus.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Le fait qu'il y ait eu une petite dizaine ne vous choque pas ?

M^{me} VIGNON.- Si. Il y en avait 29 inclus et pour 10, les données n'étaient pas remplies pour la majorité d'entre eux. C'est ce que j'ai compris dans la présentation du laboratoire. Il y a 29 patients qui ont été inclus dans l'ATU, mais il n'y en a que 10 dont on a des données de suivi.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Cela veut dire qu'il ne correspond pas véritablement à un besoin pour les cliniciens ?

M^{me} VIGNON.- 29 patients, l'ATU a duré un peu moins d'un an, sachant que c'était chez des patients contre-indiqués à l'ibrutinib, et que l'ibrutinib était disponible, et le Vénétoclax aussi, si je pense que c'est pas mal de patients. Mais la question vraiment, c'est : va-t-on utiliser l'acalabrutinib à la.... En fait, dans l'ATU c'était après l'ibrutinib ou en cas de contre-indications à l'ibrutinib.

Là, la question, c'est un peu différent. Si le médicament obtient le remboursement, cela doit être qu'on l'utilise à la place de l'ibrutinib, c'est-à-dire chez tous les patients, pour diminuer le risque d'effets secondaires cardiaques, arrête-t-on d'utiliser l'ibrutinib au motif de mettre l'acalabrutinib à la place ? C'est un peu différent, je trouve.

M. COCHAT, Président.- D'autres questions ? Sylvie.

M^{me} CASTAIGNE.- Un commentaire. Si la question est de savoir si ce médicament, l'acalabrutinib, marche dans les LLC qui ont la 17p ou la 11Q, la 11Q, c'est intéressant, c'est une forme grave aussi. On en parle moins, mais c'est une forme grave, un peu différente dans sa présentation, mais tout de même grave. Je dirais que ce médicament est important comme, vous l'avez mis en monothérapie déjà. Il est important aussi en rechute.

Maintenant, si l'on veut dire que l'acalabrutinib va être plus prescrit comme vous dites, va être intéressant à prescrire chez les patients en remplacement de l'ibrutinib, parce qu'il aurait une efficacité supérieure : non, apparemment, d'après ce que l'on voit dans la randomisation et dans la PFS, indépendamment des critiques méthodologiques. D'autre part non plus, si on regarde le problème cardiovasculaire.

Parce que c'est vrai que c'est le principal problème que l'on a avec ces médicaments. Là, on ne peut pas dire absolument aux patients : « avec l'acalabrutinib, vous êtes tranquille, vous ne ferez pas de fibrillation auriculaire, ou beaucoup moins que si on vous avait donné l'ibrutinib. » C'est cela le problème. Personnellement, j'ai l'impression que les cliniciens, logiquement, ne devraient pas préférer le nouveau « inib », si on peut dire, à l'ibrutinib. Là, on n'a pas d'amélioration du service pour ce qui concerne les données cardiovasculaires.

C'est vrai que c'est bizarre qu'on se soit, mais c'est possible de se contenter de la clinique pour essayer de savoir si un patient est en fibrillation auriculaire, mais cela fait bizarre, surtout dans les protocoles randomisés comme cela, où on peut prévoir de faire des ECG à telle date. Ce n'est pas un examen trop lourd.

M. COCHAT, Président.- OK. D'autres commentaires ou questions ? Madame Vignon, merci beaucoup pour votre intervention et vos réponses à nos questions, et merci de vous déconnecter pour que l'on discute et que l'on vote. Merci. Au revoir.

(Madame Vignon quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Effectivement, tu veux peut-être remettre la diapo que tu avais préparée. Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Pour résumer un peu la teneur de la discussion qu'on a eue tous ensemble. J'étais plutôt favorable pour octroyer un ASMR V versus ibrutinib, compte tenu de la fragilité des données de tolérance cardiovasculaire. Cela me paraissait assez raisonnable. En revanche, de mettre un SMR important dans la population maintenant des patients avec del17p, ou mutation TP53, alors qu'il était insuffisant sur la base de l'avis précédent, me semble aussi raisonnable. C'est pour ouvrir la discussion éventuelle.

M. COCHAT, Président.- C'est effectivement la proposition du bureau. Je ne sais pas si vous avez d'autres questions ou commentaires ? Je vous propose qu'on vote sur le dossier. Elisabeth.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On vote SMR, ensuite ASMR.

M. COCHAT, Président.- Oui, on ne vote pas suffisant, insuffisant. On vote directement SMR, ASMR.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leur statut, Mesdames ASLANGUL, EIDEN, LOCHER et BARKA ne peuvent pas prendre part au vote. Nous allons commencer par le SMR.

M. COCHAT, Président.- On regarde aussi s'il n'y avait pas de demande d'ISP de la part du laboratoire.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On est d'accord qu'on revote dans l'entièreté de la population.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tout à fait.

M. COCHAT, Président.- Peut-être qu'on peut commencer par un ancien membre, si tu peux décaler. Ce sera peut-être plus à l'aise.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Déjà, on va commencer par la salle.

Un chef de projet pour la HAS.- On peut juste préciser le comparateur, c'est dans la strate d'henribrûle ? Ou est-ce versus ibrutinib ?

M. COCHAT, Président.- Ce qu'on avait proposé, c'était dans la strate contenant ibrutinib. Etienne, tu es d'accord ?

M. LENGLINE, Vice-Président.- Oui. Il me semble que c'est confusionnant de voter chez les non-mutés dans la strate versus ibrutinib sur la base de l'essai ASCEND, et chez les hauts risques versus ibrutinib sur la base de l'essai ELEVATE R/R. C'est plus logique de voter dans l'ensemble de la population la stratégie incluant l'ibrutinib, ce qui correspond plus aussi à la pratique.

M. COCHAT, Président.- Malgré tout, peut-être avant de voter, Elisabeth, dans la mesure où au mois de mai, on avait fait un vote différent pour les mutés et les non-mutés, je ne sais pas s'il ne faut pas que l'on vote sur le fait de les regrouper ou pas. Est-ce que tout le monde est d'accord sur le regroupement des mutés et des non-mutés ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- A partir du moment où l'on dit que l'on vote dans le périmètre.

M. COCHAT, Président.- OK. Cela me va. Donc, on vote l'ensemble des indications mutés, non-mutés et l'ASMR dans la strate incluant l'ibrutinib.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous commençons par le SMR. Le laboratoire demande un SMR important.

(Il est procédé au vote.)

Nous avons 22 voix pour un SMR important.

Maintenant nous allons passer à l'ASMR. Le laboratoire sollicite une ASMR IV.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour une ASMR de niveau V. C'est donc un SMR important et une ASMR de niveau V chez les mutés et les non-mutés.

M. COCHAT, Président.- Très bien. On peut l'adopter sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- Si vous voulez. Je vais faire le lien par Etienne.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Ne faut-il pas indiquer qu'il serait nécessaire de faire des *Holter* tous les trois mois ?

M. COCHAT, Président.- Oui, on pourra le mettre dans le.... On verra sur avis de Jean-Claude.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Un monitoring de courte durée apporte très peu de choses finalement, donc il faudrait passer à d'autres systèmes de détection beaucoup plus sophistiqués.

M. COCHAT, Président.- On peut mettre en garde ces points sur cet aspect. Peut-être qu'on pourra te faire relire cet aspect, Jean-Claude.

M. NIAUDET, membre de la CT.- À hauteur de 24 heures, ce n'est pas suffisant ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- Non. Dans le cadre d'une étude comme cela, il faudrait faire un monitoring continu. Plusieurs appareils le permettent, soit avec un système qui soit implanté ou plus simplement avec l'Apple-watch. Les algorithmes se sont beaucoup améliorés ces derniers temps, et ont une très bonne sensibilité de détection et s'améliorent en spécificité.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais la prise en charge ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- C'est à la charge du labo.

M. COCHAT, Président.- Claire.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- C'était justement à propos de cette recommandation. Je voulais savoir si le chef de projet pouvait nous rappeler ce qui était écrit dans le RCP sur le suivi cardiologique.

M. COCHAT, Président.- Oui, bonne idée.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Tu es toujours là.

Un chef de projet pour la HAS.- Je suis là je cherche le RCP, le paragraphe.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Si je peux aider, dans le document que j'ai, c'est le paragraphe 6.2.5.6, page 18.

Un chef de projet pour la HAS.- Je suis dans l'étude page 18, ils disent juste que les patients avec maladies cardiovasculaires ont été exclus des études cliniques. Et dans les mises en garde, sur la fibrillation auriculaire, ils disent qu'il y a des fibrillations qui sont survenues. Il faut surveiller les patients à la recherche de symptômes. Ils décrivent les symptômes cliniques de fibrillations auriculaires et de flutter, et qu'il faut réaliser un ECG lorsque cela est médicalement indiqué chez les patients qui développent une fibrillation auriculaire sous traitement par CALQUENCE, une évaluation approfondie de risque de maladies thromboemboliques doit être réalisée.

M. COCHAT, Président.- Jean-Claude, cela te convient ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- C'est ce que je disais tout à l'heure, cela ne concerne que les fibrillations atriales symptomatiques.

M. COCHAT, Président.- C'est cela.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Comme il n'y a pas de monitoring, ou même d'ECG périodique systématique, on ignore les formes asymptomatiques, les formes silencieuses.

M. COCHAT, Président.- D'où la question de Patrick. On ne répond pas non plus. Ni le RCP ni nous ne répondons vraiment à cette question des formations asymptomatiques.

M. LENGLINE, Vice-Président.- On peut juste mettre une recommandation sur la nécessité de surveiller ce risque, ce qui en pratique est fait.

M. COCHAT, Président.- Peut-être que la proportion dont parlait Jean-Claude, qui est tout de même importante, est à signaler pour les formes asymptomatiques.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Ce sont des études contrôlées qui ont été publiées au début des années 2010-2015, avec un monitoring continu sous différentes formes. Effectivement, on voit les courbes diverger. Les formes symptomatiques restent relativement rares, et au fur et à mesure du temps, les formes asymptomatiques apparaissent, se développent et on rentre dans des ratios de cinq jusqu'à dix si l'on prolonge la surveillance.

M. COCHAT, Président.- A titre personnel, j'ai trouvé que le plus important, c'était cela. C'est cette proportion de formes asymptomatiques qui est très largement prédominante. Les complications de la FA, dans ce cas, sont-elles les mêmes entre formes symptomatiques et asymptomatiques, globalement ? On le sait ?

M. DAUBERT, membre de la CT.- C'est ce que je disais, à charge de fibrillation atriale égale, c'est-à-dire non multipliée par la durée des épisodes, le risque thromboembolique est le même.

M. COCHAT, Président.- D'accord, c'est important de mentionner cela dans le texte. OK, ça marche. On l'adopte sur table, malgré tout ? Cela va.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, si vous voulez.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien.