



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 juin 2022

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. VENCLYXTO - Examen – Extension d’indication / VENCLYXTO Examen – Post-AMM – Première demande

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à VENCLYXTO. Nous avons un expert externe. Nous pouvons laisser entrer Monsieur Quesnel.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport sur ce dossier. Concernant Monsieur Quesnel, il n’a pas été identifié de lien susceptible de placer cet expert en situation de conflit d’intérêts.

(Bruno Quesnel rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Monsieur Quesnel. Merci de votre patience. Nous allons voir le dossier VENCLYXTO qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite nous vous donnerons la parole. Il n’y a pas de contribution d’association de patients. Nous avons un dossier en droit commun et un dossier en accès précoce post-AMM.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais faire une introduction commune et nous discuterons et voterons de façon séparée.

Pierre Cochat, Président.- Voilà, dans cet ordre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- VENCLYXTO, c’est le vénétoclax. Il s’agit d’un inhibiteur de BCL-2. Le laboratoire demande l’inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans le cadre de son extension d’indication obtenue en mars 2020 en association avec l’obinutuzumab pour le traitement des patients adultes atteints d’une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée.

Ici, c’est l’indication de l’AMM, c’est-à-dire tous les patients atteints de LLC en première ligne. La stratégie thérapeutique vous sera rappelée par les experts, elle dépend de la présence d’une anomalie de TP53 et ensuite de l’éligibilité des patients au protocole de chimiothérapie.

Dans tous les cas, le laboratoire demande le remboursement dans une population plus restreinte que celle de l’AMM, à savoir chez les patients qui ont une anomalie de TP53, donc mutation TP53 ou délétion 17p, ainsi que chez les patients qui n’ont pas d’anomalie TP53 et qui sont inéligibles au protocole de chimiothérapie FCR à base de fludarabine.

Pour l’accès précoce, parce que je ne ferai pas une deuxième introduction, le laboratoire demande un périmètre encore plus restreint, c’est-à-dire chez les patients que je viens d’évoquer, mais qui ne peuvent pas recevoir d’inhibiteur de BCR, à savoir ibrutinib ou acalabrutinib.

Je vais laisser la parole aux experts pour présenter les données cliniques. En tout cas, cette demande d’inscription et l’accès précoce reposent principalement sur les résultats d’efficacité et de tolérance d’une étude clinique, l’étude CLL 14, qui est une étude randomisée, contrôlée, versus comparateur actif, obinutuzumab + chlorambucil, et menée en ouvert.

Je laisse la parole directement à Monsieur Quesnel.

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé, Étienne, j'avais oublié de te mentionner comme expert interne. C'est d'abord Bruno Quesnel, et ensuite toi.

Bruno Quesnel.- Merci. Bonjour à tous. Très rapidement, je vais situer la question, puisque nous sommes sur le traitement de la LLC de première ligne. Comme l'a indiqué le chef de projet, le schéma de traitement de la LLC de première ligne va reposer à la fois sur :

- le caractère FIT et UNFIT des patients en sachant que la médiane de diagnostic des LLC est de plus de 71 ans, avec beaucoup de patients avec des comorbidités, donc beaucoup de patients UNFIT ;
- les caractéristiques moléculaires, le statut IgVH muté ou non muté, et d'autres anomalies moléculaires qui maintenant, avec le NGS, commencent à sortir et permettent d'affiner la stratification.

Un autre point qui va être important pour l'évaluation de la combinaison vénétoclax-obinutuzumab est le choix entre des traitements à durée fixe ou des traitements à durée juste à progression, comme les inhibiteurs de BTK.

La question posée ici est celle de la catégorie des patients qui sont UNFIT pour des traitements de type RFC, donc l'immunochimiothérapie, qui sont typiquement des traitements à durée fixe et qui permettent d'avoir des traitements pris pendant une période importante. On parle des patients UNFIT qui, pour l'instant, sont traités soit inhibiteurs de BTK. Nous le verrons, beaucoup de patients sont traités déjà par vénétoclax et obinutuzumab de façon sauvage en dehors du remboursement.

L'étude en soutien de cette demande, l'étude CLL 14 est une étude randomisée de vénétoclax-obinutuzumab versus un bras comparateur qui peut sembler ancien, qui est le bras obinutuzumab-CHLORAMINOPHÈNE, qui était une référence en 2014 quand l'étude a commencé. C'est une des problématiques des études cliniques de LLC. Pour avoir un follow-up suffisamment long, puisque c'est une maladie à évolution lente, il faut des durées importantes et le champ évoluant rapidement, le bras comparateur est souvent un bras comparateur de la génération d'avant. Le traitement de référence actuellement des LLC de première ligne UNFIT, ce sont plutôt les inhibiteurs de BTK, ibrutinib, acalabrutinib et autres.

Vous voyez qu'il y a ces deux objectifs contradictoires dans les études de LLC, à la fois un follow-up long et un bras comparateur le plus pertinent possible, qui ne sont pas forcément faciles à mettre ensemble.

L'étude CLL 14 montre de façon indiscutable sur le critère principal, qui est la PFS, un avantage puisque la dernière actualisation des données montre une médiane non atteinte pour le bras expérimental obinutuzumab-vénétoclax versus une médiane à 33 mois pour le bras CHLORAMINOPHÈNE-obinutuzumab.

Je fais une petite remarque. Pour le bras comparateur CHLORAMINOPHÈNE-obinutuzumab, la médiane qui est atteinte dans cette série n'est plutôt pas mauvaise par rapport à d'autres

études. On ne peut pas dire que le bras comparateur soit faible. En fait, les réponses sont plutôt bonnes.

La différence sur le critère principal est donc significative, et même très significative. Si on prend un exemple, sur des séries de médianes avec des inhibiteurs de BTK, sur une population relativement équivalente, on est sur une PFS de l'ordre de 44 mois environ. La PFS est un critère pertinent de leucémie lymphoïde chronique puisque c'est une pathologie d'évolution lente avec des lignes de traitement successives, donc on ne peut pas utiliser la survie globale comme critère d'analyse principal, en tout cas dans les LLC de première ligne.

Un autre point en appui de ces critères secondaires, c'est celui de la maladie résiduelle. La maladie résiduelle est un critère pertinent et corrélé avec la survie globale et la PFS pour les immunochimiothérapies. C'est moins vrai quand on teste les inhibiteurs de BCR. Par contre, c'est probablement un très bon critère pour les traitements à durée fixe dont l'immunochimiothérapie et donc probablement vénétoclax-obinutuzumab.

Sur ce critère, il y a effectivement une différence significative en termes de patients ayant une maladie résiduelle indétectable chez les patients dans le bras expérimental.

J'oubliais la toxicité. Les toxicités du vénétoclax sont très bien connues puisque c'est une molécule très largement utilisée dans les leucémies lymphoïdes et maintenant myéloïdes. Dans les LLC, le risque principal est surtout le syndrome de lyse tumorale, qui est tout à fait honnête, qui doit être prévenu par des prises en charge dans des services ayant l'expérience d'utilisation des inhibiteurs de BTK.

L'incidence des TLS avec des SAE de grades 3 et 4 dans l'étude est faible, probablement parce qu'il s'agissait justement de patients encadrés dans une étude expérimentale et donc le risque de dérive était plus faible. Par ailleurs, il y avait un peu plus de myélosuppressions et un peu plus de neutropénies, ce qui est attendu avec le vénétoclax.

Les études démontrent donc la supériorité par rapport à un bras qui est ancien, qui est obinutuzumab-CHLORAMINOPHÈNE, mais qui reste en théorie celui de référence pour les patients qui ont une contre-indication aux inhibiteurs de BTK, et ils sont assez nombreux puisque ce sont les patients qui sont sous anticoagulant, qui ont des troubles du rythme, éventuellement des traitements antiagrégants. Je vous rappelle que c'est une population dont la médiane d'âge est largement supérieure à 70 ans et qui sont donc très fréquemment sous des traitements anticoagulants.

Peut-on faire une comparaison à l'heure actuelle entre obinutuzumab-vénétoclax et les inhibiteurs de BTK en dehors des éléments factuels ? Les éléments factuels, c'est tout simplement la comparaison d'un traitement à durée fixe qui est obinutuzumab-vénétoclax versus un traitement par inhibiteur de BCR qui va se faire jusqu'à progression. Ce sont les éléments.

L'autre élément, c'est la toxicité. Ce sont des éléments qui sont bien connus pour les deux traitements. Il n'y a pas de comparaison d'étude randomisée actuellement entre inhibiteurs de BTK et obinutuzumab-vénétoclax. Il y a une étude, la CLL 17, dont les données ne seront disponibles a priori qu'en 2027, donc pas tout de suite.

On ne peut donc faire que des comparaisons indirectes par rapport aux inhibiteurs de BCR. Clairement, à mon sens, l'avantage est que cette combinaison vénétoclax-obinutuzumab est particulièrement utile chez les patients qui ont des contre-indications, c'est clair, et est déjà utilisée comme cela, tout simplement parce qu'on n'a pas trop d'options dans le traitement de la LLC de première ligne chez les patients qui ont des contre-indications ou des intolérances aux inhibiteurs de BCR. Cela permet d'avoir une durée fixe. Par contre, on a la contrainte de la perfusion de l'obinutuzumab.

Une information récente en appui de ces données, qui a été communiquée à l'EHA, est qu'il y a une autre étude qui pose une question différente qui est celle de toutes les LLC de première ligne, les FIT et UNFIT. Cette étude a comparé des combinaisons vénétoclax- obinutuzumab versus vénétoclax-obinutuzumab + inhibiteur de BCR, puisque maintenant on essaie des triplettes, versus immunochimiothérapie, RFC ou R-bendamustine. Les premières données annoncées en termes d'EFS donnent des résultats équivalents entre obinutuzumab-vénétoclax versus obinutuzumab-vénétoclax + inhibiteur de BCR, par contre, ces deux combinaisons semblent supérieures à l'immunochimiothérapie. Nous n'avons pas de comparaison directe avec un inhibiteur de BTK. Par contre, on a l'avantage d'en avoir une vis-à-vis des immunochimiothérapies.

Le paysage des LLC, très prochainement, va probablement voir disparaître l'immunochimiothérapie, que ce soit pour les FIT ou les UNFIT.

Est-ce que je donne mon commentaire pour l'accès précoce ou est-ce que je le fais après ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est mieux.

Bruno Quesnel.- Pour l'accès précoce, l'évaluation était plus simple encore puisqu'il était demandé précisément sur la population de patients qui ne peuvent recevoir l'inhibiteur de BTK. Là, on est typiquement sur une population qui a un défi de ressources thérapeutiques parce que sinon, il faudra leur faire le bras contrôle obinutuzumab-CHLORAMINOPHÈNE, qui était inférieur au bras expérimental. C'est un traitement que l'on peut considérer comme innovant et qui ne peut pas être différé puisqu'on a l'évidence d'une supériorité sur cette population qui ne peut pas recevoir d'inhibiteur de BCR. Voilà.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je vais être ultra rapide parce que je crois que la plupart des choses ont été dites. Ce dossier ressemble vraiment au dossier que nous avons déjà vu, puisque nous avons vu le dossier ibrutinib, avec l'étude ILLUMINATE qui est très semblable à celle-ci. Nous avons aussi vu le dossier CALQUENCE, acalabrutinib, avec l'étude ELEVATE-TN, qui est aussi très semblable à cette étude, avec des périodes d'études similaires. Ibrutinib, acalabrutinib et vénétoclax dans cette indication, sont des développements concomitants, des études qui ont débuté entre fin 2014 et début 2015 et qui se sont terminées entre fin 2015 et début 2017.

Comme c'est une maladie plutôt d'évolution assez lente, nous avons besoin d'un recul important. Je ne reviens pas sur la stratégie thérapeutique de la LLC, cela vous a déjà été dit. Nous avons, jusqu'au début des inhibiteurs de BTK, un standard de traitement qui était basé

sur l'immunochimiothérapie. Cela a été utilisé comme le bras comparateur dans cette étude. C'est un bras comparateur qui est vraiment classique, standard, qui avait montré que c'était un standard de traitement avec l'étude CLL 11, qui avait été conduite au début des années 2010, et qui avait comparé chlorambucil seul à chlorambucil-rituximab, chez des patients qui sont soit âgés soit comorbides. La définition de la population d'inclusion est relativement consensuelle.

Ici, ils s'assurent que ce sont vraiment des patients qui ont assez de comorbidités pour ne pas être éligibles à un traitement d'immunochimiothérapie plus intensive. Ils utilisent un score qui est vraiment habituellement utilisé dans ces études-là, le score CIRS. Ils n'ont pas mis de critère sur l'âge, ce qui est plutôt une bonne chose, contrairement à ILLUMINATE et ELEVATE-TN. On pouvait être inclus dans ces autres études simplement en ayant plus de 65 ans. Là, ils ont vraiment garanti que c'était des patients tous comorbides. La stratification était faite sur le score de Binet et la région du monde.

Je m'étais interrogé sur l'absence de stratification sur la cytogénétique et au moins la délétion 17p et la mutation TP53, ce qui aurait permis d'avoir des données peut-être plus robustes dans l'analyse en sous-groupe de cette éventuelle strate.

On a quasiment une PFS à 35 mois alors que c'est plutôt 22 ou 27 mois dans les autres études et je me suis demandé si ce n'était pas le fait d'avoir eu 1 an de CHLORAMINOPHÈNE versus 6 mois dans les autres études.

Le critère de jugement est classique. C'est la PFS. On peut critiquer le fait que c'était une mesure par l'investigateur et pas par un comité indépendant. Il y avait une mesure par un comité indépendant dans les critères secondaires qui était assez concordante avec la mesure par l'investigateur. Les critères utilisés sont des critères consensuels, qui s'appellent iwCLL, qui ont été publiés, qui sont assez biologiques, et qui ont une pertinence clinique parce qu'ils sont quand même associés à un besoin médical. C'est le fait de redevenir anémique, thrombopénique, d'avoir une augmentation des masses tumorales, ce qui justifie généralement rapidement de reprendre un traitement.

C'est vrai que l'étude de la survie globale nécessite des durées de suivi plus longues. Ce sont des maladies où il y a fréquemment des cross-overs. Je n'ai pas réussi à retrouver quelles avaient été les lignes subséquentes chez les patients qui avaient progressé dans les deux bras. Il y a assez peu de malades. Je pense que les patients ont reçu des inhibiteurs de BTK et éventuellement du vénétoclax pour les patients qui ont progressé alors qu'ils étaient dans le bras comparateur.

La quantité d'effet est notable, avec un HR à 0,35. C'est assez concordant aussi avec les autres études.

Je n'avais pas trop de grosses critiques sur l'étude. Elle est très semblable à des dossiers que nous avons évalués antérieurement. Il ne me semble pas très difficile de l'aligner avec les évaluations antérieures que nous avons faites pour ibrutinib ou acalabrutinib.

Pour l'accès précoce, la question principale qui est posée est la place du vénétoclax par rapport à la place des inhibiteurs de BTK, qui finalement se positionnent de la même façon,

pour lesquels nous n'avons pas de données de comparaison avec des essais cliniques en cours qui sont des essais de combinaison plutôt que des essais de comparaison. Évidemment, l'absence de traitement approprié ce serait un inhibiteur de BTK.

En fait, ils demandent un accès précoce pour les patients qui seraient inéligibles à des inhibiteurs de BTK, inéligibilité qui n'est pas extrêmement bien définie, mais on connaît la toxicité cardiovasculaire des inhibiteurs de BTK, on connaît la toxicité sur le risque hémorragique, donc on peut en effet considérer que chez des patients qui auraient une hypertension difficile à contrôler, des troubles du rythme cardiaque ou la nécessité de prendre des anticoagulants ou des antiagrégants, il est justifié de considérer que leur éligibilité à avoir un inhibiteur de BTK est limitée. Cependant, cela ne repose pas sur des preuves très robustes en termes de critères d'inéligibilité à avoir un inhibiteur de BTK.

Sur les autres critères de l'accès précoce, je pense qu'il n'y a pas spécialement de soucis.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Vis-à-vis de l'accès précoce, si on formule les choses un peu différemment, pensez-vous l'un et l'autre que pour la population que vous avez définie, qui est quand même très limitée, il y aurait une perte de chance à ne pas donner cet accès précoce ? En fait, la vraie question est là.

Bruno Quesnel.- Oui, je crois, puisque comme je l'ai expliqué tout à l'heure, nous sommes coincés pour ces patients. Nous ne pouvons leur proposer que des options pour lesquelles les études montrent que c'est vraiment très inférieur.

Ce n'est pas un argument, mais il n'empêche qu'un certain nombre de centres d'hématologie utilisent déjà cette combinaison en sauvage justement parce que c'est un peu ce qui s'impose naturellement. Lorsque vous avez un patient évolutif, s'il n'est pas incluable dans un essai, que faites-vous ?

De toute façon, si vous le mettez sous inhibiteur de BCR quand même et qu'il fait un SAE, vous passez immédiatement à la deuxième ligne avec vénétoclax. Si on n'a pas un accès précoce sur cet aspect, cela va se faire de façon détournée via un traitement dont on va dire rapidement qu'il est intolérant, et on va passer à l'obinutuzumab-vénétoclax.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Il n'y a pas de question ou de commentaire ? La situation est relativement claire.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. Disons que le dossier est assez similaire à d'autres dossiers. Le fait que dans toutes ces études le bras comparateur soit devenu désuet ne répond pas vraiment aux interrogations actuelles. Après, il y a peut-être quand même un point sur les patients del17p et P53.

C'est sûr qu'au début de l'étude, on savait déjà que l'immunochimiothérapie n'était pas un très bon traitement chez ces patients. L'AMM d'ibrutinib est de 2014, donc pas très loin du début de l'étude, et cela peut être questionnable d'avoir eu obinutuzumab + CHLORAMINOPHÈNE au début de cette période-là.

Ce n'est pas hyper simple parce que tout cela n'est pas loin d'être concomitant. Après, l'AMM dans cette population d'ibrutinib avait été obtenue avec des données pas très robustes non

plus, c'était une phase 1-2, mais on savait que l'immunochimiothérapie était un mauvais traitement pour ces patients. Après, il ne semble pas qu'il y ait tellement de différence d'efficacité de vénétoclax selon la présence ou l'absence d'anomalie mais cela ne change pas grand-chose à notre évaluation, je crois. C'est plus une remarque.

Pierre Cochat, Président.- OK. Très bien. Merci beaucoup pour vos précisions, Monsieur Quesnel. Au revoir, merci.

(Bruno Quesnel quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous avez des commentaires résiduels. Pour l'absence de traitement approprié, tu n'as pas d'état d'âme, Étienne ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Si on considère que la sous-indication revendiquée, ce sont des patients qui ne peuvent pas avoir d'inhibiteur de BTK, je suis d'accord avec ce qu'il a dit. Ce que nous pourrions faire à ce moment-là, ce sont des immunochimiothérapies qui pour le coup, en effet, sont inférieures.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Je propose que nous votions le droit commun. Est-ce que nous faisons deux votes distincts, Sophie ? Cela fait peut-être beaucoup d'items à voter. Nous allons voter séparément le droit commun et l'accès précoce.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est comme vous voulez. Si c'est clair pour tout le monde, nous pouvons aussi voter pour ou contre l'accès précoce sans voter critère par critère. Comme cela, nous faisons le droit commun en même temps.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec cela. Est-ce que quelqu'un s'oppose à voter l'accès précoce globalement en répondant « oui » ou « non » ? Nous reviendrons sur le détail du vote s'il y a un refus d'accès précoce.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai juste une question à Étienne pour la rédaction sur les traitements appropriés. Comment justifiez-vous et argumentez-vous le fait que ces protocoles d'immunochimiothérapie ne sont pas des traitements appropriés ? Est-ce simplement par les résultats de l'étude qui montrent la supériorité ? Je veux dire que s'il y a d'autres éléments, je les veux bien pour la rédaction.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Non, c'est uniquement sur la base des résultats.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons déjà eu des traitements appropriés que nous n'avons pas pris pour cette raison.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, nous avons eu des dossiers comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Le Bureau allait plutôt dans le sens d'un SMR important et d'une ASMR IV par rapport au comparateur et était favorable à l'accès précoce aussi.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En précisant dans la place dans la stratégie thérapeutique qu'on est dans l'impossibilité de le placer par rapport aux inhibiteurs de BTK.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Il n'y avait pas de demande d'ISP ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si, je crois, sous le contrôle du chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il y a une demande d'ISP.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils sont obligés de venir à l'hôpital pour avoir des injections ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. À chaque fois, il y a pendant 6 mois des injections d'anti-CD20, d'obinutuzumab. La place de ces anticorps anti-CD20 est un peu débattue dans ces associations avec les inhibiteurs de BTK ou avec vénétoclax. Je crois qu'il n'y a pas d'ISP.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il n'y a rien sur la survie globale.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- On n'est pas dans les critères.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, donc a priori je pense qu'il n'y a pas d'ISP.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Non.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons voter.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Peux-tu redonner l'indication ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Laquelle ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Les deux, pour que ce soit bien clair pour tous les membres, pour l'accès précoce et le droit commun.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je commence par l'accès précoce. L'indication revendiquée pour l'accès précoce est VENCLYXTO en association avec l'obinutuzumab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée, inéligibles aux inhibiteurs de BTK et soit inéligibles à un traitement à base de fludarabine soit présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53.

Je vais vous lire l'indication pour le droit commun. C'est la même, sauf que les patients ne sont pas forcément inéligibles aux inhibiteurs de BTK. Je vais vous faire une lecture. C'est en association avec l'obinutuzumab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traitée, soit ne présentant pas de délétion 17p ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement à base de fludarabine, soit chez les patients adultes présentant un statut cytogénétique de mauvais pronostic, c'est-à-dire délétion 17p ou mutation TP53.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- J'ai juste deux petits points. Le premier est qu'il y a un miroir à faire pour les patients qui seraient éligibles à un traitement à base de fludarabine, donc des patients qui n'ont pas été inclus dans l'essai. Bien évidemment, nous donnons l'ASMR par rapport au bras comparateur de l'étude, c'est-à-dire obinutuzumab + chlorambucil. Ce n'est pas dans la stratégie qui inclut ibrutinib.

Pierre Cochat, Président.- Il faut peut-être préciser le miroir. Cela fait un vote un peu compliqué. Il y a l'ISP, le SMR, l'ASMR, le miroir et l'accès précoce.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Cela fait cinq modalités.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 20 votants pour ce vote. Nous avons 20 voix en faveur de l'absence d'ISP, 20 voix pour un SMR important, 19 voix pour une ASMR IV et 1 voix pour une ASMR V. Nous avons 20 voix pour un SMR insuffisant en miroir et nous avons 20 voix en faveur de l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Veux-tu que nous adoptons le droit commun sur table ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.