



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 avril 2023

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 BRUKINSA (leucémie lymphoïde chronique (LLC)) (CT AP-186) BEIGENE FRANCE - Post-AMM - Première demande

M. COCHAT, Président.- Bonjour Madame Vignon.

(Marguerite Vignon rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour. Merci de vous joindre à nouveau à nous pour l'évaluation de BRUKINSA qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole ensuite au professeur Sylvie Chevet pour l'évaluation méthodologique.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez en effet aujourd'hui la demande d'accès précoce post-AMM de la spécialité BRUKINSA, du zanubrutinib 80 milligrammes en gélule. La DCI du zanubrutinib, il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton. L'indication AMM est la suivante : en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique. Le périmètre de l'indication AP revendiquée est restreint avec le libellé suivant : traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique en rechute et/ou réfractaires, après un traitement par **immunochimiothérapie** ou après un traitement par inhibiteurs BCL-2, éligibles à un inhibiteur de la BTK et ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax, qui est un inhibiteur BCL-2.

Rapidement, les données à l'appui de cette demande, c'est l'étude de phase III ALPINE, une étude de non-infériorité qui a été *designée* pour tester la supériorité également par la suite, randomisée, ratio 1:1, en ouvert, comparatif versus ibrutinib, qui est le premier représentant de la classe des inhibiteurs BTK, chez 652 patients qui étaient atteints de LLC, qui avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieure.

Parmi ces patients, on a 23 % d'entre eux qui avaient la mutation TP53 et/ou la délétion 17p qui est plutôt de mauvais pronostic. On voit qu'une grande majorité des patients ont été traités par un anticorps anti-CD20, ainsi que par une immunochimiothérapie. Nous avons 15 patients qui étaient initialement exposés au vénétoclax.

Voici le design de l'étude, qui comportait des analyses de non-infériorité sur un premier critère de jugement principal qui était le taux de réponse globale, puis les tests sur la survie sans progression. Je laisserai peut-être Sylvie Chevet en redire un mot. Sur ce critère de jugement principal, le taux de réponse globale évalué par l'investigateur qui était en ouvert a été réalisé chez les 415 premiers patients randomisés. La non-infériorité et la supériorité ont été démontrées.

Sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha, nous avons la survie sans progression, également évaluée par l'investigateur en ouvert. En date du 8 août 2022, après un suivi médian d'environ 30 mois, la médiane de survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe zanubrutinib et était de 34,2 mois dans le groupe ibrutinib, avec un *hazard ratio* de 0,65.

La qualité de vie est exploratoire. Parmi les points de tolérance, je laisserai Marguerite Vignon et revenir, on peut noter une incidence importante d'infection des cytopénies et, en termes de risques cardiovasculaires, des fibrillations auriculaires retrouvées à 5,2 % dans le groupe zanubrutinib versus 13,3 % dans le groupe ibrutinib, sachant que la recherche de l'incidence des fibrillations auriculaires et des flotteurs était un critère de jugement secondaire hiérarchisé.

Voici les résultats principaux de cette étude ALPINE. Là, c'était la courbe de survie sans progression, avec un recul d'environ 30 mois. La courbe en rouge correspond au groupe zanubrutinib.

Je vais tout de suite laisser la parole au Docteur Marguerite Vignon, qui a accepté d'expertiser le dossier, et à Sylvie Chevet pour la partie méthodologie. Je vous remercie.

M. COCHAT, Président.- Merci. Madame Vignon, je voulais juste vous dire en préambule que je devrais partir à 14 heures 30, malheureusement. Michel Cadré prendra le relais.

M^{me} VIGNON.- Merci beaucoup de m'avoir proposé cette expertise sur un accès précoce de zanubrutinib chez des patients en rechute, avec cette restriction d'indication chez des patients qui ne seraient pas éligibles à un traitement par vénétoclax. J'ai essayé de reprendre point par point les critères de l'accès précoce. En ce qui concerne le caractère grave de la maladie, la LLC, c'est le syndrome lymphoprolifératif qui est le plus fréquent actuellement en France, avec une incidence d'environ 4 600 cas, des patients qui ont un âge médian de 70 ans, donc qui sont plutôt âgés.

Des progrès extrêmement importants ont été faits dans les dernières années avec l'avènement des thérapies ciblées, avec trois grandes classes thérapeutiques.

- les inhibiteurs de BTK, avec l'ibrutinib qui est le premier de la file, puis l'acalabrutinib que vous avez déjà examiné et le zanubrutinib que nous examinons aujourd'hui,
- les inhibiteurs de BCL-2, avec le vénétoclax qui est désormais disponible dès la première ligne, en association avec du rituximab,
- les inhibiteurs de Pi3kinase, qui sont quasiment abandonnés du fait d'une toxicité très particulière.

L'ibrutinib a connu son développement, si on revient sur les éditeurs de BTK, dès 2014 chez des patients graves, puis après en rechute associée au rituximab, puis dès la première ligne.

Je vous ai rappelé les recommandations qui ont été mises à jour en mars 2023 par le groupe coopérateur français, le FILO, chez les patients qui sont en rechute. Grosso modo, on distingue deux situations : un patient qui a été exposé avant à l'immunochimiothérapie, qui n'a jamais eu de thérapie ciblée. Cela concerne la majorité des patients qui seront présentés dans cet essai. À ce moment-là, on a le choix entre vénétoclax rituximab, qu'il y ait un traitement de durée fixe de deux ans, ou un inhibiteur de BTK en monothérapie, l'ibrutinib ou l'acalabrutinib qui sont déjà disponibles, et zanubrutinib qui est examiné ce jour.

Chez des patients qui ont déjà eu une thérapie ciblée, on va choisir celle que le patient n'a pas eue, un peu de manière empirique. Actuellement, chez des patients qui ont reçu du vénétoclax, on va privilégier un inhibiteur de BTK, et le contraire dans le cas contraire. Sachant que l'ibrutinib a eu l'AMM plus tôt, donc finalement, on a plus souvent des patients qui sont rattrapés par vénétoclax. Mais comme actuellement les patients, l'association GA-ven est disponible dès la première ligne, avec une durée fixe d'un an.

L'avenir, je pense, ce sont des patients qui auront été exposés à GA101-venetoclax en première ligne, et chez qui on va choisir un inhibiteur de BTK en rechute, avec ce choix entre trois inhibiteurs. Ce choix peut être dicté plutôt par la tolérance du traitement. Le groupe coopérateur ne se prononce pas entre l'ibrutinib et l'acalabrutinib. Vous voyez qu'ils ont mis le zanubrutinib en plus grisé puisqu'il n'y a pas encore le remboursement, mais c'est une option.

Je voulais juste dire aussi en ce qui concerne les recommandations américaines, il est écrit clairement qu'il faut privilégier les inhibiteurs de BTK de deuxième génération, l'acalabrutinib et zanubrutinib, du fait d'une moindre toxicité cardiovasculaire. Même si bien sûr, toutes les études qui ont été faites (inaudible 0.11.01) sur ce point.

Juste pour revenir sur le deuxième point de la demande d'accès précoce, qui est l'existence d'un comparateur cliniquement pertinent, ce qui est compliqué, c'est qu'il y a des comparateurs dans le sens où l'ibrutinib est comparé dans l'essai. Dans l'intitulé proposé par le laboratoire, on considère que les patients sont contre-indiqués au vénétoclax. À ce moment-là, effectivement, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent. Mais la définition d'un patient qui voudrait recevoir un inhibiteur de BTK, mais qui ne pourrait pas recevoir de vénétoclax est tout de même assez floue, et je ne vois pas très bien quel patient rentre dans cette catégorie.

En ce qui concerne l'étude, elle a été très bien résumée. C'était une étude randomisée, en ouvert. L'investigateur savait ce que recevait le patient, ce qui peut influencer en particulier l'évaluation de la toxicité cardiovasculaire. Les patients étaient stratifiés selon le statut réfractaire ou (inaudible 0.12.18), c'est assez propre de ce côté, et avec un critère qui avait évolué.

Ce qui est à noter et qui est important dans cette étude, c'est que le critère de jugement principal, c'est la réponse *overall*, quelle que soit l'intensité de la réponse, un critère qui, dans cette maladie, est assez discutable. On préfère des critères de PFS qui sont beaucoup plus forts dans une maladie qui est indolente. La réponse, ce qui a été validé comme *surget* marqueur, c'est la réponse complète ou la MRD négative, et pas la réponse partielle comme c'est proposé dans cet essai.

La PFS dans cet essai, c'est un critère de jugement secondaire et hiérarchisé. En plus, c'est un critère évalué par l'investigateur. Cela représente tout de même une faiblesse des résultats de cette étude, surtout que c'est surtout la PFS qui est mise en valeur par le laboratoire, alors que ce n'était pas le critère de jugement principal.

Toujours est-il que les résultats sont positifs. Au moment où l'étude a été présentée, les résultats étaient assez étonnants, avec non seulement une non-infériorité, mais également un

bénéfice en PFS. Cela peut être expliqué par une meilleure biodisponibilité du médicament. Le zanubrutinib, par rapport à l'ibrutinib se donne en deux fois par jour. Il y a une meilleure couverture sur 24 heures du médicament qui pourrait expliquer que finalement, on a un meilleur contrôle de la maladie. Ce sont des données de PFS qui peuvent être expliquées par des données *in vitro*.

En ce qui concerne les effets secondaires, ce qui est tout de même intéressant, c'est que les effets secondaires de tout grade sont comparables dans les deux groupes, avec une diminution qui est rapportée d'effets secondaires cardiovasculaires de 4 versus 2,5 % en ce qui concerne les grades 3. A noter qu'il y a des fibrillations auriculaires dans le groupe zanubrutinib. L'hémorragie et l'hypertension artérielle sont comparables.

À noter tout de même des effets secondaires qui sont notables en termes de neutropénie. Il y a plus de neutropénies dans le groupe zanubrutinib, donc on peut imaginer que chez des patients plus immunodéprimés en situation de vie réelle, contrairement à cet essai où les patients sont forcément sélectionnés, il faut vraiment s'interroger de savoir s'il n'y aura pas plus d'effets secondaires infectieux chez ces patients.

La meilleure tolérance cardiovasculaire est expliquée par les données *in vitro*, par une meilleure sélectivité, avec moins d'effets *of target* et moins d'émissions de Sarkinase, qui expliquerait qu'il y ait moins de fibrillations auriculaires.

En conclusion, en ce qui concerne la demande du laboratoire, l'accès précoce, on a un médicament qui répond à une maladie grave, qui répond à un besoin médical non couvert, dans le sens où il y a un problème de tolérance l'ibrutinib, et possiblement une meilleure tolérance du zanubrutinib.

On a une présomption d'innovation, car c'est un deuxième inhibiteur avec une meilleure disponibilité *in vitro* et une meilleure sélectivité. On espère moins d'effets *of target*.

On a un problème, je pense, dans l'item du médicament disponible, puisqu'avec cette restriction du vénétoclax, on peut savoir quels seront les patients qui recevront le zanubrutinib.

En pratique, le médicament, s'il est disponible, sera utilisé de manière préférentielle à l'ibrutinib parce qu'il a l'air tout de même mieux toléré, mais il sera utilisé surtout chez des patients qui ont reçu du vénétoclax en première ligne, donc des patients dont les données de tolérance ne sont pas disponibles dans l'essai.

Par contre, on a des données de réponse de l'ibrutinib après vénétoclax, qui sont très favorables. On va probablement se baser sur cet essai.

Je suis disponible si vous avez des questions.

M. COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite. C'est un essai de non-infériorité de phase III, randomisée, en ouvert versus ibrutinib. Le critère de jugement principal, c'est la meilleure réponse.

La première chose que je voulais dire, c'est que manifestement, il peut y avoir des réponses très retardées, puisque le délai de médian de réponse dans cet essai c'est six à sept mois. Il y a des réponses jusqu'à plus de 30 mois, ce qui fait que je ne sais pas si l'expert voulait en parler : est-ce une limite ou pas aussi à l'évaluation de la réponse sans qu'on sache vraiment à quel moment elle a été mesurée.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que c'est un essai de non-infériorité qui a été amendé en cours de route avec une borne de non-infériorité qui avait la particularité d'être mesurée, non pas sur les différences de proportion de répondants, mais sur le risque relatif sur le rapport de ces deux proportions. En cours d'essai, c'est passé d'un pourcentage de réponses qu'ils attendaient de 72 % dans le bras BRUKINSA versus 70 % dans le bras ibrutinib. Puis s'est passé de 75 % versus 60 %, ce qui a conduit à un ratio qui est passé de 1,03 à 1,25.

Ce que je voulais dire, c'était que le calcul d'effectifs a conduit à un effectif avec une hypothèse de marge de non-infériorité sur ce rapport qui est fixé à 0,8558, il y a quatre décimales, ce qui est compatible avec une baisse absolue de taux de réponse de 10 %.

Il y avait deux critères secondaires clés : l'un qui est la PFS dont nous avons déjà parlé, avec aussi une hypothèse de non-infériorité, là encore avec une marge de non-infériorité de 1,33, c'est-à-dire une augmentation du risque d'événements potentiels de 33 %. Mais il y avait un second critère de jugement secondaire clé qui était l'incidence de flotteurs ou de fibrillations auriculaires pour lesquels il n'y a aucun contrôle ni aucune hypothèse posée sur la différence attendue entre les deux bras.

Il y a plein de critères de jugement puisqu'il y a un critère principal de critère clé. Des analyses intermédiaires ont été prévues, mais tout cela a été contrôlé par à la fois un schéma hiérarchique et une procédure de O'Brien et Fleming. C'est propre, sauf sur le critère secondaire de fibrillation et de flotteur.

Globalement, je voulais juste mettre en évidence le fait qu'il y a tout de même un contrôle imparfait de ces risques d'erreurs, puisqu'indépendamment des analyses qui étaient prévues, j'ai trouvé non pas deux, mais quatre analyses en avril 2021, en décembre 2020, en décembre 2021, en août 2022, sans que l'on sache pourquoi toutes ces analyses ont été réalisées.

Enfin, le fait que j'ai repéré moi aussi un nombre d'infections, notamment pulmonaires, qui m'a semblé assez important, plus élevé dans le bras zanubrutinib et avec une mortalité importante, puisque cela représentait à peu près 50 % des pneumonies qui sont décédées.

M. COCHAT, Président.- OK, merci. N'y avait-il pas d'association ?

Un chef de projet pour la HAS.- Peut-être que Jean-Claude Daubert veut intervenir sur un versant cardiovasculaire.

M. COCHAT, Président.- Oui, Jean-Claude.

M. DAUBERT, membre de la CT.- J'ai été frappé en lisant la publication de l'étude ALPINE dans *New England*, par le fait que la moindre toxicité cardiovasculaire est mise en exergue. C'est même, on a l'impression, la donnée principale.

Sylvie a cité tout de suite quelques réserves concernant l'analyse de l'incidence de fibrillation atriale, qui était un critère secondaire hiérarchisé, haut placé dans l'analyse dans cette étude. Il faut tenir compte aussi des techniques d'évaluation de la fibrillation atriale. Dans cette étude, elle se limitait à un ECG de surface mensuelle pendant trois mois et un ECG trimestriel pour la suite de l'étude. Cela veut dire que tous les épisodes de sédation spontanés dans l'intervalle de deux ECG étaient méconnus.

Quand on regarde un peu l'épidémiologie de la fibrillation atriale, pas tellement dans ce contexte particulier, mais en général, il y a autant d'épisodes de courte durée et de sédation spontanée que d'épisodes persistants qui vont pouvoir être détectés par un ECG mensuel. Il est prévu très probablement une sous-évaluation de l'incidence de FA. Ceci dit, les deux produits ont été comparés, évalués dans les mêmes conditions, et dans ces conditions, il y a eu une incidence qui est environ de deux fois moins élevée...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- En ouvert.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Oui, en ouvert, avec les réserves que vous avez soulignées tout à l'heure et que je rappelais à l'instant.

C'est toujours le problème de ces études. À chaque fois qu'on étudie l'incidence de FA avec les inhibiteurs de PTK, on se lamente un peu sur les critères d'évaluation. Il nous manque toujours une étude avec un suivi continu, éventuellement dans le cadre d'une étude ancillaire. Aujourd'hui, on a les instruments simples pour faire ça. Les montres connectées permettent une excellente détection de la fibrillation atriale. C'est une technique de suivi qui est très peu contraignante et qui peut même être considérée comme une certaine distraction pour le patient, en tout cas ne rien lui coûter.

Technologiquement, il est possible de faire ces études aujourd'hui, et je suis toujours un peu troublé par ce qu'on nous ramène d'étude en étude. Sur CALQUENCE, c'était les fibrillations atriales symptomatiques excluant par définition tous les épisodes asymptomatiques que l'on sait plus nombreux que les épisodes symptomatiques. Dans toutes ces études, il y a des biais d'évaluation importants, qui à côté de la définition de l'analyse dont on parlait tout à l'heure, pose problème.

Ceci dit, dans cette étude, dans les limites méthodologiques, il y a une réduction d'incidence qui est à peu près deux fois par rapport à l'ibrutinib. Pour les autres événements cardiovasculaires et en particulier l'hypertension qui est un autre événement fréquemment en rapport avec ces médicaments, il n'y a pas de différence dans les deux bras. Il y a sans doute une réduction de la toxicité cardiovasculaire, mais elle est relative.

M. COCHAT, Président.- Très bien cette précision. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires à notre experte ? C'est bizarre qu'il n'y ait pas de questions.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Si, je veux bien qu'elle revienne sur la population, la définition de la population, elle a dit qu'elle était floue. En définitive, quels sont les traitements appropriés pour ces malades ?

M^{me} VIGNON.- La définition de l'accès précoce est assez étonnante. Là, tel que c'est écrit chez un patient qui ne peut pas percevoir de vénétoclax, c'est sûr qu'on lui proposera un inhibiteur de BTK, et, si disponible, on préférera éviter l'ibrutinib et donner un inhibiteur de BTK de deuxième génération, l'acalabrutinib ou zanubrutinib, s'il est disponible. On n'a aucune donnée de l'un versus l'autre.

Après qu'est-ce qu'un patient qui ne peut pas recevoir de vénétoclax, mais qui pourrait recevoir un inhibiteur de BTK ? Je ne vois pas. Le vénétoclax, c'est un médicament qui est plutôt bien toléré. Les seuls qui pourraient ne pas en recevoir, ce sont les patients qui auraient eu du vénétoclax avant et qui seraient réfractaires au vénétoclax.

Encore une fois, l'étude n'a pas inclus ces patients. Il n'y avait que 5 %. Il y avait 2 %, je crois, des patients qui avaient reçu du vénétoclax de manière antérieure.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Et l'acalabrutinib, c'est un comparateur, c'est un médicament qui est disponible actuellement. Parce que là, on nous demande s'il y a d'autres traitements, s'il y a un traitement potentiel pour ces malades. Il y en a des traitements disponibles, non ? L'acalabrutinib en fait partie.

M^{me} VIGNON.- Je ne l'ai plus en tête. L'acalabrutinib, il me semble que c'est en association avec du rituximab en rechute. Je crois que ce n'est pas en monothérapie. Il faut que je vérifie, je n'ai pas la certitude.

Non, l'acalabrutinib, honnêtement, là, entre choisir entre zanubrutinib et acalabrutinib, on n'a aucune... Quand l'essai a été présenté, le laboratoire a beaucoup mis en avant la PFS, parce que l'acalabrutinib a fait une étude non-infériorité versus ibrutinib, lorsqu'ils ont démontré une supériorité. Ils considèrent qu'ils sont plus efficaces que l'ibrutinib, et que l'acalabrutinib est aussi efficace, donc il y a peut-être un signal, mais tout cela est très artificiel. Je pense qu'on ne peut pas actuellement savoir lequel des deux il faudrait choisir.

Après, le seul moyen de savoir, c'est une opinion complètement clinique, c'est en utilisant les médicaments qu'on peut se faire une idée des toxicités. Ça, en particulier sur le risque infectieux, sur le risque de neutropénie, seules les données de vie réelle vont vraiment permettre de répondre, à mon avis. Je ne sais pas si cela répond à la question.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Si. J'avais une autre question sur le fait que dans l'article, ils mettent en avant le sous-groupe des délétions 17p et mutées et TP53, et là, vous n'en avez pas. C'est un sous-groupe de pronostics défavorables, mais on n'a pas de données sur l'action des autres médicaments dans ce sous-groupe, particulièrement.

M^{me} VIGNON.- Les patients qui sont P53 mutés, l'immunochimiothérapie est complètement inefficace. On sait que de toute manière, le choix va se faire entre un inhibiteur de BTK ou le vénétoclax. C'est vrai qu'ils ont des données. Ils ont tout de même une PFS dans ce sous-groupe qui est très bonne, de l'ordre de 50 %. Pour l'ibrutinib, cela rejoint les données de la littérature. Ils n'ont pas un groupe qui est particulièrement faible pour le groupe ibrutinib.

Actuellement, les recommandations du FILO, qui sont des recommandations françaises, c'est que chez un patient qui est p53 muté ou délété, on préfère un inhibiteur de BTK versus du

venétoclax. Cela ne repose pas sur des données de comparaison. L'idée, c'est que ce sont des patients qui développent très facilement des résistances, ce sont des patients chez qui il ne faut pas arrêter le traitement, donc on préférera donner un traitement jusqu'à progression. En première ligne, en cas de p53 mutés, on va préférer un inhibiteur de BTK par rapport à du venétoclax.

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

M. CLANET, Vice-Président.- Pierre est parti. D'accord, Sophie, tu voulais intervenir ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Oui, je levais la main pour la chef de projet qui avait des éléments complémentaires à ajouter.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci Sophie. Je voulais rajouter des éléments concernant l'évaluation de CALQUENCE. CALQUENCE a bien l'indication en monothérapie chez les patients ayant reçu un traitement préalable. En 2021, la commission avait voté un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie, qui inclut ibrutinib. Le critère de jugement principal était en effet la survie sans progression, mais si je ne dis pas de bêtises, c'était une non-infériorité. Je suis en train de vérifier, mais de mémoire, c'était ça.

M^{me} VIGNON.- Je crois que c'était une étude de non-infériorité.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'était une non-infériorité.

M. CLANET, Vice-Président.- C'était une disponibilité en monothérapie ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, il a l'AMM, et il a eu une ASMR de niveau V sur une non-infériorité uniquement, versus ibrutinib.

M. CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions pour Madame Vignon ? Je ne vois pas Madame Vignon, nous allons vous remercier et allons délibérer.

(Marguerite Vignon quitte la séance)

M. CLANET, Vice-Président.- On se trouve dans la situation où, premièrement, on a une indication qui paraît, comme d'habitude, un peu artificielle d'après ce qu'elle nous a laissé entendre. Deuxièmement, contrairement à ce que l'on avait dépensé hier en bureau, il peut y avoir dans cette indication un traitement approprié, puisque l'acalabrutinib paraît disponible dans cette indication, avec une AMM et une disponibilité. Sur le critère traitement approprié, c'est donc un peu compliqué de dire qu'il n'y a rien. Je me trompe ?

Un chef de projet pour la HAS.- L'acalabrutinib, en effet, est disponible. Nous n'avons pas de données comparatives de zanubrutinib versus acalabrutinib, et nous n'avons aucun moyen de les positionner. Le seul moyen de positionner zanubrutinib, c'est par rapport à ibrutinib, dans cette étude ALPINE, où une supériorité a été démontrée sur de la PFS. En revanche, on ne peut pas classer plus que ça l'utilisation des inhibiteurs de BTK. L'autre point aussi, c'est qu'on ne peut pas positionner zanubrutinib par rapport au venétoclax.

M. CLANET, Vice-Président.- Oui, ça, j'ai bien compris, mais dans le contexte de la discussion d'un traitement approprié, il est clair qu'il y a un traitement approprié disponible, même s'il n'y a pas eu de comparaison entre les deux, on ne peut pas dire que celui-ci serait supérieur à l'autre. Par conséquent, l'autre étant disponible, je ne vois pas comment on peut argumenter sérieusement qu'il n'y a pas de traitement approprié. Je me trompe ? Jean-Claude.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Je voulais juste ajouter qu'en termes de toxicité cardiovasculaire, CALQUENCE dans son étude comparative avec ibrutinib avait démontré exactement la même chose en termes d'incidence de FA. Les techniques d'évaluation étaient différentes, mais les conclusions étaient les mêmes. C'était aussi un critère secondaire et hiérarchisé.

Un chef de projet pour la HAS.- Quel que soit le statut mutationnel.

M. CLANET, Vice-Président.- On a les éléments en main pour pouvoir voter. On va d'abord voter de manière globale. Si c'est non, on votera critère après critère. Il sera peut-être important que vous nous les remettiez sur la diapositive, s'il vous plaît. Alors oui ou non.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 0

Contre : 13

Abstention : 2

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 15 votants. Il y a 13 voix pour non et 2 abstentions.

M. CLANET, Vice-Président.- On vote question par question.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Critère 1 : 13 oui 2 abstentions

Critère 2 : 13 non, 2 abstentions

Critère 3 : 1 oui, 12 non, 2 abstentions

Critère 4 : 1 oui, 12 non, 2 abstentions

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 15 votants. Pour le premier critère, il y avait 13 oui et 2 abstentions. Pour le deuxième critère, 13 non et 2 abstentions. Pour le troisième critère, 1 oui, 12 non, 2 abstentions. Pour le quatrième critère 1 oui, 12 non et 2 abstentions. Donc c'est un refus.

M. CLANET, Vice-Président.- Merci.

Index

Nous vous signalons que nous n'avons pu vérifier l'exactitude du terme suivant :

Sarkinase6