



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mars 2023

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. CALQUENCE - Examen – Réévaluation ASMR

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à CALQUENCE.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez examiner la spécialité CALQUENCE, acalabrutinib en gélule, dans le cadre de sa réévaluation en ville et à l'hôpital. Son AMM a été octroyée le 5 novembre 2020 en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab, indiqué dans le traitement des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.

L'indication revendiquée par le laboratoire dans le cadre de cette réévaluation est donc en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab pour les patients atteints d'une LLC chronique non précédemment traités, soit chez les patients adultes présentant une inéligibilité à la fludarabine à pleine dose, soit chez les patients adultes présentant un statut génétique de mauvais pronostic, c'est-à-dire avec une délétion 5p ou une mutation TP53.

Il est à noter que la spécialité a été évaluée dans le cadre de son AMM le 5 mai 2021.

Lors de l'évaluation initiale le 5 mai 2021, la commission a octroyé un SMR important et une ASMR V dans la stratégie de l'indication restreinte de l'AMM, ce qui était bien en première ligne en monothérapie ou en association avec l'obinutuzumab chez les patients sans délétion ou sans mutation et inéligibles à la fludarabine ou chez les patients avec délétion ou mutation.

Le laboratoire revient sur cette indication et revendique un alignement avec le comparateur VENCLYXTO, donc le venetoclax, qui a été évalué récemment, le 29 juin 2022, et qui a obtenu une ASMR IV par rapport à l'association chlorambucil + obinutuzumab au regard de l'étude CLL14.

À titre informatif, nous retrouvons certaines similarités concernant les designs et les résultats des études entre CALQUENCE et VENCLYXTO. En ce qui concerne cette réévaluation, le laboratoire nous a transmis de nouvelles données cliniques. Elles concernent les résultats de l'analyse de suivi à 5 ans de l'étude ELEVATE-TN en date du 1^{er} octobre 2021, soit un suivi de 58 mois. Il faut savoir que l'étude ELEVATE-TN était l'étude pivot de l'évaluation initiale du 5 mai 2021.

À propos des données d'efficacité transmises, seules les données exploratoires sur le taux de survie globale nous ont été fournies, ainsi que les données de tolérance qui montrent un profil tout à fait similaire à celui de l'analyse principale.

Voilà ce qu'il en est pour les nouvelles données de ce dossier, globalement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. La question posée est celle de savoir si nous l'alignons sur VENCLYXTO. Etienne, si tu es resté, peux-tu nous donner un petit commentaire là-dessus ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, je suis resté. En gros, cela rejoint un peu la discussion que nous avons eue sur le dossier du début d'après-midi. Nous avons un certain nombre d'études qui ont été menées contre un comparateur qui aujourd'hui n'est plus tellement utilisé. Ces études ont pas mal de similarités.

Pour VENCLYXTO, nous avons décidé de mettre une ASMR versus le comparateur de l'étude. Pour acalabrutinib, nous avons eu une autre stratégie qui consistait à mettre une ASMR V dans la stratégie qui incluait le comparateur que l'on aurait attendu à l'heure actuelle, mais que nous n'avions pas du fait des développements concomitants. Nous avons donc mis une ASMR V dans la stratégie incluant l'ibrutinib.

Après, sur l'inclusion dans les études, sur le design des études, sur la quantité d'effet, sur le critère de jugement, etc., je crois que le but n'est pas forcément de refaire l'évaluation. Je pense que la revendication est que nous soyons cohérents dans les évaluations entre les avis. Je n'ai pas d'avis spécial sur la question de savoir s'il faut changer ou pas. Il me semble pas illogique de donner une ASMR versus le comparateur de leur étude et de faire pareil que VENCLYXTO. Ce sont des études qui étaient concomitantes.

J'avais fait un document où j'avais repris toutes les études de LLC en première ligne versus immunochimiothérapie. Je peux essayer de le partager. Je l'avais fait plutôt pour moi parce que je m'étais beaucoup interrogé sur les dates d'inclusion et le moment où les résultats des études avaient été rapportés, notamment pour savoir si les comparateurs restaient acceptables alors qu'on savait déjà qu'ils étaient inférieurs à un nouveau standard.

Du coup, je vous ai mis les avis de la commission. Vous voyez que les comparateurs ne sont pas toujours les mêmes parce qu'il y avait plusieurs immunochimiothérapies. Quand même, obinutuzumab-chlorambucil est celui qui a le plus été utilisé. Alors que les études sont relativement similaires, en effet, pour acalabrutinib nous n'avions pas fait exactement pareil.

L'élément dont le chef de projet n'a pas parlé mais qui m'est revenu entre temps, et qui a été évoqué par Jean-Claude tout à l'heure, c'est que nous avons revu acalabrutinib avec cette étude de phase 3 contre ibrutinib.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, je me souviens.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Voilà. J'étais plutôt favorable à ce qu'ils demandent, donc en gros au fait de faire pareil. Je ne sais pas vraiment ce que cela change pour eux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Dans le Bureau, nous étions tous en faveur de la cohérence. Nous n'avons pas de raison d'en mettre un différent par rapport à l'autre. L'autre solution serait de reprendre VENCLYXTO et de les mettre en ASMR V.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, sinon il s'agit de faire cela, mais ce n'est pas ce que nous avons fait pour celui que nous avons vu aujourd'hui. Nous n'allons pas refaire le dossier d'aujourd'hui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sauf si vous avez des éléments ou des commentaires en désaccord avec cela, nous vous proposons d'aligner avec VENCLYXTO. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce n'est pas un désaccord. C'est juste la constatation que parfois, l'ASMR est de niveau IV versus le comparateur et parfois de niveau V versus la stratégie. C'est un peu ambigu. Je me demande s'il ne faudrait pas que nous adoptions une attitude préconçue. Je ne sais pas, cela doit dépendre aussi des maladies, mais il faut faire soit l'un soit l'autre et, dans chaque zone thérapeutique, rester cohérent.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je suis d'accord avec toi et je plaide coupable. Je pense qu'à l'époque c'est moi qui avais plaidé pour une ASMR V dans la stratégie parce que je considérais que le comparateur était acceptable au moment où avait été faite l'étude mais qu'il ne répondait pas à la question de savoir quelle était la place dans la stratégie, qui avait inclus depuis l'ibrutinib. Je trouvais donc qu'il était plus juste de dire qu'on ne pouvait pas évaluer le bénéfice dans la stratégie qui maintenant contient ibrutinib.

D'un autre côté, je peux plaider l'inverse en disant que quand on a un comparateur et qu'on a la chance d'avoir des études de phase 3, ce qui devient parfois quelque chose de plus rare, il vaut mieux mettre des ASMR par rapport au comparateur de l'étude. Je pense que les deux peuvent se plaider et que cela dépend vraiment du paysage thérapeutique des maladies, qui peut parfois être super évolutif. Du coup, le comparateur de l'étude peut ne pas bien refléter la stratégie qui existe au moment où nous l'évaluons.

Michel Clanet, Vice-Président.- Etienne, là-dessus, j'ai un argument mais il faudrait effectivement que nous y réfléchissions. On se rend compte manifestement que pour les laboratoires cela paraît important, alors que pour nous ce n'est probablement pas important de mettre une ASMR IV par rapport au comparateur ou une ASMR V.

À partir du moment où nous sommes dans une étude dans laquelle le comparateur n'est plus pertinent, je ne suis pas certain qu'il faille que nous valorisons ce médicament, même s'il y avait un comparateur pertinent à ce moment-là. Il ne l'est plus, et à ce moment-là je pense qu'il faut le fondre dans la stratégie. Il faudra que nous y réfléchissions. On se rend compte que les conséquences ne sont pas anodines, puisqu'ils reviennent vers nous.

François Lacoïn ?

François Lacoïn, membre de la CT.- C'est exactement ce que je voulais dire. C'est la question que je me suis posée pour le produit précédent. Jusqu'à quand accepte-t-on que le comparateur soit pertinent ou ne soit plus pertinent ? On se retrouve avec des comparateurs dont on dit qu'ils ne sont plus pertinents mais que l'on garde comme comparateur en donnant une ASMR IV. Je trouve qu'à un moment, il faut trancher. Cela pose vraiment un problème.

C'est vrai que les laboratoires font attention. C'est-à-dire que pour eux, une ASMR IV ou V, ce n'est pas la même chose. Je pense même que les médecins qui s'intéressent un peu à la thérapeutique et qui regardent cela ne regardent pas forcément si c'est contre un comparateur ou dans la stratégie, mais ils regardent l'ASMR. Il est quand même important de savoir si c'est une ASMR IV ou V, et cela a des conséquences à la fois pour le laboratoire et le praticien sur le terrain.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Pour moi, le comparateur est acceptable dès lors qu'au moment où l'étude a été menée c'était un traitement qui était réellement utilisé dans la même maladie, au même stade, ce qui est le cas.

Après, dans la LLC, il faut des durées d'observation assez longues pour pouvoir avoir un certain nombre d'événements. Du coup, vous avez vu qu'entre les périodes d'inclusion et la publication des études, il se passe quand même un certain nombre d'années. C'est vrai que nous risquons de tous les remettre à une ASMR V. Entre le moment où on se pose les questions et le moment où on a les réponses qui permettent de les placer dans la stratégie, il y a forcément un temps.

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui, mais en même temps, souviens-toi qu'il y a un papier américain qui est sorti, dans lequel ils disaient qu'ils considéraient que dans beaucoup d'études qui étaient considérées comme positives, en fait le comparateur n'était plus pertinent au moment de la date de la sortie et que par conséquent, c'était finalement biaisé. Ce n'est pas simple. Je comprends ce que tu dis, mais en même temps ça revient à donner une valorisation à un produit qui, lorsqu'il sera commercialisé, n'aura plus l'amélioration du service médical rendu qu'il avait au moment où il a fait l'étude.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, mais en gros, l'étude ELEVATE-TN a commencé en 2015. En 2015, on traitait les patients avec obinutuzumab et chlorambucil et ce n'est que dans les années 2018-2020 qu'il y a eu les publications qui ont « consacré » les inhibiteurs de BTK. Les inhibiteurs de BTK constituent un progrès par rapport à l'immunochimiothérapie. Après, je pense qu'il n'y a pas vraiment de solution.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela veut dire que d'une part nous ne résoudrons pas le problème aujourd'hui et que d'autre part, nous devrons réfléchir à ce sujet pour mettre face à face les arguments pour et contre et essayer d'avoir une stratégie la plus cohérente possible. La cohérence aujourd'hui est de voter l'alignement sur VENCLYXTO. Nous recueillons vos avis sur l'alignement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 16 voix pour l'alignement.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sophie, avons-nous fini ? Y a-t-il autre chose à voir ? Faut-il revenir sur quelque chose que nous avons vu ce matin ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Non. Nous vous proposons juste d'adopter sur table CALQUENCE.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Je vous souhaite une bonne soirée. Merci à vous.