



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. IMBRUVICA - Examen – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons faire entrer Madame Vignon.

(Marguerite Vignon rejoint la séance.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Il n’a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Vignon en situation de conflit d’intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame Vignon. Merci de nous consacrer un peu de temps. Nous allons voir le dossier IMBRUVICA, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous vous passerons la parole, puis il y aura une intervention de Julie Chevet et Etienne Lengliné.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la spécialité IMBRUVICA, donc ibrutinib, en comprimé, dans le cadre de son extension d’indication sur la liste des spécialités agréées en ville et à l’hôpital. Cette spécialité possède une extension d’AMM depuis le 2 août 2022 en monothérapie ou en association au venetoclax, indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d’une leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités.

L’indication revendiquée par le laboratoire est en association au venetoclax pour le traitement des patients adultes atteints d’une LLC non précédemment traités, ne présentant pas de délétion 17p et/ou de mutation TP53 et inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose.

Pour cette indication, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV par rapport à l’association obinutuzumab + chlorambucil. Il ne revendique pas d’ISP.

Pour cette évaluation, le laboratoire nous a transmis les données de l’analyse principale et de l’analyse de suivi de l’étude clinique de phase 3 GLOW, qui est une étude de supériorité réalisée en ouvert comparant l’association ibrutinib-venetoclax à l’association obinutuzumab-chlorambucil en termes de survie sans progression dans un échantillon de 211 patients.

Le critère primaire était donc la survie sans progression évaluée par un comité de revue indépendant. Elle est significative, avec un hazard ratio de 0,216 et un maintien des résultats lors de l’analyse de suivi à 46 mois.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires hiérarchisés, les deux premiers, c’est-à-dire la maladie résiduelle minimale dans la moelle osseuse et le taux de réponse complète, sont significatifs. Néanmoins, la survie globale étant le quatrième critère secondaire, elle ne sera qu’exploratoire au regard du fait de la non-significativité du troisième critère secondaire.

En ce qui concerne la tolérance, la durée médiane de traitement était de 13,8 mois dans le groupe ibrutinib + venetoclax et de 5,1 mois dans le groupe obinutuzumab. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe ibrutinib étaient les diarrhées, les neutropénies et les nausées. Les effets indésirables d’intérêt particulier étaient principalement des

affections cardiovasculaires. Le groupe ibrutinib montre des toxicités plus marquées que son groupe comparateur, telles qu'une proportion de patients avec événement indésirable grave plus élevée, de l'ordre de 46,2 % contre 27,6 % dans le groupe obinutuzumab.

Concernant les effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3, on note des neutropénies, des diarrhées, de l'hypertension artérielle, des fibrillations auriculaires, des pneumonies ou bien encore des insuffisances cardiaques.

Enfin, concernant les décès, nous avons 11 décès dans le groupe ibrutinib dont 7 relatifs à un événement indésirable contre 12 dans le groupe obinutuzumab.

En conclusion, le profil de tolérance de l'association était conforme au profil de sécurité connu de l'ibrutinib et de venetoclax.

Il est à noter que le laboratoire nous a également transmis les données de l'étude CAPTIVATE, qui est une étude de phase 2 non comparative, ainsi que de trois études de comparaison indirecte, qui étaient non significatives sur les critères d'OS et de PFS.

Enfin, les experts sur ce dossier sont le Docteur Vignon, le Docteur Chevret et le Docteur Lengliné.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Madame Vignon, je vous présente mes excuses anticipées, je devrai vous laisser vers 15 heures. C'est Michel Clanet qui prendra le relais. Je vous passe la parole.

Marguerite Vignon.- Merci beaucoup de m'avoir permis de m'associer à cette expertise sur l'association IMBRUVICA-venetoclax chez les patients non éligibles à la chimiothérapie par RFC et qui ne présentent pas d'anomalie de mauvais risque, donc ni de délétion 17p ni de mutation TP53.

Pour reprendre un peu l'historique des comparateurs, puisque je pense que cela va être une discussion importante dans ce dossier, la LLC est une pathologie fréquente qui touche plutôt des sujets âgés avec une médiane de diagnostic autour de 70 ans, et qui est considérée actuellement comme chronique et incurable. Les patients vont expérimenter des phases de rechute et de multiples lignes de traitement.

Les progrès qui ont été faits récemment étaient plutôt l'amélioration de la chimiothérapie, qui reposait sur un alkylant jusqu'en 2010. Depuis 2010, il y a eu des améliorations des anti-CD20 qui ont été associés, d'abord le rituximab puis le GAZYVARO qui a montré sa supériorité, d'où le standard de traitement qui existe jusqu'en 2014 à peu près, à savoir G- CHLORAMINOPHÈNE chez le patient non éligible au RFC.

Nous avons vu arriver depuis 2014 de nouvelles classes thérapeutiques, donc les inhibiteurs du BCR, avec en tête de file l'ibrutinib et plus récemment le venetoclax, d'où les recommandations actuelles émises par le FILO. Chez les patients qui ont une anomalie de p53, la question de la chimiothérapie ne se pose pas. Chez les patients qui n'en ont pas, s'ils ne sont pas éligibles à une chimiothérapie à base de fludarabine, il est recommandé actuellement d'utiliser une thérapie qui est sans chimiothérapie. Les trois médicaments qui ont

actuellement l'AMM et le remboursement sont l'ibrutinib, l'acalabrutinib-GAZYVARO et le GAZYVARO-venetoclax, donc une monothérapie et deux associations.

Il est encore mentionné la place du G-CHLORAMINOPHÈNE, mais actuellement ce n'est vraiment pas le choix de première ligne hors essai clinique chez les patients, quel que soit le statut mutationnel.

Je voulais revenir un peu sur les différentes études. Le comparateur de cette étude est GAZYVARO-CHLORAMINOPHÈNE. C'est le comparateur qui est utilisé dans toutes les études que nous avons étudiées récemment et qui ont permis l'obtention d'un remboursement dans la LLC.

Pour faire un rappel de ce que nous avons observé comme effet, l'ibrutinib en monothérapie avait été comparé au CHLORAMINOPHÈNE seul et nous avons une survie sans progression à 8 ans de 60 % versus 9 %. Il y a un des essais avec une remise à jour récemment. Les trois associations qui ont été étudiées sont GAZYVARO-acalabrutinib, GAZYVARO-ibrutinib, GAZYVARO-venetoclax, avec à chaque fois clairement un bénéfice très important en survie sans progression qui est autour de 20 mois avec la chimiothérapie et qui est non atteinte dans le bras avec les thérapies ciblées.

Ce que vous remarquez, c'est que quand on regarde la maladie résiduelle, seul le venetoclax permet une franche amélioration de la maladie résiduelle puisque les inhibiteurs de BTK sont un traitement suspensif qui ne permet pas de négativer la maladie résiduelle dans la LLC. À l'arrêt, on observe des rechutes, d'où l'idée d'utiliser cette nouvelle association venetoclax-ibrutinib et les résultats qui sont mis en avant par le laboratoire, puisque cette association permet également d'obtenir une maladie résiduelle négative comme le GA101-venetoclax.

Ce qu'il faut aussi voir quand on regarde ces différentes études, c'est que le comparateur est toujours le même, mais la durée du traitement est chaque fois différente. On compare des traitements qui sont à durée fixe ou des traitements qui sont jusqu'à progression, puisque quand on associe un inhibiteur de BTK, donc GA101-acalabrutinib ou GA101-ibrutinib, les patients sont traités jusqu'à progression. Quand on regarde les essais, dans l'étude RESONATE à 8 ans, nous avons 60 % des patients qui sont encore traités, donc plus de la moitié des patients qui à 8 ans sont encore traités par ibrutinib, tandis que quand on regarde le venetoclax, c'est une durée de traitement de 12 mois, et après c'est terminé. Dans cet essai, c'est un traitement de 15 mois.

Il va sans dire que pour le patient c'est complètement différent, quand on présente un traitement de première ligne, de lui expliquer qu'on part sur un traitement de 1 an versus un traitement jusqu'à progression, et la chimiothérapie jusque-là était donnée pour 6 mois.

Pour revenir sur l'essai, il a déjà été présenté donc je n'y reviens que rapidement. C'est un essai multicentrique randomisé sur lequel il n'y avait pas vraiment de problème de méthodologie. Il faut juste remarquer que la mutation de p53 était présente quand même chez un petit nombre de patients, mais à un taux faible. C'était 4 % des patients, avec une proportion qui était plutôt en défaveur de l'ibrutinib, donc cela n'influence pas sur les résultats. Il n'y avait pas de stratification sur le statut mutationnel non plus parce que ce n'était pas considéré comme obligatoire à l'époque.

Les résultats montrent une survie sans progression qui est bien supérieure dans le bras ibrutinib-venetoclax. Ce qui est intéressant dans cette courbe, je trouve, c'est qu'on voit bien que les rechutes dans le bras GA101-CHLORAMINOPHÈNE se passent à l'arrêt du traitement assez rapidement. À 15 mois, dans le bras GA101-CHLORAMINOPHÈNE, les patients commencent à rechuter tandis que dans le bras ibrutinib-venetoclax, à l'arrêt du traitement, on a une espèce de plateau et pas de rechute, ce qui est extrêmement intéressant. Dans l'analyse qui a été faite plus tardivement, ce bénéfice en survie sans progression se maintient.

Le critère secondaire hiérarchisé qui était sur la maladie résiduelle est extrêmement important. L'évaluation des cellules résiduelles dans la moelle osseuse est considérée comme un surrogate-marqueur dans la LLC, en particulier en l'absence de facteur de mauvais pronostic. Clairement, nous avons un net bénéfice en maladie résiduelle dans le bras ibrutinib-venetoclax versus le bras CHLORAMBUCIL-obinutuzumab, donc l'espérance qu'une partie de ces patients n'aura pas besoin, en tout cas dans un temps très long, de retraitement.

Il y a un problème de tolérance qui est extrêmement important et qui est vraiment à noter, je pense, parce que ce qui est rapporté surtout quand on regarde les événements dans cet essai, c'est qu'il y a beaucoup plus de progressions dans le groupe obinutuzumab-CHLORAMINOPHÈNE, mais il y a plus de décès précoces dans le bras ibrutinib-venetoclax. Les décès précoces sont arrivés à un moment où le venetoclax n'était pas encore introduit, donc dans la première phase de traitement, dans les trois premiers mois de traitement.

Ce sont des décès qui sont quand même essentiellement d'origine cardiovasculaire, avec un arrêt cardiaque, une insuffisance cardiaque, une mort soudaine. Ce sont des patients qui ne seraient possiblement pas décédés s'ils avaient reçu le bras GA101-CHLORAMINOPHÈNE, donc la toxicité interroge quand même énormément puisque c'est une toxicité qui est grave.

En ce qui concerne le bras GA101-CHLORAMINOPHÈNE, les décès qui ont été attribués au traitement sont beaucoup plus tardifs et probablement plutôt liés à l'immunosuppression secondaire aux anti-CD20.

Il y a des effets secondaires très différents dans les deux bras, mais cela a déjà été évoqué, avec dans le bras ibrutinib le problème des diarrhées, le problème des hémorragies et surtout le risque cardiovasculaire extrêmement spécifique.

En conclusion, ce qui est assez frappant, c'est que depuis 2014 on est arrivé à une modification extrêmement rapide des pratiques, puisque maintenant on ne se pose quasiment plus la question d'une chimiothérapie en première ligne chez les patients quel que soit leur âge et quel que soit leur risque. Nous sommes passés maintenant très rapidement d'une monothérapie à une bithérapie, et il y a même des essais maintenant qui évaluent une trithérapie avec GA101, ibrutinib et venetoclax. Nous allons de plus en plus être confrontés au fait d'évaluer ces associations.

Pour moi, méthodologiquement, il n'y a pas de problème particulier sur l'étude. Il n'y a pas non plus de problème de différence d'effet en PFS et en MRD. Il y a le problème du comparateur, puisqu'actuellement G-CHLORAMINOPHÈNE n'est plus vraiment un standard de traitement du fait des résultats antérieurs.

Il y a aussi pour moi le problème d'une vigilance extrêmement importante sur les effets secondaires, avec des décès précoces qui sont quand même inquiétants chez des patients qui étaient probablement plus « fit » que la population générale et des patients qui étaient aussi mieux surveillés, puisqu'on peut imaginer que dans le cadre d'un essai clinique, ils étaient vus toutes les semaines dans le premier mois de traitement, ce qui n'est pas du tout le cas en pratique de vie.

Je suis disponible si vous avez des questions.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Je vais passer la parole à Etienne Lengliné.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je vais être très rapide parce que Marguerite a à peu près tout dit. En gros, cela va être la quatrième étude que nous voyons dans un contexte de LLC en première ligne chez les patients qui ne sont pas éligibles à la fludarabine, et qui utilise le même comparateur. Je vous ai mis dans le rapport un petit tableau, puisqu'évidemment se pose la question des éventuels développements concomitants. En effet, il est vrai que le comparateur de l'étude est tombé en désuétude entre 2018 et 2020 avec un certain nombre d'études qui avaient montré qu'il était inférieur à des schémas qui avaient un inhibiteur de BTK ou du venetoclax en continu.

Je n'ai pas de commentaire spécialement sur l'étude. Juste pour revenir sur la toxicité de l'ibrutinib, elle a quand même été beaucoup décrite dans des études post-AMM avec semble-t-il une toxicité cumulative. Il y a cette toxicité cardiaque avec des troubles du rythme, un risque relatif qui peut être décrit jusqu'à 15 fois supérieur à la population, et des événements hémorragiques qui semblent cumulatifs avec le temps.

Il y a quand même un réel intérêt, en dehors du fait de prendre moins de médicaments, à avoir des durées plus courtes de traitement par ibrutinib pour cette raison et il n'était pas possible d'arrêter le traitement quand il était pris en monothérapie parce que c'est un traitement assez suspensif avec une maladie qui réévolue généralement rapidement après avoir arrêté le traitement.

Ils ont donc fait cette combinaison, ils se sont comparés au comparateur « historique », mais à l'époque où les premiers patients ont été inclus dans l'essai c'était avant la date des publications qui ont fait tomber le comparateur. Je pense qu'il est quand même acceptable, à ce moment-là, en tout cas pour une problématique d'évaluation.

Il y a un gain en PFS avec éventuellement des remarques sur les courbes de survie qui se croisent et qui font que le risque n'a pas l'air d'être homogène pendant le temps. Je pense que Sylvie le détaillera avec des questions de statistiques, mais globalement les résultats sont assez concordants avec les études qui ont été vues auparavant.

Juste pour rappel, nous avons vu ibrutinib en continu et nous avons vu venetoclax en continu dans ce contexte-là. Ils ont déjà des SMR et ASMR.

(Pierre Cochat quitte la séance. Michel Clanet assure la présidence de séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie ?

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Sur l'essai, ce que j'avais mis en avant moi aussi, c'était d'une part le fait que le bras contrôle n'était peut-être pas optimal dans cette indication même si effectivement au moment de la mise en place de l'essai il était peut-être le seul pertinent, et d'autre part que l'effet mesuré sur la PFS est très étonnant. Vous avez vu l'allure des courbes.

En fait, la différence apparaît à 12 mois alors que sur les 12 premiers mois les courbes sont complètement identiques. C'est manifestement lié à l'arrêt du traitement. Cela explique pourquoi il y a cette différence. Je me suis demandé si on donnait toujours ce traitement uniquement sur 6 cycles ou si on pouvait imaginer le continuer dans le bras contrôle.

La deuxième chose était la suivante. La survie est un critère exploratoire parce que la cascade hiérarchique a été interrompue, mais les courbes de survie qu'ils nous montrent sont quand même défavorables pour leur bras puisque la courbe de survie du bras ibrutinib-venetoclax est en dessous de celle du bras chlorambucil-obinutuzumab. Cela rejoint ce que l'expert vient de dire sur la toxicité précoce de cette association, puisque cela a conduit à des décès cardiovasculaires et à des morts subites que nous voyons donc au niveau de la courbe de survie.

Enfin, j'avais quand même noté le fait qu'indépendamment de cette séquence hiérarchique, les analyses sont multiples. Sur chaque critère, il y a plusieurs analyses. Il y a parfois des sous-groupes post hoc ou après amendement. Encore une fois, c'est un protocole qui nous donne beaucoup de choses à regarder.

Après, il y a trois comparaisons indirectes qui sont de valeur inégale. La première est une comparaison indirecte aux données de l'ibrutinib seul. Ils ont utilisé les données individuelles d'un autre essai de leur laboratoire qui s'appelait l'essai ALLIANCE, qui est un essai randomisé sur trois bras, mais ils n'ont gardé que le bras ibrutinib seul. Là, je dois avouer qu'elle ne m'a pas convaincue parce que les hypothèses sous-jacentes à ce type d'analyse sur score de propension ne sont pas respectées. Notamment, il y a beaucoup de malades dans le bras contrôle, dans le bras ibrutinib seul, qui avaient une probabilité nulle de recevoir l'association de l'essai GLOW. En plus, il y a des différences qui persistent sur les covariables.

Par ailleurs, ils ne présentent pas les résultats sur les critères de jugement, donc eux-mêmes ont dû s'apercevoir que ce n'est pas valide, mais ils ne nous disent pas cela. Ils nous disent que les HR pour la comparaison n'ont pas été considérés comme informatifs du fait des taux d'événement identiques et donc ne sont pas rapportés.

Les deux autres sont des comparaisons indirectes, puisqu'elles utilisent des données uniquement publiées d'essais qui n'appartiennent pas au laboratoire. La première compare venetoclax + obinutuzumab d'un essai randomisé CLL14 que nous avons vu tout à l'heure. Elle est plutôt bien faite, je trouve. Ils ont vraiment cherché les facteurs de confusion avec des experts. Ils ont défini une population éligible où ils ont aligné ces critères d'éligibilité dans les populations qu'ils ont retenues. Ils ont fait plusieurs analyses de sensibilité en fonction des variables qu'ils ont introduites et globalement, on va dire que les variables sont à peu près équilibrées. La conclusion ne montre pas de différence entre les bras, ni sur la PFS ni sur l'OS.

Par ailleurs, sur la première, ils mettent en évidence une surmortalité initiale du bras ibrutinib-venetoclax, dont nous avons parlé tout à l'heure sur l'essai GLOW, et qui semble plus importante qu'avec le bras venetoclax-obinutuzumab. Ils ont fait là une analyse spécifique de l'effet selon le temps.

Enfin, la dernière est une deuxième MAIC qui visait à comparer l'efficacité de venetoclax + ibrutinib versus acalabrutinib en monothérapie. Là encore, ils ont les données d'un essai randomisé en trois bras, mais ils n'ont gardé que le bras qui les intéressait. Je dois avouer que la méthodologie est la même et que c'est plutôt bien fait. Là encore, ils ne mettent en évidence aucune différence de l'effet de leur association versus acalabrutinib sur la PFS ni sur l'OS.

Je dirais que les deux MAIC, qui me semblent plutôt bien faites, conduisent à l'absence de démonstration d'un bénéfice de leur association par rapport aux autres traitements soulignant une possible surmortalité initiale de leur association dans les 12 premiers mois.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, Sylvie. Nous avons trois questions, Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'avais un peu des questions qui rejoignaient ce qu'a dit Sylvie tout à l'heure. Premièrement, j'étais étonnée, quand j'ai vu le design de l'étude, de voir que le bras contrôle obinutuzumab + CHLORAMINOPHÈNE avait une durée de 6 mois tandis que le traitement venetoclax-ibrutinib était donné pendant 15 cycles. C'est quand même étonnant parce que quand le CHLORAMINOPHÈNE a été utilisé antérieurement, c'était en continu pour une maladie chronique. Je trouve que cela a pu déséquilibrer les résultats du bras contrôle et je voulais avoir votre avis là-dessus.

Concernant ce qu'il se passait à l'arrêt de traitement, puisque logiquement avec l'arrêt de l'ibrutinib on devrait voir revenir les rechutes assez rapidement et donc peut-être voir finalement les résultats rejoindre à long terme ceux du bras contrôle, est-ce la même chose pour le venetoclax ou avons-nous des arguments pour penser que le venetoclax agit plus longtemps ? Ce serait l'argument pour utiliser ce produit, bien sûr.

La dernière chose est au niveau toxicité. Que sait-on de l'association venetoclax + ibrutinib ? Peut-on imaginer que le venetoclax ait pu renforcer des effets secondaires liés à ibrutinib ou inversement ?

C'était mes trois questions pour vous deux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Madame Vignon ou Etienne ?

Marguerite Vignon.- En ce qui concerne la durée du CHLORAMINOPHÈNE, effectivement je pense que c'est important. J'avais repris un peu les différents essais qui comparent. Dans l'essai GA101 versus CHLORAMINOPHÈNE versus GA101-chlorambucil, ils utilisent le CHLORAMINOPHÈNE pendant 1 an, donc ils ont deux durées de traitement équivalentes. À ce moment-là, ils ont une PFS de 33 mois versus 22 mois dans les autres essais quand ils ne sont traités que 6 mois. Probablement que G-CHLORAMINOPHÈNE 6 mois est un peu un sous-traitement. Je suis assez d'accord, c'est un traitement court qui dessert le bras contrôle.

L'autre chose est qu'en ce qui concerne la toxicité, je n'ai pas vraiment d'expérience personnelle de l'association, mais en tout cas les décès précoces sont avant l'introduction de

venetoclax. Dans le schéma, ce sont 3 mois d'ibrutinib seul puis 1 an de l'association ibrutinib-venetoclax. Ils ont fait cela pour éviter les risques de syndrome de lyse sous venetoclax, mais il y a une grosse partie des décès précoces pour lesquels les patients n'ont pas encore le venetoclax, donc je pense que c'est vraiment à l'ibrutinib que c'est attribuable et pas à l'association.

Enfin, en ce qui concerne la maladie résiduelle, là où nous avons le plus de recul, c'est en situation de rechute, avec le risque de rechute à l'arrêt. On a quand même l'impression que le venetoclax, par l'obtention d'une maladie résiduelle négative, contrairement à l'ibrutinib en monothérapie, permet d'avoir des rémissions longues même à l'arrêt du traitement.

Quand on prend l'étude MURANO qui est une étude de première rechute, on a plus de 3 ans d'arrêt de traitement. Les patients ont été traités 2 ans par rituximab-venetoclax et plus de la moitié des patients n'ont pas encore rechuté à 3 ans de l'arrêt du traitement, ce qui est bien supérieur à ce qu'on observe sous chimiothérapie. On a quand même vraiment l'impression, en tout cas chez les patients de bon pronostic, d'un effet très important du venetoclax sur la maladie résiduelle et sur l'obtention d'une rémission à long terme.

Ce qui est encourageant aussi, c'est que les patients sont retraités par venetoclax avec souvent une nouvelle efficacité du venetoclax. Ce sont beaucoup de choses qui vont en faveur de cette drogue dans la LLC.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert :

Jean-Claude Daubert, membre de la CT. Je voulais intervenir sur la cardiotoxicité et demander à Madame Vignon et à Etienne quelle place il faut lui donner dans nos avis sur IMBRUVICA, qu'il soit utilisé isolément ou en association comme ici.

Ce surrisque a été identifié dès les premières études et il a été retrouvé constamment, quelle que soit l'indication clinique et quelles que soient les associations médicamenteuses testées. Nous le retrouvons aujourd'hui dans l'étude GLOW avec un taux de FA qui est de 14,2 % dans le bras ibrutinib, comparé à 1,9 % dans le bras comparateur, auquel il faut ajouter 14,2 % d'hypertensions artérielles versus 4,8 % pour le comparateur, et 4,7 % d'insuffisances cardiaques versus 1,9 % pour le comparateur. Cette cardiotoxicité ne se limite donc pas à la FA. Disons qu'elle est beaucoup plus diffuse.

Ces données sont cohérentes avec des modèles expérimentaux, puisqu'il existe différents modèles expérimentaux bien éprouvés aujourd'hui qui ont montré une plus grande toxicité sur le muscle atrial avec plus d'inflammations, plus de fibroses avec ibrutinib qu'avec les autres inhibiteurs de BTK.

Si on va regarder les données de pharmacovigilance de vie réelle, par exemple la base VigiBase aux États-Unis, on voit qu'il y a deux à quatre fois plus d'événements de FA qui ont été déclarés avec ibrutinib qu'avec les autres inhibiteurs.

Bien que ces données aient été très récemment publiées et donc ne soient pas dans le dossier, j'ajoute les résultats de deux études de comparaison directe entre inhibiteurs de BTK dans le

traitement de la LLC. Il s'agissait de deux essais de non-infériorité qui ont comparé acalabrutinib et ibrutinib pour l'un, et zanubrutinib et ibrutinib pour l'autre.

Dans ces deux études, l'incidence de FA était le deuxième critère secondaire hiérarchisé. On peut certes discuter sur la qualité du monitoring de la FA dans ces deux études, mais il n'en reste pas moins qu'il s'agissait de « head-to-head comparisons » où tous les patients étaient suivis de façon identique, et l'incidence de FA était respectivement deux et trois fois plus élevée dans les bras ibrutinib. Nous avons donc les preuves d'une cardiotoxicité particulière d'ibrutinib.

La question que je pose est la suivante. Devons-nous prendre en compte cette cardiotoxicité dans nos avis alors que d'autres inhibiteurs de BTK ont démontré une efficacité clinique non inférieure, voire supérieure à celle d'IMBRUVICA dans le traitement de la LLC ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je peux peut-être commencer à répondre. Jean-Claude, tu avais expertisé le dossier CALQUENCE et nous avons largement discuté la non-infériorité ou l'éventuelle moindre cardiotoxicité d'acalabrutinib.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Tout à fait, mais c'était une étude contre placebo tandis que là nous avons pour la première fois des études comparatives directes.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense que nous avons vu la comparaison directe. Je rappelle que c'était une modification du critère de jugement qui était survenue en cours d'étude et chez des patients pour lesquels il n'y avait pas d'ECG qui avait été prévue. Tu avais critiqué la surveillance des patients, qui ne nous avait pas permis en tout cas de considérer qu'il y avait un progrès d'acalabrutinib. Nous n'allons pas faire l'évaluation d'acalabrutinib.

Après, la cardiotoxicité est réelle et connue. Ce qui à mon sens plaide plutôt pour l'association, c'est justement la possibilité de prescrire pendant beaucoup moins longtemps de l'ibrutinib, alors qu'on sait que cette toxicité a l'air d'être cumulative avec le temps. Il y a plusieurs études rétrospectives qui ont montré que plus on prend pendant longtemps ibrutinib et plus notre risque de développer un trouble du rythme, de l'hypertension ou des événements hémorragiques est important, donc il y a éventuellement un intérêt à justement avoir un schéma de traitement à durée limitée, ce qui est le principe de cette étude.

Encore une fois, ibrutinib en continu jusqu'à progression et venetoclax en continu jusqu'à progression, nous les avons déjà vus. La nouveauté de ce dossier, c'est le fait qu'il y ait cette association et qu'elle soit de durée limitée, ce qui permet que les patients n'aient pas de l'ibrutinib pendant plusieurs années.

Michel Clanet, Vice-Président.- Madame Vignon, voulez-vous ajouter quelque chose ?

Marguerite Vignon.- Non, je suis d'accord. La prise en compte est difficile parce que si on évalue juste le dossier, la quantité d'effet est importante quand même. Ce qui est compliqué, c'est l'utilisation qui va être faite de l'association en sachant qu'il y a actuellement le remboursement de GA101-venetoclax, qui est en fait le grand concurrent puisque c'est aussi une durée fixe et il y a aussi une maladie résiduelle négative.

Je pense que l'évolution des prochaines années, ce sera bien sûr les nouveaux inhibiteurs, mais tout est une question de discussion et surtout il y a probablement des sous-catégories de patients pour lesquelles on va personnaliser le traitement. Selon les anomalies cytogénétiques, selon le statut mutationnel, nous aurons probablement bientôt des moyens de savoir s'il vaut mieux associer au venetoclax de l'ibrutinib, un anti-CD20 voire tout faire en même temps chez les patients les plus graves.

Ce sont des résultats d'essais qui sont à venir mais qui sont en cours, donc je pense que nous aurons les réponses.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Nous prenons une dernière question. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les courbes de PFS avec le décrochage brutal, si j'ai bien compris, du contrôle CHLORAMINOPHÈNE. Je voulais savoir à quoi vous attribuez cette évolution brutale et si on la retrouvait dans d'autres essais prenant ce contrôle de manière identique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Madame Vignon ?

Marguerite Vignon.- Pour moi, c'est vraiment un traitement qui ne permet pas tellement l'obtention d'une maladie résiduelle négative et rarement une rémission complète. Vous voyez qu'il y a 9 % de maladies résiduelles négatives. C'est un traitement qui permet de diminuer un peu le nombre de cellules, mais il reste en général des cellules circulantes, et dès qu'on baisse un peu la pression sur la maladie, il y a une rechute.

Après, ce qui est difficile dans cette maladie c'est que la rechute ne signifie pas forcément immédiatement le retraitement. C'est pour cela qu'il peut y avoir un décalage entre le moment où on voit réapparaître des lymphocytes et le moment où on re traite le patient. Vous voyez dans tous les essais que la PFS est autour de 22 mois. C'est un peu moins de 2 ans, ce n'est pas fantastique pour un traitement qui dure déjà 6 mois. Cela veut dire que quasiment dans l'année la plupart des patients vont rechuter. C'est cohérent dans toutes les études.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce que ce n'est pas lié aussi au rythme des visites ? Est-ce qu'il n'y a pas une visite à 12 mois qui fait cela ? Souvent, les événements de PFS sont diagnostiqués au moment des visites des malades, ce qui fait qu'il y a un regroupement des données. Souvent, les marches d'escalier sont toutes à peu près au même endroit. Cela se voit sur la courbe. Je pense qu'il y a aussi le fait qu'ils ont été regroupés à ce moment-là, parce que les malades ont été évalués à ce moment-là. Non ? Ce n'est pas possible ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, tout à fait. D'ailleurs, on voit qu'il y a des petites marches, même avant et après.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est pour cela que je trouve qu'il y a un côté artificiel de cette différence.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Merci, Madame Vignon. Nous allons vous souhaiter une bonne fin d'après-midi. Nous allons prendre une décision sur ce médicament. Bonne soirée.

(Marguerite Vignon quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Que proposes-tu, Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je pense que la principale discussion portait sur l'acceptabilité du comparateur de l'étude. Sinon, globalement, si on regarde, c'est un dossier relativement similaire aux autres dossiers que nous avons vus avec le même comparateur. C'est le même type de quantité d'effet, la même population incluse, donc j'étais plutôt pour l'aligner avec le dossier VENCLYXTO, avec le dossier CALQUENCE, avec le dossier ibrutinib en continu.

Les deux options sont soit de mettre une ASMR IV versus le comparateur de l'étude qui est un peu désuet, mais c'est ce que nous avons fait pour VENCLYXTO, soit de mettre une ASMR V dans la stratégie qui inclurait ibrutinib, ce qui est un peu plus fragile puisque nous n'avons pas, comme démonstration, le fait qu'il n'y a pas de différence avec ibrutinib en continu. Ce sont les comparaisons qui ont été décrites.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que dans la stratégie thérapeutique, il faudrait ajouter les réserves qu'il y a par rapport à la toxicité cardiovasculaire.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous propose de voter. Il n'y a pas de demande d'ISP ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons donc sur le SMR et l'ASMR. Nous avons toujours tendance à suivre Etienne là-dessus.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Là, il s'agit surtout de suivre nos évaluations précédentes.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce serait donc une ASMR IV par rapport au comparateur de l'étude.

Un chef de projet, pour la HAS.- Avant le vote, je voudrais préciser une petite chose. La CT se prononce dans l'indication de l'extension d'AMM et il y a un périmètre de remboursement proposé par le laboratoire. Nous aurions bien aimé savoir si la CT s'alignait au périmètre proposé par le laboratoire.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Le périmètre de remboursement demandé est le périmètre des patients qui sont inclus dans l'étude, c'est-à-dire ceux qui sont non éligibles à la fludarabine à pleine dose et avec une absence de mutation p53 et del17p. Dans le reste du périmètre de l'AMM, ibrutinib a déjà des évaluations donc il me semble assez logique que nous l'évaluions dans ce périmètre sans changer les évaluations d'ibrutinib dans les autres

indications, et en mettant un SMR insuffisant pour la combinaison venetoclax-ibrutinib dans ce reste du périmètre.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le laboratoire n'a pas demandé l'ISP, mais il est coché dans les éléments à voter. En fait, nous ne le votons pas. Nous votons le SMR et l'ASMR dans le périmètre proposé.

Un chef de projet, pour la HAS.- Même dans une extension d'indication, il faut prévoir le miroir.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Nous votons le SMR et l'ASMR et nous faisons un vote miroir.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est cela.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Le miroir, ce n'est qu'en association dans le reste de l'indication. Nous votons donc le SMR, l'ASMR et le SMR miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 19 voix pour un SMR important, 18 voix pour une ASMR de niveau IV, 1 voix pour une ASMR de niveau V et 19 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc un SMR important, une ASMR IV et un SMR insuffisant en miroir.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est une ASMR IV versus l'association obinutuzumab-chlorambucil.

(La séance se poursuit.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Si vous le permettez, Michel, nous souhaiterions revenir sur IMBRUVICA pour vous faire voter l'ISP. En revérifiant, le laboratoire a demandé un ISP donc nous allons être contraints de refaire ce vote sur le critère ISP.

Michel Clanet, Vice-Président.- Rappelez-nous quel a été notre vote tout à l'heure.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- C'était un SMR important et une ASMR de niveau IV, ainsi qu'un SMR insuffisant en miroir.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Versus le comparateur de l'étude, obinutuzumab-chlorambucil.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y avait aucune raison de donner un ISP.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Non, il n'y en avait pas.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Sauf à dire que c'est un traitement de durée limitée.

Michel Clanet, Vice-Président.- Votons l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Vous avez voté pour une absence d'ISP à l'unanimité.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous vous proposons d'adopter sur table si vous en êtes d'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tout à fait.

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