



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 février 2022

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. Examen inscription : BRUKINSA 80 mg (Patients adultes atteints de macroglobulinémie MW) (zanubrutinib) (CT-19636) BEIGENE FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à BRUKINSA zanubrutinib pour lequel on a le droit commun à l'accès précoce avec la pause au milieu.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- Il y a une contribution sur ce produit.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci de me le dire.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister à cet examen. Concernant les liens de Madame Marguerite Vignon, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de la placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On va examiner BRUKINSA à la fois dans le droit commun et dans l'accès précoce en début d'après-midi. On commence par le droit commun.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez la demande d'inscription sur les listes assurés sociaux et collectifs de la spécialité BRUKINSA zanubrutinib dans l'indication de son AMM : en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de macroglobulinémie de Waldenström qui ont reçu au moins un traitement antérieur ou pour le traitement en première intention de patients inéligibles à une chimio-immunothérapie. Le laboratoire revendique un ASMR important et une ASMR IV par rapport à IMBRUVICA ibrutinib dans cette indication et il ne revendique pas d'ISP.

Ces deux molécules, zanubrutinib et ibrutinib, sont des molécules inhibitrices de la tyrosine kinase de Bruton. Il est à noter que le laboratoire a également fait une demande d'accès précoce post-AMM, qui sera faite en début d'après-midi, dans une indication un peu plus restreinte que l'AMM, puisqu'il rajoute le critère d'intolérance ou d'inéligibilité à IMBRUVICA.

La demande de prise en charge s'appuie sur une étude de phase III, l'étude ASPEN, randomisée en ouvert comparative versus IMBRUVICA ibrutinib. 201 patients, dont 37 patients naïfs de traitement ne pouvant être traités par une immunochimiothérapie ont été inclus, tous porteurs de la mutation MYD88. Le critère de jugement principal était le taux de réponse complète ou de très bonne réponse partielle, évalué en aveugle par un comité de revue indépendant. Le suivi médian des patients a été respectivement de 19,5 et 18,4 mois pour les groupes zanubrutinib et ibrutinib.

En ce qui concerne les résultats d'efficacité dans la population en rechute ou de réfractaires qui était une sous population ITT, la supériorité de zanubrutinib par rapport à ibrutinib n'a pas été mise en évidence avec une proportion de patients avec une réponse complète ou une très bonne réponse partielle de 20,9 % dans le groupe zanubrutinib versus 18,8 % dans le groupe ibrutinib, soit une différence entre les deux groupes de 10,7 %, non statistiquement significative.

Enfin, quelques mots de tolérance sur la base de cette étude de phase III. Les événements

indésirables liés au traitement les plus fréquents dans le groupe zanubrutinib étaient notamment la neutropénie, la diarrhée et la fatigue. La fibrillation atriale a été retrouvée chez un patient, c'était un effet indésirable de grade inférieur à 3. Dans le groupe ibrutinib, les événements indésirables liés au traitement étaient diarrhées, contusions, infections respiratoires hautes, hypertension et fibrillation atriale. L'arrêt du traitement suite à la survenue d'un événement indésirable a concerné cinq patients dans le groupe zanubrutinib et 15 dans le groupe ibrutinib.

Une contribution d'une association de patients a été versée au dossier.

Je laisse la parole à nos experts, le Professeur Sylvie Chevret, que nous avons interrogée sur la méthodologie de l'étude de phase III, et le Docteur Marguerite Vignon.

M^{me} le Dr VIGNON.- Merci beaucoup de m'avoir proposé de faire cette expertise. J'ai quelques diapositives.

La diapositive deux, c'est pour faire un petit rappel de la maladie de Waldenström. C'est un lymphome lymphoplasmocytaire. C'est une hémopathie B de bas grade. C'est une maladie indolente qui se manifeste principalement par une infiltration modulaire responsable d'une anémie et d'un pic IgM. C'est une pathologie rare qui représente 1 à 2 % des diagnostics d'hémopathie qui touche surtout le sujet âgé avec un âge médian autour de 68 ans. Actuellement, on considère que c'est une maladie incurable et que les patients expérimenteront différentes rechutes. Les traitements actuels de chimiothérapie permettent une PFS, un temps jusqu'au traitement suivant, entre deux et cinq ans en médiane, si on regarde la chimiothérapie.

Les critères pronostics actuellement regardés sont la biologie moléculaire, avec en particulier la présence de CXCR4 qui représente la mutation, un mauvais pronostic et le score IPI, un score de masse tumorale avec essentiellement le taux du pic IgM. Sinon, le critère pronostic principal est la durée jusqu'au traitement suivant, donc la chimio-sensibilité intrinsèque du traitement. Actuellement, la réponse immunochimique n'est pas un critère pronostic. Nous avons des patients en réponse partielle qui ont des PFS très prolongés. On ne calque pas ce qui est connu dans le myélome à la maladie de Waldenström.

Pour rappeler les stratégies de traitement qui sont très discutées actuellement, il y a deux stratégies très différentes. La première est une approche de chimiothérapie avec trois protocoles proposés en première ligne : rituximab/velcade ; rituximab/endoxan ou rituximab/bendamustin. La différence entre ces protocoles, c'est surtout la bendamustin qui n'est pas possible chez un sujet fragile, en particulier s'il y a des antécédents infectieux. Par contre, le velcade et l'endoxan sont des traitements que l'on peut proposer à des patients potentiellement âgés.

Les effets secondaires de ces traitements, c'est surtout le risque infectieux. Et à long terme, le risque de myelodysplasie à cause de la bendamustin. C'est l'approche chimiothérapie.

Il y a une autre approche, l'approche thérapie ciblée utilisée actuellement en première ligne aux États-Unis et recommandée par les groupes d'experts : ibrutinib et le zanubrutinib. L'ibrutinib avait été examiné en Commission de Transparence il y a quelques années et l'avis

avait été défavorable en première ligne et en rechute, en particulier puisque le comparateur n'était pas pertinent. Actuellement, il n'y a pas d'essai qui compare la thérapie ciblée versus la chimiothérapie, comme cela a été fait dans la LLC. Le seul comparateur actuellement, c'est le rituximab qui n'est vraiment pas un bon comparateur.

Actuellement, en France, les recommandations sont l'un ou l'autre, sachant que l'ibrutinib n'a pas le remboursement, mais le FILO a émis des recommandations. Ils ont pris position l'année dernière, dans le contexte du Covid pour éviter de faire venir des patients à l'hôpital, de recommander l'ibrutinib en première ligne dans le traitement de la maladie de Waldenström. Les pratiques dans les centres sont actuellement très différentes entre le switch chimiothérapie versus thérapie ciblée.

C'est dans ce contexte que l'on analyse l'étude ASPEN, étude randomisée multicentrique en ouvert. Il était important de savoir que les patients sachent leur traitement puisque l'ibrutinib n'est donné qu'une fois par jour et le zanubrutinib deux fois par jour. Elle a inclus une population très hétérogène de patients puisqu'ils étaient en première ligne ou en rechute. Ils ont été stratifiés sur le nombre de lignes et de statut CXCR4.

Il y avait deux analyses, un bras randomisé avec le bras un qui étudiaient les patients qui étaient MYD88 mutés. Ils ont également un bras plus exploratoire chez les patients non mutés pour savoir si le zanubrutinib est intéressant dans cette indication. Le critère de jugement principal est discutable. C'est l'obtention d'une VGPR ou d'une RC qui n'est pas forcément reconnue actuellement comme un surrogate marqueur de survie.

Les résultats. L'étude avait été créée initialement pour une étude de non-infériorité, puis elle a été transformée en étude de supériorité. C'est une étude négative puisque le zanubrutinib et le ibrutinib permettent le même taux de VGPR et de RC dans les deux bras. Le laboratoire se base plutôt sur les critères secondaires pour recommander le zanubrutinib. Deux choses sont intéressantes. Quand on regarde l'étude, la première analyse était à 18 mois, ce qui est tôt pour cette maladie. Quand on regarde à 31 mois, on note, en termes de PFS, une supériorité statistiquement significative du zanubrutinib versus l'ibrutinib et qui est probablement liée au fait qu'il y ait moins d'arrêts de traitement dans le bras zanubrutinib du fait d'une meilleure tolérance.

Si l'on regarde les patients MYD88 non mutés, on a 28 % de VGPR, ce qui est comparable aux patients mutés, sachant que pour l'ibrutinib, on considère que ces patients ne répondent pas du tout. Donc peut-être un signal d'efficacité intéressant. Il n'y avait que 28 patients inclus.

Les données de tolérance ont été regardées de manière très détaillée. Les effets secondaires les plus fréquents ont été rappelés : la neutropénie, la diarrhée et la pneumonie. On s'intéresse à deux choses principalement :

Les risques infectieux puisque ces médicaments sont très immunosuppresseurs. Il y a un peu plus d'infection de pneumonie dans le bras ibrutinib que zanubrutinib, 9,5 %, malgré le fait que le zanubrutinib a l'air plus cytopéniant puisqu'il y a plus de neutropénies dans le bras zanubrutinib. Il faut noter un cas de cryptococcose fongique très atypique dans cette maladie dans le bras zanubrutinib, probablement un effet immunosuppresseur de ce traitement à surveiller de près.

Le risque de SA puisque c'est le facteur limitant pour nous pour prescrire l'ibrutinib, avec pas d'effets secondaires de grade 3 dans le grade 3 dans le bras zanubrutinib que dans le bras ibrutinib, avec la critique que la SA n'a pas été recherchée systématiquement chez ces patients. Il n'y avait pas de (inaudible son matin 2 – 01:47:24) systématique, ni de consultation cardiaque systématique, alors que les patients et l'investigateur savaient que le traitement était pris.

Les données de vie réelle ont l'air de confirmer une meilleure tolérance du zanubrutinib au niveau cardiaque puisqu'il y a peu de SA rapportés sur la base de pharmacovigilance mondiale. Sur 2 000 cas rapportés, il y a dix cas de SA, ce qui n'est pas énorme.

En conclusion, c'est une étude qui peut avoir des critiques méthodologiques, en particulier en termes de comparateurs parce qu'on est toujours en attente d'une étude randomisée versus chimiothérapie. Le problème, c'est qu'elle n'aura peut-être jamais lieu parce qu'aux États-Unis, le switch a été fait. Il n'y a quasiment plus de chimiothérapie en première ligne. On aura du mal à inclure les malades dans cette étude. L'objectif principal est discutable et il y a ce changement de design de l'étude dont je ne sais pas du tout quoi faire.

Il y a probablement des données de tolérance intéressantes, mais qui doivent être confirmées sur les données de vie réelle. Actuellement, on a du mal à évaluer ce qu'est un patient non éligible à la chimiothérapie. C'est tout le problème de cette indication en première ligne. Comme je vous l'ai dit, l'endoxan et le velcade sont des traitements que l'on peut proposer quasiment à tous les âges de la vie. Si un patient n'est pas éligible au velcade, il risque de ne pas être éligible non plus à l'ibrutinib qui a aussi des effets secondaires infectieux et cardiaques.

Le besoin médical est difficile à évaluer parce qu'il y a peu de patients qui ne sont pas éligibles à ces chimiothérapies de première ligne.

M. le Pr COCHAT, Président. Merci. Étienne, on termine avec les cliniciens.

M. le Dr LENGLINÉ, pour la HAS. Beaucoup de choses ont déjà été dites. La stratégie a bien été rappelée. Pour l'instant, le remboursement pour ibrutinib ne concerne que la deuxième ligne, avec un SMR important et une ASMR IV en deuxième ligne, qui avait été obtenue il y a un certain temps. Quand on l'avait vu en première ligne, cela avait été comparé versus rituximab seul, qui n'était pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent et qui avait conduit à un SMR insuffisant.

Aujourd'hui, c'est le troisième inhibiteur de BTK que l'on voit dans la pharmacopée. C'est un inhibiteur de BTK censé être plus puissant que l'ibrutinib avec un spectre plus étroit. Les limites de l'étude ont été présentées. Sur la population de deuxième ligne, c'était plutôt une bonne idée de comparer versus zanubrutinib. Néanmoins, le critère de jugement principal est quand même assez discutable sur le bénéfice clinique puisque c'est la somme des rémissions complètes et des très bonnes rémissions partielles, sachant qu'aucun des traitements ne donne de rémission complète. Du coup, ce sont les rémissions partielles de bonne qualité qu'on évalue, mais quand on étend le critère de jugement aux rémissions partielles totales, les investigateurs ont changé ce critère de jugement en cours d'étude. Et surtout, l'étude est négative. Elle n'a pas montré de bénéfices. Elle est non significative. C'est le principal

problème.

En effet, il y a tout l'aspect tolérance. Néanmoins, cela ne faisait pas partie des hypothèses testées dans l'étude. Il n'y avait pas d'hypothèse sur la tolérance. Tout ce que l'on a, ce sont les pourcentages d'effets secondaires rapportés, mais avec les limites qu'on connaît de la façon de rapporter les effets secondaires. En tout cas, il n'y avait pas de surveillance spéciale sur les effets secondaires. Le taux d'évènement indésirable de grade supérieur à trois est à peu près similaire dans les deux groupes. Le taux d'IG est à peu près similaire dans les deux groupes. Il n'y avait pas de surveillance cardiaque. Je vous rappelle que dans une étude pour un autre inhibiteur de BTK dans un autre contexte, la tolérance cardiaque a été mise en premier critère de jugement secondaire hiérarchisé. Les problèmes de tolérance n'étaient pas du tout dans les hypothèses de cette étude. C'est assez difficile de prendre en compte cette étude négative pour laquelle on a des données assez exploratoires sur la tolérance.

M. le Pr COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Il y a deux études. Il y a un essai de phase III chez les mutés dont on a parlé. Pour moi, la cohorte des non-mutés correspond à un essai de phase II non-comparatif puisqu'il n'y a que 28 malades et qu'ils ne sont comparés à personne. Ils ne sont pas randomisés.

Il y a eu plein de changements dans ce protocole dont vous n'avez pas tellement parlé, à la fois sur la population, les hypothèses et les objectifs qui ont changé en cours d'étude, alors que les malades étaient déjà inclus. Il me semble que le laboratoire a dit que c'était à la demande de la FDA, mais je ne suis pas sûre que la FDA ait suggéré toutes ces modifications. La première concerne l'hypothèse attestée puisqu'ils ont sélectionné, parmi tous les malades randomisés, uniquement les malades réfractaires ou en rechute qui avaient au moins une ligne de traitement, ce qui les a conduits à définir un sous-groupe qui a défini leur première hypothèse de l'essai, la deuxième étant considérée comme non formalisée du tout sur un plan statistique parce qu'il n'y a pas d'hypothèses. Ils ont randomisé plein de sujets, 20 % en plus que ce qui était nécessaire pour répondre à leurs questions. Cela m'a posé question par rapport aux malades inclus qui ne participent à aucune question formalisée.

Chez les mutés réfractaires avec plus d'une ligne, la stratification du tirage au sort était sur le nombre de ligne, 0 versus 1,3 versus supérieur à 3, donc on peut supposer qu'il y a un équilibre entre les bras de randomisation, mais on a quand même perdu 1 n % des malades en définissant cette population.

La deuxième modification qui a été faite, c'est l'objectif. Au départ, l'hypothèse posée, comme j'ai dit auparavant Madame Vignon, était une hypothèse de non-infériorité et c'est devenu une hypothèse de supériorité. Ce qui m'a un peu étonné dans la mesure où un essai de non-infériorité, si elle est démontrée, peut toujours conduire à attester la supériorité. C'était assez simple de le faire, d'autant que comme ils n'arrivent pas à démontrer la supériorité sur le critère de jugement principal, on ne vous l'a pas dit, ils proposent une analyse post-doc de non-infériorité et ils la démontrent. J'ai trouvé que c'était assez confusionnant et pas très explicite, ni justifié, dans la stratégie d'analyse.

Enfin, le critère de jugement, comme vient de le dire Étienne, s'apparente à un essai de phase

Il randomisé plutôt qu'un essai de phase III, dans la mesure où il s'agit d'un critère dont la pertinence clinique me semble limitée dans un essai en ouvert et dans une telle maladie.

Le résultat est négatif puisque l'intervalle de confiance sur la différence de 10,7 % inclut zéro. Ils présentaient énormément d'analyses en modifiant la définition du critère de réponse. Je ne suis pas sûre d'avoir bien compris, selon que c'est combiné ou uniquement basé sur les IgM. On a l'impression qu'ils ont multiplié les analyses à la recherche d'une signification sans la trouver. Il y a un sous-groupe où il tombe sur un P à 0,048. À force de chercher, on finit par trouver.

Dernière chose, en plus, leur comparaison est faite avec une différence stratifiée sur les facteurs de randomisation, cela me semble tout à fait normal et même attendu, mais ils ajoutent l'âge dans les facteurs de stratification, ce qui ne me semble pas tellement justifié. Ils disent que c'est un facteur pronostique, mais il y en a d'autres. Si on recalcule les intervalles de confiance ou la différence, même ponctuelle, non-stratifiée entre les deux de réponse, on aboutit à des différences moindres que celles présentées, même si cela ne change pas la signification statistique de leurs résultats.

Tout cela fait que globalement, cela met mal à l'aise sur le fait que la démonstration me semble peu robuste. En tout cas, les phrases où ils concluent en disant qu'il y a une tendance vers la supériorité ou au moins une efficacité comparable du zanubrutinib versus l'ibrutinib me semble excessive. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Il y a une contribution d'association de patients.

M. le Dr THIERRY, pour la HAS.- C'est une contribution de l'association ELLyE, Ensemble Leucémie, Lymphomes Espoir. C'est la fusion de France Lymphome Espoir et de SILLC, deux associations agréées, donc ELLyE est également agréée. Ils s'appuient sur les résultats d'une enquête au niveau européen par la Lymphoma Coalition de 2020. Il y avait 23 patients en charge en France de la maladie de Waldenström sur 248 en Europe et sur un questionnaire en ligne fin 2021, puisqu'il y a une ATU depuis juillet 2021 pour ce médicament. Ils ont collecté 19 réponses de patients atteints de la maladie de 1010, 6 traités par BRUKINSA.

Sur l'impact de la maladie :

- la fatigue très souvent liée à l'anémie ;
- un impact sur la vie quotidienne pour 72 % des patients ;
- un état dépressif chez 30 % ;
- un impact sur la vie professionnelle, surtout chez ceux qui ne sont pas encore retraités, la moyenne d'âge étant plutôt vers 68 ans ;
- un impact sur la vie sexuelle et affective chez plus de la moitié des patients.

Sur l'expérience avec les thérapeutiques, ils repassent la chimio-immunothérapie. Ils citent l'ibrutinib en deuxième ligne ou chez les patients qui ne peuvent pas la recevoir. Et aujourd'hui, ils ont l'expérience du zanubrutinib. Ils citent la greffe autologue au passage. Ce qui ressort surtout de la contribution, c'est souvent l'échec du traitement avec des rechutes successives et la chimiothérapie qui est mal supportée, une accentuation de la fatigue à

laquelle se rajoutent les nausées, la perte de goût, les plaques rouge sur le corps, le prurit, les douleurs aiguës, la neuropathie, un choc anaphylactique avec, pour une patiente, une démolition de l'organisme.

Sur les 6 patients traités par l'ibrutinib, est rapporté :

- un succès ;
- une rémission à un an ;
- un traitement plus simple malgré les effets secondaires ;
- bon pendant plusieurs années ;
- bien accepté ;
- stabilisation du pic monoclonal ;
- moins d'effets indésirables, même s'il y en a de nature cardiaque avec une arythmie qui dure ;
- moins de douleurs musculaires et articulaires, périphériques ;
- diarrhée, rétention d'eau et problèmes cutanés.

Ils ont eu peu de recul entre deux et six mois. Sur l'efficacité du traitement, ce qui ressort, c'est la réduction des effets indésirables, malgré l'apparition d'hématomes cités en raison d'une baisse des plaquettes chez certains patients.

En conclusion, le médicament étudié répond aux besoins et attentes des patients car son efficacité paraît légèrement supérieure à celle de l'ibrutinib dans la même indication, mais surtout, il apparaît moins toxique. Pour l'association, la principale innovation réside dans la réduction des effets indésirables. Tous les témoignages concordent. Aucun effet indésirable pour quatre patients, moins d'effets secondaires, pas d'effet notable, beaucoup mieux toléré, moins de maux de tête et moins de fièvres.

Je profite de la parole pour demander, puisqu'on a parlé d'absence de démonstration de l'efficacité non-significative et d'effet négatif, est-ce que la réduction des effets secondaires est statistiquement significative dans les échantillons considérés ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je ne pense pas parce qu'il n'y avait pas d'hypothèse statistique sur la réduction des effets secondaires. Ce n'était pas quelque chose qu'ils ont cherché à démontrer.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- C'est vraiment dommage. Ils se sont vraiment gourrés depuis le début.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Ce n'était pas la question de l'essai. Contrairement à ce qu'on avait vu avec CALQUENCE. Je ne sais pas si vous vous rappelez, le deuxième inhibiteur de BTK que l'on avait vu dans le LLC, il y avait une question sur la tolérance cardiaque et le taux de survenue de fibrillation atriale qui était une question de l'étude. Là, il n'y a pas de question autour de la tolérance. On a juste le rapport de la survenue d'effets secondaires. Dans une étude en ouvert dont on ne sait pas comment cela a été monitoré, il n'y a pas de question. Il n'y a pas de démonstration.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- S'ils étaient restés sur l'hypothèse initiale de non-infériorité,

ils auraient pu ajouter une question de supériorité en termes de tolérance. Ils démontrent la non-infériorité puisqu'ils ont choisi une borne de 4,5 % qui n'est pas dans l'intervalle de confiance de la différence. Je n'ai pas compris pourquoi ils ont voulu démontrer une supériorité. On se demande s'ils n'ont pas regardé les résultats.

M. le P^r MERCIER.- Je peux vous répondre. C'est parce que la valorisation des produits se fait sur le delta d'efficacité et rarement sur la diminution des effets moins graves. En termes de *pricing* et de *market access*, ils ont cru à un moment qu'il y avait une efficacité, alors qu'ils auraient dû faire une non-infériorité une valorisation de la moindre toxicité. C'est assez embêtant, surtout un médicament considéré comme bénéfice-risque favorable ayant eu une ATU depuis plus de six mois.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Étienne, pourquoi ils n'ont pas choisi la PFS en critère principal ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Je pense qu'ils ont voulu aller plus vite parce que les PFS chez ces patients-là, c'est deux à cinq ans, voire plus. Tandis que là, ils ont fait une évaluation à 18 mois.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils l'appellent quand même phase III.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je pense que c'est pour cela. Ils cherchent un *surrogate marker*. Il aurait fallu quatre ou cinq ans de survie pour montrer une différence en PFS. À 30 mois, ils ont un petit signal. Ils ont un signal statistiquement significatif à 30 mois.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je suis d'accord avec Marguerite, c'est une maladie indolente. On voit qu'ils veulent aller vite.

M^{me} le D^r VIGNON.- Il y avait une question de Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN.- Ma question a été partiellement répondue parce que je cherchais à voir quels éléments pourraient le différencier de l'autre inhibiteur de Bruton. Ma question était spécifiquement sur l'iatrogénie. Je voulais savoir quel était le sentiment des deux experts sur l'iatrogénie comparée de cet inhibiteur par rapport à l'ibrutinib. En particulier, je suppose qu'il faudrait qu'ils fassent une étude sérieuse vis-à-vis des fibrillations auriculaires s'ils voulaient substantiver le fait qu'il n'y en a pas.

M^{me} le D^r VIGNON.- In vitro, ils ont des arguments parce que la cardiotoxicité de l'ibrutinib est liée au fait que ce n'est pas tout à fait un inhibiteur sélectif, c'est un inhibiteur de SAR qui est sur le cœur. Tandis que là, in vitro, ils disent clairement que cela inhibe moins et qu'il y a probablement une meilleure absorption digestive, donc une meilleure efficacité et une meilleure sélectivité. C'est assez séduisant. Le problème pour répondre à cette question, c'est qu'il faudrait un essai dont l'objectif principal serait la toxicité cardiaque ou les données de vraies vies permettront de répondre. On peut imaginer que les essais secondaires cardiaques ont été déclarés parce qu'il y avait une attention particulière, mais ils sont très peu déclarés. C'est un signal pour dire que c'est probablement un peu moins toxique. Je pense qu'il y a une vraie question sur le risque infectieux qui n'est pas du tout bien explorée dans ces études, où ce sont des patients qui sont fit, qui n'ont pas beaucoup de comorbidités et sur lesquels on a

peu de recul, sachant que ce sont des médicaments que l'on est censé donner à vie. Il y a quand même un cas de cryptococcose. Il y a plus de neutropénies. Ce serait aussi un critère qu'il faudrait regarder.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Pour compléter, je voulais rappeler que la toxicité cardiaque au tout début de l'histoire de l'ibrutinib a été sous-évaluée dans les études. Ce sont les études après AMM qui ont montré la toxicité. Je suis toujours sceptique sur l'analyse de toxicité quand ce n'est pas une question identifiée dans les études cliniques. Souvent, soit elle est sous-estimée, soit assez mal évaluée.

M^{me} le D^r VIGNON.- D'autant plus que les patients ayant des antécédents cardiovasculaires un peu sérieux étaient exclus de l'étude.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien Peron.

M. le D^r PERON, pour la HAS.- Merci. J'aurai une question sur le contexte de la maladie. Vous avez bien exposé les faiblesses méthodologiques de l'étude. J'aurais aimé savoir, selon vous, si le contexte, notamment la rareté de la maladie, pouvait permettre de justifier certaines des faiblesses, sous-entendu, est-ce que les inclusions ont été particulièrement longues et difficiles ? Est-ce qu'il y a déjà eu, par le passé, de vraies études randomisées basées sur des critères de jugement proches de la clinique, type survie sans progression ? J'avais l'impression dans le dossier, notamment dans la revendication de l'industriel, qu'il revendiquait être le premier à avoir réalisé une étude randomisée de phase III. Est-ce que c'est la meilleure étude qui n'ait jamais été réalisée dans cette maladie ? Ou est-ce que c'est un argument un peu fallacieux ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Sur l'ibrutinib, ils avaient fait une phase III versus un mauvais comparateur. C'est l'étude versus Ruximab qu'on a vue il n'y a pas si longtemps que cela. C'était un essai comparatif.

M^{me} le D^r VIGNON.- Vous avez raison. C'est une maladie rare.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Les inclusions sont finies depuis 2018 ou 2019, cela fait longtemps.

M^{me} le D^r VIGNON.- Le problème aussi, c'est qu'ils incluent des patients en première ligne et en rechute qui sont des populations différentes. Actuellement, si l'on devait faire un essai en rechute, c'est compliqué. En France, l'attitude n'est pas la même en première ligne et en rechute.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- C'est assez triste quand on entend ce qui s'était passé sur la première ligne avec l'ibrutinib et maintenant, sur ce médicament en première et deuxième ligne mélangée. Je suis d'accord que l'étude n'est pas du tout satisfaisante, mais ce qui est sûr, c'est que ces médicaments qui sont très efficaces, en particulier l'ibrutinib dans la LLC, on ne voit pas pourquoi cela ne marcherait pas dans la maladie de Waldenström qui est une maladie extrêmement avec simplement un pic d'IgM en plus. Ceci dit, ce sont des croyances et ce n'est pas suffisamment démontré, mais c'est ennuyeux. Si on voulait un jour étudier ces médicaments comme il faut, non seulement il y a la toxicité cardiaque, la toxicité sur le rythme

cardiaque, et d'autre part, il y a une toxicité dont on ne parle pas souvent, mais qui est réelle, c'est le risque hémorragique. Ces patients, si vous les opérez en les laissant sous ibrutinib, ils peuvent saigner de façon extrêmement importante et c'est très dangereux. Maintenant, c'est un risque bien identifié par les cliniciens. Il faut arrêter ces traitements cinq jours avant une intervention.

Le dernier risque, c'est le risque infectieux avec des infections de tout genre. Ce ne sont pas simplement des bactéries éventuellement aggravées par une neutropénie, ce sont aussi des champignons et éventuellement des infections virales. Il y aurait trois effets secondaires très importants à monitorer, qui ne sont pas très difficiles à monitorer. Il y aurait de quoi faire une belle étude dans ces maladies-là pour essayer d'avoir quelque chose d'intéressant comme médicament dans les maladies de Waldenström. C'est une maladie grave, une maladie rare, c'est embêtant pour les études cliniques, et c'est une maladie du sujet âgé où un certain nombre de patients à qui on préférerait donner des comprimés à la maison plutôt que de les mettre dans un lit pour leur faire des chimiothérapies.

Ce n'est pas du tout pour remettre en cause tout ce qui a été dit avant. L'essai est tout tordu, donc c'est très difficile d'aller dire que c'est bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie, par curiosité, le mécanisme du risque hémorragique, c'est quoi ?

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Je ne sais pas très bien. Ce n'est pas par le biais d'une thrombopénie qui serait plus facile à expliquer chez nous. Ce sont des phénomènes plus complexes, mais cela peut être très grave.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je crois que c'est un effet *of target* comme la toxicité sur le tissu nodal. Cela inhibe certaines kinases impliquées dans l'activation des plaquettes.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est probable.

Une chef de projet, pour la HAS.- Cela a un effet antiagrégant comme l'aspirine.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame Vignon, merci beaucoup. On va vous demander de vous déconnecter avant de vous retrouver cet après-midi.

Clairement, c'est vrai que le bureau n'a pas été enthousiasmé par cette évaluation et on proposait un SMRI.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- C'est difficile avec une étude négative.

M. le P^r COCHAT, Président.- Nous pouvons voter SMR suffisant ou insuffisant et nous verrons en fonction de cela.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de son statut, Madame Locher ne prend pas part au vote.

Nous avons 1 voix pour un SMR suffisant et 21 voix pour un SMR insuffisant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien. SMR insuffisant. Du coup, ce sera assez rapide pour l'accès précoce. On le fera après déjeuner.

M. le P^r MERCIER.- On peut demander un accès précoce lorsque c'est insuffisant ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On découvre tous les cas de figure avec l'avancée de notre expérience dans les accès précoces. C'est paradoxal, mais il faudra malgré tout qu'on puisse réargumenter chacun des quatre points propres à l'accès précoce.

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