



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 juillet 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. Examen inscription (CT) : BRUKINSA 80 mg (LLC) (zanubrutinib) (CT-20180)
BEIGENE FRANCE**

M. le P^r COCHAT, Président.- Marguerite Vignon est arrivée. On va la faire rentrer pour voir BRUKINSA.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Marguerite Vignon en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Madame Vignon. Merci beaucoup de nous aider à nouveau aujourd'hui pour l'évaluation de plusieurs dossiers. On va commencer ce matin par BRUKINSA, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole, puis Sylvie Chevret prendra la parole. On a une contribution d'associations écrite. D'ailleurs, on avait dit qu'on commencerait par les contributions d'associations de patients. On va donner la parole d'abord à la chef de projet, puis on donnera la parole pour la contribution d'association.

Une chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'extension d'indication de la spécialité BRUKINSA, le zanubrutinib 80 mg en gélules dans l'indication suivante : en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteint de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Il a reçu une AMM centralisée en novembre 2021. Pour rappel, vous aviez déjà vu cette spécialité lors d'une demande d'accès précoce post-AMM qui avait été refusée dans une indication plus restreinte puisqu'il s'agissait de la LLC en rechute et/ou réfractaire après un traitement par immunochimiothérapie ou après traitement par inhibiteur du iBCL-2, éligibles à un inhibiteur de la BTK et ne pouvant pas bénéficier d'un traitement par vénétoclax.

Aujourd'hui, dans le cadre du droit commun, nous avons plusieurs périmètres et plusieurs sous-populations dans cette AMM qui est large. Les revendications du laboratoire sont les suivantes.

Dans la LLC non précédemment traitée, le laboratoire revendique un SMR important dans un périmètre restreint que sont :

- les patients ne présentant pas la délétion 17p et/ou la mutation TP53 et qui sont éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ;
- les patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53.

Il y a également une revendication du laboratoire dans la LLC en deuxième ligne et plus avec un SMR important.

En termes d'ASMS, nous avons une revendication :

- d'une ASMR IV au même titre que l'ibrutinib dans la prise en charge de ces patients en première ligne ;

- d'une ASMR IV versus ibrutinib en deuxième ligne et plus.

Le laboratoire ne revendique pas d'ISP.

Je laisserai Marguerite Vignon revenir sur la stratégie thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique qui a particulièrement évolué les dernières années. Simplement pour vous faire visualiser sur cette diapositive le positionnement souhaité de BRUKINSA, à la fois chez les patients mutés en première ligne de traitement, les patients non mutés âgés et/ou présentant des comorbidités significatives les rendant inéligibles à un traitement par fludarabine à haute dose et en deuxième ligne et plus avec un positionnement en option thérapeutique supplémentaire.

Étude SEQUOIA

La demande du laboratoire s'appuie pour la sous-indication de la LLC non précédemment traitée sur l'étude SEQUOIA. Il s'agit d'une étude de phase III en ouvert multicohorte. La cohorte d'intérêts est la cohorte 1 qui a inclus 479 patients atteints de LLC naïfs de tout traitement qui ne présentaient pas la délétion 17p ou la mutation TP53. C'est une cohorte comparative versus le protocole rituximab-bendamustine. Nous avons également la cohorte 2 composée de patients également naïfs de tout traitement, qui présentaient cette fois la délétion 17p ou TP 53, mais il s'agit d'une cohorte non comparative.

Le critère de jugement principal sur cette cohorte incomparative était la survie sans progression et après un suivi médian de 25 mois, la médiane de SSP évaluée par un comité de relecture indépendant n'a pas été atteinte dans le groupe zanubrutinib et était de 33,7 mois dans le groupe rituximab-bendamustine avec un HR à 0,42, résultat significatif.

Dans les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha, nous avons comme deuxième critère la survie globale avec l'analyse finale qui a été réalisée et qui est ressortie non significative. De ce fait, la qualité de vie qui était le prochain critère hiérarchisé est exploratoire.

Étude ALPINE

En deuxième ligne et plus, nous avons l'étude ALPINE que vous aviez déjà vue dans le cadre de l'accès précoce. C'est une étude de phase III prévue pour tester la non-infériorité puis la supériorité, étude randomisée en ouvert comparative versus ibrutinib chez 652 patients qui avaient reçu au moins une ligne de traitement antérieure. 23 % des patients présentaient la mutation TP53 ou la délétion 17p, donc ils avaient été initialement exposés en grande majorité par des protocoles d'immunochimiothérapie incluant un anticorps CD20 et en minorité le vénétoclax (VENCLYXTO).

Le critère de jugement principal était le taux de réponse global évalué par l'investigateur chez les 415 premiers patients. La non-infériorité et la supériorité ont été démontrées, ce qui a permis de tester la survie sans progression. En date du 8 août 2022, après, après un suivi médian d'environ 30 mois, la médiane de survie sans progression n'était pas atteinte dans le groupe zanubrutinib et elle était de 34,2 mois dans le groupe ibrutinib avec un HR de 0,65.

La qualité de vie était également exploratoire. En termes de tolérance, concernant le zanubrutinib, c'est un médicament qui provoque des infections, des cytopénies. Nous avons toujours un risque cardiovasculaire avec des risques de fibrillation auriculaire caractéristique de cette classe de médicaments des inhibiteurs de BTK. Je laisserai Marguerite Vignon revenir sur ce sujet.

Je laisse la parole à la contribution patiente. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Fatiha.

M^{me} BARKA.- Bonjour à tous. C'est la contribution de l'association ELLye, Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir, association agréée au niveau national et qui, en 2022, recensait plus de 1 000 adhérents.

En ce qui concerne l'impact de la maladie au quotidien, ils indiquent que les principaux symptômes sont la fatigue, l'essoufflement et l'augmentation des infections, ainsi que les infections fréquentes qui ont un réel impact négatif sur la qualité de vie des patients. La chronicité de cette maladie rend le quotidien des patients et des proches anxiogènes, avec une inquiétude forte concernant l'avenir.

Concernant les thérapies actuelles, qui permettent seulement une accalmie de l'évolution de la maladie, ils indiquent que ce sont des traitements avec de lourds effets indésirables. Les sous-catégories de populations fragiles peuvent être également privées de ce traitement, tels que les personnes atteintes de maladies cardiaques. Il rajoute qu'être face à une maladie chronique met encore plus en évidence l'importance de la qualité de vie des patients pendant les traitements.

En plus d'avoir de bons résultats sur l'efficacité avec une meilleure survie sans progression, ils indiquent que BRUKINSA apporte également une meilleure qualité de vie. La plupart des patients interrogés indiquent ne pas avoir d'effets indésirables graves et sont agréablement surpris de la prise en charge et la simplicité du traitement.

Le médicament étudié répond aux besoins et aux attentes des patients car son efficacité paraît légèrement supérieure à celle des thérapies actuelles, dont l'ibrutinib dans la même indication, mais le BRUKINSA apparaît surtout moins toxique.

Le seul inconvénient qu'ils mentionnent est l'apparition d'hématomes en raison d'une baisse des plaquettes. Néanmoins, la plupart des patients interrogés indiquent que le traitement est mieux toléré que les précédents. La principale innovation du traitement réside dans la réduction des effets indésirables, point sur lequel les témoignages des patients concordent.

Selon les hématologues qu'ils ont concertés, les effets indésirables cardiaques sont moindres, ce qui permettrait de proposer ce traitement aux patients plus fragiles. Enfin, ils ajoutent que rendre accessible le BRUKINSA en première ligne permettrait d'apporter un traitement plus efficace respectant au mieux la qualité de vie des patients. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Marguerite, c'est à vous.

M^{me} le D^r VIGNON.- Bonjour. Merci beaucoup de m'avoir proposé cette évaluation au sujet

du BRUKINSA. Effectivement, il y a une évaluation assez large. Cela concerne en première ligne les patients non éligibles au R-FC ou les patients avec un haut risque avec une anomalie P53, et en rechute, les patients ayant eu au moins une ligne de traitement antérieure.

Pour revenir rapidement sur la LLC et surtout sur la stratégie thérapeutique, c'est une pathologie fréquente. C'est le syndrome lymphoprolifératif le plus fréquent chez l'homme, avec une moyenne d'âge autour de 72 ans. C'est une pathologie du sujet âgé qui est souvent comorbide.

La stratégie thérapeutique a beaucoup évolué, surtout avec la disparition de la place de l'immunochimiothérapie versus les thérapies ciblées. Actuellement, on distingue trois groupes :

- Le premier groupe des patients éligibles au R-FC, des patients jeunes sans comorbidités. En l'absence de facteurs défavorables, donc le statut HIV non muté et la cytogénétique, on a encore le choix entre faire de l'immunochimiothérapie ou le R-ibrutinib qui peut être proposé dans cette population.
- La deuxième population, ce sont des patients non éligibles aux R-FC. Il y a eu plusieurs essais versus chimiothérapie, que ce soit G-CHLORAMINOPHENE, CHLORAMINOPHENE ou rituximab-bendamustine. Actuellement, on a trois options :
 - un traitement à durée fixe, G-vénétoclax ;
 - l'ibrutinib ou l'acalabrutinib qui est disponible en accès précoce.
 - d'autres associations ont été évaluées par la Commission de Transparence, en particulier l'association vénétoclax- (inaudible son 8, 00'23'27) et les associations CD20/acalabrutinib.
- Il y a également le groupe des patients à haut risque chez qui depuis longtemps, on ne fait plus d'immunochimiothérapie, les patients D17p. Chez ces patients, depuis 2017, l'ibrutinib est recommandé en première ligne. Il n'y a pas d'autorisation pour d'autres associations.

En pratique, le FILO, le groupe coopérateur, a fait de nouvelles recommandations en début d'année et elles ont été proposées à la SFH. C'est paradoxal parce qu'on a plus d'options thérapeutiques chez les patients non éligibles au R-FC, chez qui on peut proposer G-vénétoclax ou un inhibiteur de PTK en première ligne. Le G-vénétoclax ressort comme l'association la plus fréquemment utilisée du fait de sa durée fixe et des données de maladie résiduelle très positives après un an de traitement. C'est l'association qui est le plus souvent utilisée.

Ce qui est recommandé, s'il est possible d'utiliser un autre inhibiteur de BTK, on recommande d'utiliser plutôt un inhibiteur de BTK de deuxième génération. C'est déjà écrit dans les recommandations, même s'il n'y a pas vraiment les remboursements. Chez les patients de

haut risque, c'est l'ibrutinib qui a encore la place. Et chez les patients jeunes, on a le choix entre R-FC et l'ibrutinib. On se pose régulièrement la question, chez des patients jeunes et éligibles au R-FC, la question de faire du G-vénétoclax versus R-FC ou versus ibrutinib. Il est paradoxal de faire un traitement à durée fixe chez des sujets âgés et à durée non fixe chez des sujets jeunes.

En rechute, la plupart des patients actuellement rechutent après une immunochemiothérapie. Chez ces patients, on va proposer une thérapie ciblée, du vénétoclax ou de l'ibrutinib. Chez les patients qu'on revoie en rechute, il y a des patients qui ont reçu du vénétoclax en première ligne. Ce qui est difficile, c'est que les essais, actuellement, n'étudient pas tellement cette population.

Je vais vous présenter les deux études qui servent de support au laboratoire pour l'AMM.

Étude SEQUOIA

Chez les sujets en première ligne, c'est l'étude SEQUOIA. Il y a deux cohortes :

- la première cohorte est randomisée versus R-bendamustine qui concerne les patients sans facteur de risque défavorable ;
- la deuxième cohorte est chez les patients avec une anomalie de haut risque.

Dans la première cohorte, c'était un essai randomisé zanubrutinib versus rituximab-bendamustine. L'essai a été fait en 2017. À ce moment-là, c'était le comparateur le plus pertinent. Actuellement, il n'y a plus de place à la rituximab-bendamustine en première ligne, comme je viens de vous l'expliquer. Cet essai était randomisé. Le critère de jugement principal était la PFS, un critère de jugement tout à fait acceptable, sachant que les données de survie dans une maladie indolente ressortent rarement comme significatives. L'essai a montré une supériorité en termes de PFS à deux ans. Je discuterai de la tolérance pour tous les essais ensemble.

L'objectif a été atteint. On peut considérer que le bénéfice est comparable à ce qui a été observé dans l'ibrutinib versus rituximab-bendamustine qui avait permis de donner l'AMM à l'ibrutinib dans cette indication.

Chez le groupe de haut risque, on peut regretter que ce soit un essai non randomisé. Le zanubrutinib a été donné dans l'ensemble de la population. Ce qui est remarquable, c'est que chez des patients de haut risque, on a 90 % de réponses. Ce sont des données qui comparent tout à fait correctement versus l'ibrutinib, avec une durée médiane de traitement de 30 mois. Ce sont des patients n'ont pas dû arrêter leur traitement ou du fait d'inefficacité ou du fait d'effets secondaires, ce qui est le signe d'une bonne tolérance du médicament et de l'utilisation qui est facile en première ligne avec 25 % des patients qui avaient plus de 75 ans, donc des patients relativement âgés.

Étude ALPINE

En ce qui concerne les données de laboratoire pour l'étude en rechute, c'est l'étude ALPINE

qui a déjà été proposée. C'est une étude qui randomisait zanubrutinib versus ibrutinib, une étude de non-infériorité qui a été transformée en une étude supériorité. Il y a deux critiques principales. Le critère de jugement principal, c'est la réponse globale qui est un critère très faible en LLC. Les *surrogate markers* de survie, ce sont plutôt la PFS ou la maladie résiduelle négative. La survie sans progression et l'incidence des FA étaient des critères secondaires hiérarchisés.

Quand on regarde le détail de la population, seulement 2 % d'entre eux avaient reçu du vénétoclax. Encore une fois, cela fait que les données sont peu transposables sur la future population de patients qui va recevoir ce médicament.

L'intervalle d'âge des patients est assez large puisqu'ils ont entre 35 et 89 ans. Plus de la moitié des patients avait plus de 65 ans, 30 % des patients avaient un antécédent cardiaque. La prise d'ABK de BTK n'était pas une contre-indication sur des patients relativement fragiles. Les données tolérances sont intéressantes à regarder.

En ce qui concerne la tolérance du traitement, j'ai regroupé les différentes études pour évaluer la tolérance du médicament. Le médicament a pu être prolongé chez des patients, avec des durées médianes de traitement entre 24 et 34 mois, des patients qui n'ont pas dû arrêter le traitement.

Les effets indésirables graves liés au zanubrutinib, c'étaient essentiellement des infections et des infections au Covid-19. C'était avant les vaccins, les prises en charge. Ce n'est pas forcément transposable, même si l'on sait qu'il y a un risque de Covid chez ces patients. Probablement, on arriverait mieux à gérer.

Si l'on compare, dans l'essai ALPINE, les effets secondaires versus zanubrutinib, on a moins d'effets secondaires cardiaques, 4 % versus 12 %, moins de FA et d'effets secondaires cardiaques, mais un petit peu plus d'infections et de cytopénies, des effets secondaires un peu différents qui nécessitent une attention particulière.

Sur la base de ces essais, je ne sais pas si c'est une bonne chose, l'acalabrutinib est plutôt prescrite actuellement versus l'ibrutinib. Il y a eu un essai qui comparait l'acalabrutinib versus l'ibrutinib qui a montré une diminution de FA. Actuellement, l'acalabrutinib est préféré. Je pense que le zanubrutinib, s'il est disponible, sera aussi prescrit préférentiellement à l'ibrutinib.

L'apport du médicament est difficile à évaluer dans la stratégie thérapeutique actuelle. C'est difficile d'évaluer un besoin médical non couvert puisque beaucoup de médicaments sont disponibles, que ce soit le vénétoclax en première ligne, l'ibrutinib et l'acalabrutinib. Le zanubrutinib se positionne avec un plan de développement complètement comparable à l'acalabrutinib. Il n'y aura jamais d'essai de comparaison entre les deux médicaments.

J'ai repris les évaluations qui ont été faites de l'acalabrutinib qui a déjà été évalué versus rituximab-bendamustine et qui a déjà été évaluée versus ibrutinib avec des résultats qui comparent au zanubrutinib. Il y a possiblement une diminution des effets cardiovasculaires, mais les essais n'ont pas été conçus pour mettre en évidence cette différence.

Actuellement, les essais sont faits pour évaluer des PFS et des réponses. La question serait de faire un essai qui évalue la toxicité de ces médicaments. Actuellement, seules les données de vie réelle permettront de répondre à cette question. Je suis disponible s'il y a des questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je vais commencer par l'essai SEQUOIA. Je crois que le principal a été dit. Ce que j'avais à noter, c'est que ce sont des essais conduits en ouvert, même si l'évaluation des progressions est faite en aveugle selon les décisions d'un comité indépendant. Je voulais souligner que le laboratoire apporte une bonne concordance entre l'avis de l'investigateur et du comité en termes de progression, bien que les données fournies ne correspondent pas à l'ensemble des 117 événements rapportés. Il manque un peu d'informations sur ce point.

La deuxième chose, dans l'analyse de la progression, il y a des censures possiblement informatives dans un essai en ouvert puisque les malades qui changeaient de traitement avant progression documentée ou qui manquaient de visites consécutives étaient également censurés, donc leur événement non comptabilisé, ce qui peut introduire un biais différentiel entre les deux bras dans un essai en ouvert.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées qui laissent penser que ce n'est pas sensible à ces hypothèses, mais elles sont évaluées une par une et non pas toutes simultanément.

Je pensais qu'on pouvait aussi remettre en cause la pertinence du bras comparateur. C'est une question à l'expert. Qu'est-ce qu'elle pense du bras comparateur dans cet essai en 2023 ?

Enfin, il y a une absence complète de bénéfices en survie globale. C'est ma deuxième question à l'expert. Puisque ce sont des formes que vous dites lentes, de progression lente, ces malades qui ont une LLC, le fait qu'après progression, manifestement, même s'il y a une différence notable avec un rapport de risque au-delà de celui escompté par le laboratoire, comment on explique que ce ne soit pas du tout visible sur le devenir de ces patientes ? J'en conclus qu'on les rattrape par d'autres stratégies thérapeutiques.

Enfin, il y a une tolérance qui me semblait, même si on en a parlé, assez médiocre avec plus d'un tiers des malades qui avaient des événements indésirables graves.

La deuxième chose que nous a fournie le laboratoire, ce sont des comparaisons indirectes de type MAIC, des comparaisons où l'on essaie de prendre en compte les différences initiales entre les groupes traités par un appariement sur des facteurs modificateurs d'effets ou pronostics. Là, elles sont bien rapportées. D'ailleurs, ils se sont inspirés de publications scientifiques pour les réaliser.

Ma principale limite, c'est le fait qu'ils avaient la possibilité de faire une comparaison ancrée. Ils disposaient de données de part et d'autre de deux essais randomisés, mais ils ont préféré ne faire que des comparaisons non ancrées, ce qui est un niveau de preuve beaucoup plus faible puisque c'est beaucoup plus contraignant en termes d'hypothèses sous-jacentes. Je trouve cela vraiment dommage. C'est justifié par le laboratoire pour dire « on va faire deux fois la même chose » pour pouvoir les comparer.

Je pense que c'est une mauvaise spécification, d'une part parce que dans une comparaison de type MAIC, la population cible est celle de l'essai. Comme vous avez des données de deux essais différents, les deux populations possiblement cibles sont différentes. C'est difficile après de comparer les effets sur des populations quand vous avez changé d'estimant et de population cible.

Enfin, quand on peut s'offrir une Rolls, je trouve dommage de rouler en deux chevaux. Je trouve dommage de ne pas avoir réalisé une comparaison indirecte de meilleure qualité plutôt que deux qui sont plus difficiles à interpréter.

Sur l'essai ALPINE, j'en avais déjà parlé, je n'ai rien de plus à ajouter à ce que vient de dire l'expert. J'avais souligné qu'il y avait beaucoup d'amendements en cours d'essai, notamment sur le critère principal et un contrôle imparfait des risques d'erreurs, notamment les analyses sur les événements indésirables.

Dans ces analyses en ouvert, il me semble qu'on en avait parlé la dernière fois, la description du suivi de ces fibrillations auriculaires, c'est-à-dire l'existence ou non, de manière standardisée, d'un contrôle de ces événements n'est pas rapportée ce qui peut laisser penser qu'il peut y avoir un biais de mesures de ces événements. Ils sont recherchés avec une fréquence différente dans les deux bras de traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci pour cette analyse, Sylvie. Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Je vais répondre aux remarques.

En ce qui concerne la survie globale, vous avez raison, il n'y a pas de différence en survie globale. C'est une maladie indolente où les patients sont rattrapés par d'autres médicaments. Vu l'arsenal thérapeutique actuellement disponible, on n'est pas très étonné. La PFS est considérée comme un bon *surrogate marker*. C'est vrai que c'est important, en termes de qualité de vie pour ces patients, de ne pas rechuter. Ce n'est pas pareil d'avoir la même survie mais avec plein de rechutes et la même survie avec une seule ligne de traitement.

M^{me} le P^r CHEVREUIL, membre de la CT.- Même au prix d'événements indésirables augmentés ?

M^{me} le D^r VIGNON.- Les effets indésirables, j'ai beaucoup de mal. Il y a effectivement 30 % d'effets secondaires d'infection. C'était à peu près de cet ordre dans les essais sur l'ibrutinib. Ce sont des médicaments qui sont très immunosuppresseurs. Il faut savoir que la LLC est une maladie responsable d'un déficit immunitaire. Les patients font des infections, même sans traitement. Ce sont des événements indésirables dans une population qui est déjà immunodéprimée.

Je suis vraiment gênée pour évaluer la tolérance de ce médicament parce qu'on est dans des données d'essais thérapeutiques chez une population qui est sélectionnée, qui ne sera pas tout à fait la population dans laquelle ce sera prescrit. On aura des patients plus âgés, des patients avec plus de comorbidités, des patients qui ont eu du vénétoclax. Actuellement, les médicaments que l'on utilise sont aussi toxiques. Si jamais on compare à l'immunochimiothérapie, on est à des taux importants aussi.

Je trouve que l'essai n'est pas un bon moyen d'évaluer la tolérance du médicament. Effectivement, je pense que les données de vie réelles et de pharmacovigilance sont capitales.

L'autre chose, c'est que le bras comparateur, vous avez tout à fait raison, en 2023, rituximab-bendamustine n'est pas du tout un bras comparateur légitime. L'essai a été fait en 2017, de manière parallèle avec l'acalabrutinib qui a été évaluée. À l'époque, c'était le standard et tout à fait pertinent. Maintenant, on ne traite plus jamais de patients en première ligne par rituximab-bendamustine du fait des essais versus vénétoclax, versus ibrutinib, versus l'acalabrutinib.

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

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Sans revenir sur le détail des essais, la question que l'on va se poser, c'est : Est-ce que le zanubrutinib est plus intéressant que l'ibrutinib ? C'est un inhibiteur de deuxième génération. La question, c'est pourquoi ce médicament est *a priori* un médicament avec une efficacité plus importante ? Si tu penses que cet inhibiteur de BTK de deuxième génération est plus important, quelles sont les raisons qui l'expliquent ? Je crois qu'il y a une plus longue durée d'action, mais il y a peut-être d'autres choses.

Ensuite, sur les comparaisons et les événements indésirables, historiquement, je me souviens des patients traités par rituximab-bendamustine dans une LLC, des patients âgés qui présentaient très souvent des cytopénies importantes qui obligeaient souvent à arrêter le traitement avant de faire des cures. Ils présentaient des infections importantes. Je pense que cela a dû rester dans cette étude. Je voulais savoir s'il n'y avait pas eu plus d'infections, indépendamment du Covid parce que le Covid, c'est très particulier dans les circonstances. Est-ce que vraiment tu penses que le zanubrutinib provoque autant d'infections que le Ben rituximab-bendamustine ? C'est ma deuxième question sur les événements secondaires.

Une autre chose qui va être importante pour nous pour juger ce médicament et les cliniciens pour choisir entre le zanubrutinib et l'ibrutinib, ce sont les événements cardiovasculaires puisqu'on sait qu'avec ces inhibiteurs de BTK, c'est la crainte particulière que l'on a chez le sujet âgé. Est-ce qu'on peut penser que le zanubrutinib entraîne moins d'événements cardiovasculaires avec ce que tu as vu comme résultat ? Ou est-ce que ce sera à l'usage, comme tu le dis, que l'on verra si c'est vrai ou pas ? C'est possible.

La deuxième toxicité des inhibiteurs de BTK qui est très particulière et dont on parle moins, c'est le risque hémorragique. Il y a des accidents hémorragiques, si on n'y fait pas attention, qui peuvent être assez importants. En particulier, il faut absolument prévenir les patients du fait d'arrêter leurs inhibiteurs BTK si jamais ils sont opérés. Sinon, ils saignent de façon très importante. J'ai vu quelques accidents, ce n'est pas anodin.

Ce sont mes trois questions. L'efficacité du zanubrutinib, en théorie et en pratique, est-ce que tu penses qu'il sera plus important que l'ibrutinib ? Et la deuxième chose, c'est par rapport à l'historique. Rituximab-bendamustine, cela ne me gêne pas que cela ait été cette randomisation à l'époque et pas le médicament, le vénétoclax, qu'on n'avait pas. Cela ne me dérange pas. C'était le traitement classique, c'est-à-dire alkylant + anti-CD20 à bonne dose parce que le bendamustine n'est pas inoffensif. Cela ne remet pas en cause le fait que ce médicament a une efficacité puisqu'il s'est montré supérieur à une association historique et

justifiée, alkylant/anti-CD20 très efficace dans la LLC, mais assez toxique aussi. Ce sont mes questions. Merci.

M^{me} le D^r VIGNON.- Je suis d'accord avec vous. Le comparateur rituximab-bendamustine, là où vous avez raison, c'est que la durée médiane de traitement, c'est cinq, six, donc il y a une partie des patients qui n'est pas allée au bout du traitement par rituximab-bendamustine. Je n'ai pas les détails, mais il y a plus de cytopénies sous bendamustine que sous zanubrutinib. Clairement, il y a une toxicité plus importante. C'est toujours compliqué parce qu'il y a plus d'événements infectieux avec rituximab-bendamustine dans la phase initiale de traitement. Après, le zanubrutinib est donné plus longtemps. En termes de toxicité cumulée, je pense qu'on a du mal à répondre.

L'efficacité, le laboratoire le présente comme un inhibiteur de BTK de deuxième génération. Il y a une liaison qui est plus prolongée au BTK. C'est comme cela qu'ils pensent qu'il y a une meilleure efficacité parce qu'il y a une meilleure inhibition. Surtout, c'est plus sélectif avec moins d'effets *off target*. C'est comme cela qu'ils expliquent aussi la diminution des risques cardiovasculaires.

C'est un médicament efficace, je pense qu'il n'y a pas de doute parce que les essais sont positifs versus rituximab-bendamustine et versus ibrutinib. Est-ce qu'il est plus efficace ? Je pense que l'on ne peut pas vraiment répondre à cette question. Pour moi, s'il est plus efficace, c'est surtout parce qu'il est mieux toléré. Les durées de traitement dans l'essai ALPINE, c'est 24 mois versus 30 mois, donc les patients arrivent à maintenir leurs médicaments. Les inhibiteurs de BTK, c'est un traitement suspensif. Cela ne guérit pas la maladie, cela empêche la prolifération des cellules et quand on arrête, le risque de rechute est important, donc peu de maladies résiduelles négatives sous inhibiteurs de BTK.

La tolérance du médicament est majeure. Si on est obligé d'arrêter le médicament, on va vers la rechute. Un médicament mieux toléré que l'on arrive à maintenir plus longtemps va forcément être plus efficace. On revient toujours à la même question, ce sont les effets secondaires. Je trouve qu'il y a plusieurs études qui vont dans le même sens. Encore une fois, ce n'est jamais le critère de jugement principal. La FA est toujours très mal évaluée. On discute toujours des mêmes choses. Le design des essais ne correspond pas à la question posée. Note question, c'est l'essence qu'il vaut mieux prescrire un inhibiteur de BTK de deuxième génération pour améliorer sa tolérance et diminuer les risques de saignement et de FA ? On a des essais de supériorité qui ne répondent pas à notre question clinique.

Actuellement, il y a des recommandations à la fois internationales et par le FILO qui sont de préférer si possible un inhibiteur de BTK de deuxième génération sur ces essais. L'accès à l'acalabrutinib est disponible en ville, donc on a tendance à préférer l'acalabrutinib versus l'ibrutinib. Donc la place du zanubrutinib là-dedans, c'est très compliqué. Je ne la connais pas. C'est un médicament qui a l'air efficace, qui a une tolérance correcte, qui compare bien. La question que l'on aurait envie de savoir, c'est versus l'acalabrutinib quasiment, mais ce n'est pas du tout le plan de développement du médicament.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Claude.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- À chaque fois que l'on parle d'inhibiteur de BTK, quelle

que soit l'indication physique, on revient sur la toxicité cardiovasculaire et le risque de FA. Ici, on a une comparaison entre le zanubrutinib et l'ibrutinib avec la FA comme critère secondaire hiérarchisé, c'est un progrès par rapport à ce que l'on avait auparavant. Ceci dit, il n'y a pas eu d'hypothèses statistiques très claires sur l'effet souhaité.

Il faut revenir aussi sur les méthodes de détection qui restent assez rustiques. On a un ECG de surface en inclusion tous les mois pendant trois mois, puis tous les trois mois ensuite. Curieusement, le protocole prévoyait que trois enregistrements soient faits à chaque contrôle avec l'ibrutinib, contre un enregistrement seulement pour le zanubrutinib, ce qui est étonnant. On ne détecte, par l'ECG de surface, que les FA présentes au moment de l'enregistrement. On ignore tous les épisodes paroxystiques. En faisant trois enregistrements pour un, on a statistiquement plus de chances de faire un épisode paroxystique qu'on ne verra pas avec l'autre produit. Ce n'est pas inintéressant de voir cela parce qu'il y a un ratio de trois avec l'ibrutinib et un avec zanubrutinib, mais les méthodes de détection et d'analyse sont un petit peu (inaudible son 9, 00'19'03).

M. le P^r COCHAT, Président.- Pourquoi on ne leur met pas des holters dans ces cas-là, Jean-Claude ? Tu as une idée ?

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- Ce serait déjà un progrès en faisant des holters de longue durée, d'au moins trois jours.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, avec des montres connectées.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- C'est ce qui est fait pour la détection de la FA paroxystique.

M^{me} le D^r VIGNON.- En pratique, je ne sais pas comment font les différents centres, ou on leur fait des holters, où on leur recommande d'acheter une montre connectée.

M. le P^r DAUBERT, membre de la CT.- La montre connectée est une technique de détection fiable. Dans le cadre d'un essai clinique où on met en critère secondaire hiérarchisé l'incidence de FA, ce serait certainement à recommander aujourd'hui.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai que l'étude à six ans, les montres étaient moins diffusées. Mais les holters, oui, il n'y avait pas de problème en principe.

M^{me} le D^r VIGNON.- D'ailleurs, les essais de tolérance vont avoir lieu. Le problème, c'est qu'on ne peut les faire une fois que le médicament est disponible.

M. le P^r COCHAT, Président.- En EPI, oui. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais dire que ces comparaisons indirectes concernaient le zanubrutinib versus l'ibrutinib. Même si elles reposent sur des hypothèses fortes, on ne constate aucun argument pour observer la moindre différence en termes d'OS et même de PFS. Les courbes de PFS sont complètement identiques, contrairement à ce que vous laissiez suggérer qu'il peut y avoir un bénéfice. Versus l'ibrutinib, cela ne se voit pas sur la PFS.

M. le P^r COCHAT, Président.- Marguerite, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci. À cet après-midi, désolé de vous solliciter autant.

Est-ce qu'il y a des commentaires ou questions résiduelles ? Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Les deux dossiers sont très proches des dossiers CALQUENCE qu'on avait vus avec des études qui étaient presque des copier-coller de celle-là. C'est vrai que la question résiduelle est de savoir quel choix sera fait entre les trois inhibiteurs de BTK. Nous n'avons pas de données. Je pense qu'il faut faire comme le dossier CALQUENCE.

M. le P^r COCHAT, Président.- Elle a dit qu'il y avait des recommandations.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Les recommandations du FILO recommandent de privilégier un inhibiteur dit de deuxième génération, c'est-à-dire l'acalabrutinib ou le zanubrutinib, mais sur la base de ce que l'on a, c'est-à-dire des données d'une robustesse discutable sur la tolérance.

M. le P^r COCHAT, Président.- Julien.

M. le D^r PÉRON, membre de la CT.- On va faire l'évaluation dans la strate, j'imagine, pour l'ASMR. La stratégie, dans ce cas-là, intègre ou pas les anciens ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On voulait vous proposer de découper. J'anticipe en répondant à ta question. Je pense qu'un SMR important, ça ne se discutera pas trop. On voulait proposer une ASMR V pour les patients en première ligne et mutés parce qu'on n'avait pas de comparaison à l'ibrutinib. Pour les patients en première ligne non mutés, on voulait proposer une ASMR IV versus rituximab-bendamustine.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On a discuté mille fois versus quoi on donnait les ASMR, notamment dans la LLC où la stratégie a évolué avec des comparateurs plus pertinents. Finalement, on est revenu à toujours donner des ASMR versus les comparateurs des études. Sauf la situation où des patients pour lesquels il y a cette cohorte P53 et où il n'y a pas eu de comparaison, cela peut être raisonnable de donner une ASMR dans la stratégie, mais dans ce cas-là, c'est une ASMR V parce qu'il n'y a pas de comparaison. Ce n'est pas ce qu'on avait fait pour CALQUENCE.

M. le P^r COCHAT, Président.- Justement, tu peux nous rappeler ce qu'on avait fait pour CALQUENCE. J'avais posé la question. Je ne me rappelle pas.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Sous l'œil et l'oreille de la chef de projet, je crois qu'on avait mis une ASMR IV versus le comparateur quel que soit le statut P53. C'est peut-être moins logique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Madame la chef de projet.

Une chef de projet pour la HAS.- La différence entre CALQUENCE et BRUKINSA, dans le cas de CALQUENCE, on avait mis une ASMR IV versus le comparateur GAZYVARO/ chlorambucil. C'était une phase III et on avait 10 % de patients mutés dans cette étude. Dans le cas de BRUKINSA, il a été fait le choix par le laboratoire d'avoir des cohortes bien spécifiques, donc

on a une cohorte spécifique mutée qui n'était pas le cas de CALQUENCE.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui mais on avait 10 % de CALQUENCE qu'on avait associé aux autres.

Une chef de projet pour la HAS.- Complètement.

M. le P^r COCHAT, Président.- La proposition, je viens de vous la dire, ce serait un SMR important, une ASMR V pour les patients en première ligne mutés du fait de l'absence de comparaison avec l'ibrutinib, une ASMR IV versus rituximab-bendamustine en première ligne chez les patients non mutés. Marguerite Vignon a insisté à plusieurs reprises sur une proposition d'EPI pour la tolérance, je pense que c'est une bonne idée.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il y a la deuxième ligne aussi, c'était une ASMR V versus l'ibrutinib.

M. le P^r COCHAT, Président.- ASMR V versus l'ibrutinib pour ceux qui sont non mutés. On est d'accord, pour les non-mutés.

Sylvie, qu'est-ce qui reste comme tous les autres ? Qu'est-ce que tu veux dire par là ?

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- C'est ce qu'on allait voter pour la deuxième ligne.

Une chef de projet pour la HAS.- C'est muté ou non muté. Il n'y a pas de spécificité dans cette étude ALPINE, muté ou non muté en deuxième ligne et plus dans l'étude ALPINE. Je parle sous le contrôle d'Étienne, mais là, le statut muté ou non, en deuxième ligne en plus.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Là, il y a une comparaison.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Oui, versus l'ibrutinib.

Une chef de projet pour la HAS.- J'ai fait apparaître sur la diapositive les propositions de vote parce que c'est assez compliqué :

- On a la sous-population des patients non précédemment traités présentant la mutation cohorte non comparative où on propose de vous voter dans la stratégie.
- Pour les patients non précédemment traités qui ne présentent pas la délétion 17 P et/ou la mutation TP53 et qui sont éligibles à un traitement avec des fludarabines, on vous propose de vous prononcer vers le comparateur de cette cohorte, à savoir rituximab-bendamustine.
- Ensuite, en deuxième ligne et plus, quel que soit le statut mutationnel, on vous propose de vous prononcer versus l'ibrutinib qui était le comparateur de l'étude ALPINE avec un vote en miroir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, il n'y a pas de miroir.

Une chef de projet pour la HAS.- Pardon. Dans la cohorte des patients ne présentant pas la mutation, il y a un miroir chez les patients. Ou alors on écrit, Sophie, « uniquement chez les patients inéligibles », donc cela fait miroir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il manque la colonne des éligibles.

Une chef de projet pour la HAS.- Les éligibles sont dans la ligne SMR en miroir. Normalement, on a tout le monde. On a toute la population.

M. le P^r COCHAT, Président.- On pourrait avoir une quatrième colonne qui serait en troisième position sur ta diapositive. C'est cela ?

Une chef de projet pour la HAS.- Les éligibles, je les ai mis en dessous.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK, je n'avais pas vu.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Il n'est pas fait mention de l'éligibilité à R-FC dans le libellé de l'AMM, alors que c'était un critère d'inclusion dans l'étude.

M. le P^r COCHAT, Président.- On va le voter en suivant la diapositive de la chef de projet.

Albert.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai compris pourquoi on mettait une ASMR IV pour la deuxième colonne puisque c'étaient les résultats de l'étude SEQUOIA, mais l'expert dit que cette stratégie n'est plus d'actualité. Est-ce que c'est logique de voter quelque chose certes sur les données de la littérature, mais dont on sait très clairement que ce n'est plus fait maintenant ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais on vote quand même sur les données de l'étude.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je suis d'accord, mais ce n'est plus la pratique. Quand l'expert nous dit que le bras comparateur n'était pas le bon, est-ce qu'on doit en tenir compte ou est-ce qu'on doit dire...

M. le P^r COCHAT, Président.- Au moment de l'étude, c'était le bon, non ?

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, mais là, on fait une évaluation...

M. le P^r COCHAT, Président.- Je comprends très bien ce que tu veux dire.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Le bras comparateur, c'est le bon au moment où l'étude a été menée. Après, c'est une maladie où on s'attend à ce que des événements arrivent des années plus tard.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Je comprends, sauf qu'on fait l'évaluation aujourd'hui et que la pratique n'est plus celle-là.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- On a cette discussion à tous les dossiers LLC. On a fait le choix scientifiquement le plus logique de donner des ASMR versus le comparateur de l'étude

puisque c'est sur le dossier qu'on évalue. Il faut revoir tous les dossiers LLC si on commence à faire différemment.

M^{me} le P^r CASTAIGNE, membre de la CT.- Tout à l'heure, ce que j'essayais de dire, c'est que le comparateur rituximab-bendamustine n'est pas un mauvais comparateur. On l'utiliserait encore maintenant, on verrait que cela entraîne des réponses et de la toxicité. Cette étude montre que le zanubrutinib est très efficace dans cette population de patients.

Une chef de projet pour la HAS.- La problématique à se prononcer sur une ASMR dans la stratégie, dans la partie de la population, en bleu à droite de la diapositive, vous voyez la quantité de comparateurs pertinents, s'exprimer dans la stratégie me semble compliqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense qu'il faut qu'on fasse comme pour les autres, c'est-à-dire se fier aux comparateurs du moment de l'étude. Je suis d'accord avec toi que cela a un côté un peu décalé, mais il faut que l'on soit en logique avec nos évaluations précédentes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si l'on dit dans la stratégie comprenant l'ibrutinib, c'est un comparateur ancré.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Remonte la précédente.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Dans la stratégie, il y a VENCLYXTO, il n'y a pas que l'ibrutinib.

M. le P^r COCHAT, Président.- On revient sur la diapositive de vote. Même si Albert a raison sur le raisonnement, je pense qu'il faut qu'on soit en harmonie avec ce qu'on a fait. On vous propose un SMR important pour tous, sauf pour le miroir, SMR important pour 1, 2 et 4, une ASMR V pour 1, IV pour 2 puisqu'il y a une comparaison versus rituximab-bendamustine et V pour 4. C'est clair pour tout le monde ? C'est la proposition du Bureau, vous faites ce que vous voulez évidemment. Tu peux laisser la diapositive. Sinon, le vote va être sportif. Je propose que vous disiez 1, 2, 3, 4 avec le vote en face. On peut démarrer.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Il y avait 20 votants.

Pour la LLC non précédemment traitée, pour les D17p et TP53 dans la stratégie, on a 20 voix pour un SMR important, 20 voix pour une ASMR V dans la strate.

Pour ceux qui sont inéligibles à un traitement à base de fludarabine versus rituximab-bendamustine, 20 voix pour un SMR important, 20 voix pour une ASMR IV.

Pour les éligibles à un traitement à base de fludarabine, on a 20 voix pour un SMRI.

Pour les LLC RR en deuxième ligne et plus, 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour une ASMR V versus ibrutinib.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.