



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 mars 2022

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. Audition d'inscription : BRUKINSA 80 mg (Patients adultes atteints de macroglobulinémie MW) (CT-19636) BEIGENE FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à BRUKINSA. Je partirai à 15 heures 30.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Sur le dossier BRUKINSA, il n'y a pas de dépôt.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, Mesdames de BEIGENE FRANCE. Merci d'avoir attendu malgré le retard. Nous allons revoir le dossier BRUKINSA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour nous présenter vos remarques, puis il y aura dix minutes d'échanges.

Personnellement, je vous présente mes excuses anticipées parce que je vais devoir partir d'ici dix minutes. Michel Clanet, le premier vice-président, prendra le relais pour l'animation de la discussion.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci et bonjour. Il s'agit d'une audition qui fait suite à l'avis de la commission en date du 16 février, avis rendu dans le cadre d'une demande d'inscription de BRUKINSA sur les deux listes, dans l'indication de son AMM en monothérapie pour le traitement des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström qui ont reçu au moins un traitement antérieur ou pour le traitement en première intention des patients non éligibles à une chimio-immunothérapie. La Commission a estimé que le service médical rendu de BRUKINSA est insuffisant et qu'il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Cette évaluation a été motivée par plusieurs points :

- L'inclusion dans l'étude d'une population hétérogène de patients en termes de pronostics, avec une majorité de patients en rechute ou réfractaire, 82 %, et seulement 18 % de patients en première ligne.
- Une absence de supériorité démontrée par rapport à l'ibrutinib en termes de réponses complètes ou de très bonnes réponses partielles, dont la pertinence en tant que critère de jugement principal était discutable.
- De l'impossibilité de conclure sur l'apport du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib en termes de survie sans progression et de survie globale, qui sont des critères plus pertinents, mais qui étaient des critères de jugement secondaire non hiérarchisés, donc exploratoires.
- Le profil de tolérance du zanubrutinib qui semble différé de celui de l'ibrutinib dans la fréquence de survenue des événements indésirables d'intérêts qui ont été moins fréquents avec BRUKINSA concernant la fibrillation ou le flutter auriculaire, l'hypertension et les hémorragies. Par contre, il y avait davantage de survenues de neutropénie avec le zanubrutinib dans l'étude de phase III.

Toutefois, la Commission avait relevé le caractère ouvert de l'étude et le moindre recul d'utilisation du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib. Il y avait des incertitudes sur le profil de tolérance que l'étude phase III ne permettait pas de lever.

Je passe la parole au laboratoire.

M^{me} COUDRAY.- Bonjour, Monsieur le Président. Bonjour Mesdames et Messieurs de la Commission de la Transparence. Nous vous remercions de nous donner l'opportunité de vous

rencontrer aujourd'hui pour cette audition sur notre médicament BRUKINSA. Je suis Carole Coudray, Directrice accès au marché. Je suis accompagnée du Docteur Ahmed Taibi, Directeur médical. Nous avons également avec nous Madame le Professeur Véronique Leblond, hématologue, et Monsieur Jean-Marie Grouin, Maître de conférences en statistiques, qui nous accompagne en tant que qualité d'expert externe.

Dans son projet d'avis du 2 février, la Commission a proposé un SMR insuffisant dans son indication européenne du traitement de la macroglobulinémie de Waldenström, indication octroyée en novembre 2021 dans le cadre d'une AMM sans aucune condition. Cette AMM porte sur deux populations distinctes : les patients en première ligne inéligibles à une chimiothérapie et les patients en rechute réfractaire.

Nous ne reviendrons pas, au cours de cette audition, sur les patients en première ligne. L'objectif de l'audition se concentre sur les patients en rechute réfractaire majoritaires dans l'essai ASPEN et pour lesquels le comparateur pertinent est l'ibrutinib. Nous venons aujourd'hui apporter à la Commission les informations disponibles qui permettraient de modifier la conclusion sur l'existence d'une place dans la stratégie thérapeutique pour BRUKINSA.

Avant de passer la parole aux experts, je souhaiterais rappeler, dans ce profond introductif, que l'étude ASPEN est la première étude face/face entre deux inhibiteurs de la BTK dans cette maladie rare. L'étude a été menée de manière intégrée et conformément aux bonnes pratiques cliniques. Outre les différents éléments précisés sur ce slide et dans lesquels nous allons revenir au cours de cette audition, il est important de préciser que le caractère ouvert de l'étude ASPEN n'est pas une situation exceptionnelle pour un nouvel inhibiteur de la BTK. Les études de l'ibrutinib sont aussi des études ouvertes. De plus, le déroulement de l'étude ASPEN a été scrupuleusement encadré dans le cadre d'un plan d'intégrité des données.

Je cède la parole à Monsieur Jean-Marie Grouin, qui va vous présenter les éléments méthodologiques nous amenant à considérer comme pertinente une demande remboursement chez les patients en rechute et réfractaire.

M. GROUIN. - Jean-Marie Grouin, je suis enseignant-chercheur en statistiques à l'université de Rouen. Je m'intéresse au développement clinique de l'AMM, mais aussi aux problématiques de l'accès au marché.

Je voudrais revenir sur quelques points fondamentaux sur la méthodologie de l'étude ASPEN. Comme vous le savez, la supériorité n'a pas été démontrée sur le plan statistique. Il y a une différence des taux de répondeurs de 10 %. On voit que le zéro appartient à l'intervalle de confiance, sans que la supériorité ne soit atteinte. En revanche, la non-infériorité a été atteinte sur le plan statistique. La borne de non-infériorité qui a été dérivée par le laboratoire (- 4,5 %) est à l'extérieur.

Un des problèmes soulevé qui, à mon avis, est un problème méthodologique majeur, c'est : Est-ce qu'on peut donner une légitimité à cette revendication de non-infériorité alors qu'elle-même n'a pas été définie comme l'analyse principale ? Pour moi, la légitimité repose sur trois points que je vais vous exposer rapidement. Le premier, c'est que la borne de non-infériorité (- 4,5 %) n'a pas été dérivée à partir des données observées. Ce n'est pas une dérivation post-

hoc, mais vraiment à partir d'une méthode rigoureuse qui est d'ailleurs préconisée dans le guideline de la FDA sur les essais de non-infériorité.

On fait une analyse des essais historiques sur l'ibrutinib. On dérive un intervalle de confiance. La borne inférieure est elle-même considérée comme cliniquement pertinente et on prend 50 % de ces deux valeurs, c'est-à-dire 4,5 à peu près, ce qui permet de préserver au moins 50 % de l'effet de l'ibrutinib si on le substitue par le zanubrutinib. J'insiste sur ce point, cette borne de non-infériorité n'a pas été dérivée post-hoc, mais de façon intrinsèque à partir de la guideline de la FDA.

Deux points importants. La puissance de cette analyse en non-infériorité était excellente et les résultats ont été confirmés dans le per-protocol. Quand ces trois points sont établis, on peut considérer qu'une non-infériorité peut être revendiquée de façon légitime. D'ailleurs, le guideline de l'EMA a abordé ce point, *Switching from superiority to non-inferiority*. Lorsque la supériorité n'est pas strictement atteinte et qu'on switche sur une conclusion de non-infériorité, si ces trois points sont établis, on peut revendiquer la non-infériorité.

Un point que je voudrais aborder avec vous, c'est de vous remettre dans le contexte dans lequel pourquoi cette analyse de non-infériorité n'a pas été revendiquée *in fine*. Le sponsor est allé voir la FDA et leur a proposé cet essai de non-infériorité. La FDA a considéré que dans un tel développement accéléré, il fallait soit deux essais de non-infériorité positifs, soit un essai de supériorité positif. C'est la raison pour laquelle, comme il n'y avait qu'un seul essai, le laboratoire a finalement rechangé de la non-infériorité à la supériorité. Malgré cet échec de la supériorité, il faut constater que la FDA a finalement considéré que les données apportées par cet essai étaient suffisantes au regard d'une borne de non-infériorité très faible, de 4 à 5.

Au regard d'une différence numérique en faveur du zanubrutinib – sinon, on n'aurait jamais pu démontrer la non-infériorité – au regard d'un profil de tolérance qui n'est pas le même entre zanubrutinib et l'ibrutinib, la FDA a donné l'AMM à zanubrutinib. C'est pour toutes ces raisons-là que la question de non-infériorité, même si elle n'avait pas été pré-spécifiée dans l'analyse finale, peut être considérée comme légitime.

Je passe la parole au Professeur Véronique Leblond.

M^{me} le D^r LEBLOND.- Bonjour à toutes et à tous. Je m'appelle Véronique Leblond, hématologue à la Pitié-Salpêtrière.

On revient à l'essai ASPEN. Le critère de jugement principal de cet essai était la réponse profonde. Pour nous, ce critère est pertinent sur le plan clinique. D'abord, il a été défini dans ASPEN avant l'inclusion du premier patient. Ensuite, il a été évalué par un comité de revue indépendant en aveugle. Enfin, on reconnaît maintenant la valeur prédictive de la réponse sur la survie sans progression dans la maladie de Waldenström. Cela a été montré avec des traitements conventionnels. Récemment, un papier sorti en 2020 a montré que les réponses profondes se convertissaient en PFS plus longues avec l'ibrutinib. On peut considérer qu'une réponse profonde peut-être un *surrogate* de la survie sans progression.

Quelle est actuellement la prise en charge de la maladie de Waldenström ? En première ligne, très peu de patients sont inéligibles à une immunochimiothérapie. Les

immunochimiothérapies les plus utilisées sont la combinaison de rituximab/dexaméthasone/cyclophosphamide chez les patients les plus fragiles ou R-bendamustine chez les patients plus « fit ». L'utilisation du VELCADE en combinaison avec la dexaméthasone et le rituximab est beaucoup moins utilisée dans cette maladie parce qu'elle est neurotoxique.

Le traitement de la rechute et des patients réfractaires aura lieu environ trois à cinq ans après la première ligne. Pour nous, il n'y a plus de place dans cette maladie de retraiter avec une chimiothérapie. Pourquoi ? Parce que les patients sont beaucoup plus âgés, que la toxicité des immunochimiothérapies est importante et que la réponse des deuxième lignes avec une immunochimiothérapie est toujours plus courte que la première ligne. Et surtout, on sait que l'ibrutinib a eu son enregistrement sur une étude de phase II non comparative sur 63 patients, avec comme critère de jugement principal la réponse objective. L'actualisation de ces données récentes, faite en 2021, retrouve, après un suivi médian de cinq ans, une médiane de survie sans progression non atteinte à cinq ans avec 54 % des patients vivant en rechute. Il n'y a pas de logique à priver les patients d'un inhibiteur de BTK en rechute qui va donner des réponses longues avec une survie sans progression médiane non atteinte à cinq ans, ce qui n'est pas le cas de l'immunochimiothérapie.

Si on considère qu'il faut traiter ces patients par inhibiteur de BTK en première rechute, il faut avoir des inhibiteurs de BTK les moins toxiques possible. La médiane d'âge des patients avec une maladie de Waldenström, c'est 72 ans au diagnostic et 75 ans à la rechute. On sait qu'un quart des patients qui ont 72 ans ont au moins deux comorbidités et que la majorité de ces comorbidités sont cardiovasculaires (hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire ou diabète) pourvoyeuses de cardiopathie. On sait également que les arrêts de traitement ou la diminution des doses des inhibiteurs de BTK, en particulier l'ibrutinib, impactent sur la survie globale des patients. Cela a été montré dans la leucémie lymphoïde chronique. Dans l'essai ASPEN, les arrêts de traitement et diminution de doses sont beaucoup moins fréquents avec le zanubrutinib versus l'ibrutinib en raison d'une meilleure tolérance.

La grosse toxicité des inhibiteurs de BTK est cardiovasculaire, en particulier l'arythmie complète par fibrillation auriculaire. Sur l'incidence cumulée du risque de développer une arythmie complète par fibrillation auriculaire dans l'essai ASPEN, la fréquence des arythmies complètes tous grades sont de 2 % dans les bras zanubrutinib versus 15 % dans le bras ibrutinib, avec une efficacité similaire en termes de réponse et de survie sans progression.

Le monitoring de l'essai ASPEN d'un point de vue tolérance cardiaque a été assez exemplaire et beaucoup plus fréquent que dans les autres études d'inhibiteurs de BTK. Il y a une prise de pouls à chaque visite. C'est basique, mais cela permet de retrouver des arythmies complètes et faiblesses auriculaires asymptomatiques. Et surtout, il y a eu un nombre d'ECG tout à fait conséquent chez ces patients, un au moment du screening, un tous les mois pendant deux mois, puis un tous les quatre mois jusqu'à l'arrêt du traitement ou la progression, ce qui fait un nombre d'électrocardiogrammes entre sept et huit par patient sur un suivi de 19 mois.

Les arythmies complètes par fibrillation auriculaire sont d'apparition rapide dès le premier mois de traitement, avec une augmentation logarithmique du risque dans les six premiers mois et une apparition très, très rare après deux ans. Avec cette surveillance et ce moniteur cardiaque, on a capturé les arythmies complètes par fibrillation auriculaire et même les

asymptomatiques, s'il y en avait.

Pour nous, cliniciens, et pour nos patients, on considère que le zanubrutinib a vraiment une place dans la stratégie thérapeutique. Les inhibiteurs de BTK sont la référence en première rechute. Les patients sont âgés avec des comorbidités cardiovasculaires. L'efficacité du zanubrutinib est au moins aussi bonne que celle de l'ibrutinib, avec un profil de tolérance bien meilleur que l'ibrutinib, en particulier cardiovasculaire. La preuve en est, lorsque l'ATU a été ouverte en juillet 2021, que 33 patients ont été inclus dans cette ATU, avec des patients en attente qui, malheureusement, ne peuvent pas en bénéficier parce qu'il y a eu la clôture de l'ATU de cohorte. La moitié des patients étaient intolérants à l'ibrutinib, pour lesquels il y a eu un switch vers le zanubrutinib. L'autre moitié, les patients avaient une contre-indication formelle à la mise sous ibrutinib. Ce serait priver certains patients, une majorité de patients âgés, d'utiliser un inhibiteur de BTK moins toxique et aussi efficace que l'ibrutinib.

Je vous remercie et je passe la parole au laboratoire.

M^{me} COUDRAY.- Merci, Professeur Leblond. Merci, Monsieur Grouin.

Il vient de vous être présenté qu'en termes d'efficacité, la non-infériorité de BRUKINSA par rapport à l'ibrutinib pourrait être considérée, d'un point de vue méthodologique, comme légitime. L'étude ASPEN est une étude positive pour la non-infériorité. En termes de tolérance, nous espérons vous avoir convaincus du profil de tolérance différenciant sur le plan cardiovasculaire. Il s'agit d'une maladie rare et seul l'ibrutinib est remboursable. Les patients bénéficieront de ce deuxième inhibiteur de la BTK. BEIGENE souhaite d'ailleurs s'engager pour les patients et est ouvert à la mise en œuvre d'un suivi en vraie vie pour accompagner la mise sur le marché de BRUKINSA en France.

Pour tous ces éléments, nous sollicitons un SMR important comme l'ibrutinib, réduit à la population des patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur, soit moins de 400 patients, assorti d'une absence d'amélioration du service médical rendu, ASMR V.

Je vous remercie pour votre attention. Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci. Il y a une première question de Jean Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci beaucoup pour ces précisions. Je voulais rebondir sur le calcul de la marge de non-infériorité. J'ai entendu que vous étiez prêts à abandonner 50 % d'efficacité du comparateur. C'est ma première question. Cela m'a un peu étonné. 50 %, cela paraît beaucoup. Vous savez qu'en non-infériorité, il doit y avoir une contrepartie pour cette incertitude sur l'abandon d'une partie de l'efficacité. Vous avancez le fait que la sécurité est meilleure. Pourquoi n'avez-vous pas co-construit un critère avec non-infériorité selon les calculs standards et un (coupure son 2 – 01'52'24) sur les adverse event. Cela aurait été plus pertinent.

M. GROUIN.- Vous avez tout à fait raison. Ce qu'il faut voir, c'est que théoriquement et techniquement, 4,5 %, comme c'est la moitié de la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'effet global sur l'effet de l'ibrutinib, cela préserve de facto 50 % au moins de

l'effet réel. Il faut le mettre en perspective avec le fait que s'il n'y avait pas de différence entre le zanubrutinib et l'ibrutinib, c'est-à-dire si la différence était égale à 0 %, il aurait fallu quatre fois plus de sujets. 4,5 %, c'est déjà très faible comme borne de non-infériorité. D'un point de vue clinique, vous pouvez considérer que c'est déjà important. On peut lâcher jusqu'à 50 % de l'effet. Mais en termes cliniques, 4,5 %, c'est très peu. S'il y avait vraiment une similarité entre le zanubrutinib et l'ibrutinib, Ce n'était pas un essai sur 200 patients, c'était un essai sur 1 000 patients, ce qui aurait été très compliqué à faire.

Vous avez raison, pourquoi ne pas combiner les deux. C'est très compliqué de combiner les deux. Au départ, quand on fait un essai de non-infériorité, on aime bien démontrer la non-infériorité sur l'efficacité, puis évaluer le gain sur le profil de tolérance. Ce profil de tolérance est par essence multidimensionnel. Réaliser un critère principal sur un critère conjoint est souvent très difficile. C'est plutôt une évaluation post-hoc du profil de tolérance qui permet de dire : On a d'abord démontré la non-infériorité, puis on vérifie qu'il y a un intérêt à avoir un profil de tolérance différent sur le plan descriptif.

M. le Pr LEGA.- Vous êtes d'accord avec moi que si on envisage la non-infériorité, c'est que l'on préjuge d'un bénéfice. Ce n'est pas le coût, ce n'est pas l'accessibilité, c'est forcément la *safety*. Si on fait une analyse post-hoc, on fait flatter le risque alpha de manière exceptionnelle parce que vous avez 50 événements pour les adverse events, y compris la circulation atriale, y compris le reste. Vous trouverez toujours un critère qui ira dans le sens de l'*a priori*.

M. GROUIN.- Cela ne se passe pas comme cela. Avant les autorités réglementaires, l'EMA ou le FDA, s'entendent contrôler le risque alpha sur l'efficacité, autant sur la tolérance, c'est de facto une approche multidimensionnelle, donc on ne maîtrise pas. Souvent, il n'y a pas de petits p revendiqués et de contrôle de l'erreur de type 1. Cela arrive très spécifiquement, par exemple dans le diabète où on fait des études en cardiovasculaire pour montrer que le risque cardiovasculaire est spécifiquement contraint. Ce sont des essais de tolérance dédiés à cela. En général, lorsqu'il y a des essais de non-infériorité, on démontre les essais de non-infériorité sur l'efficacité. On contrôle l'erreur de type 1, puis le profil de tolérance est évalué dans son ensemble. C'est à vous de considérer, sur le plan clinique, si le zanubrutinib apporte quelque chose de nouveau sur le profil de tolérance, d'autant plus que la taille de l'échantillon est particulièrement grande dans ce type de pathologies rares.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT.- On voit bien que le diagnostic et l'incidence de la fibrillation atriale est un point central, au moins dans la présentation d'aujourd'hui. Madame Leblond parlait d'essais comparatifs en ouvert entre deux inhibiteurs de BTK. La Commission avait beaucoup tiqué sur les critères diagnostic de la FA dans ses essais, parce qu'ils n'avaient pris en compte que des FA symptomatiques confirmés par électrocardiogrammes. Il n'y avait pas de suivi systématique de l'électrocardiogramme. C'est vrai que dans votre étude, c'est mieux. Des ECG de surface étaient programmés par le protocole. Cela pouvait aller jusqu'à huit au maximum. Ceci dit, il faut quand même relativiser la portée de cet examen, puisque c'est un examen ponctuel, un enregistrement sur une minute et il ne détectera la FA que si elle est présente à ce moment-là. Cela ne veut pas dire qu'il n'y aura pas eu dans l'intervalle de deux contrôles, séparés de deux mois, des accès de FA, en particulier de FA asymptomatiques et de FA de relative courte durée. C'est mieux que ce qui a été fait jusqu'à présent, mais c'est loin d'être

optimal. Avec cet instrument, il y avait une mesure comparative entre les deux inhibiteurs de BTK qui est plutôt en faveur du vôtre, donc il faut qu'on en prenne acte. Mais je le répète, il faut beaucoup relativiser la portée de cette observation.

M^{me} le D^r LEBLOND.- Je suis entièrement d'accord avec vous. La seule chose, c'est que la fréquence est très importante la première année, donc on avait plus de chances de la trouver avec des ECG répétés la première année. Ensuite, la preuve, c'est qu'on a trouvé 20 % pratiquement de FA à deux ans dans le bras ibrutinib, qui n'est jamais décrit dans des essais *head to head* avec les inhibiteurs de BTK, où les chiffres sont plutôt de 10 %. On a pu trouver des événements qui n'étaient pas trouvés auparavant avec les méthodes de détection dans les autres essais. Ce n'est pas parfait, mais il faudrait faire un holter en continu. C'est compliqué.

M. le P^r DAUBERT.- Pas un holter en continu, mais un holter périodique.

M^{me} le D^r LEBLOND.- Je suis d'accord. En plus, quand l'essai a commencé, il y avait très peu de signaux sur le cœur et l'ibrutinib, puisque cela a été débuté en 2016. C'était juste le moment où il y a eu l'autorisation de mise sur le marché de l'ibrutinib en France et dans beaucoup d'endroits. Ce sont les cliniciens et la vraie vie qui ont trouvé l'incidence importante de fibrillation auriculaire. Il y avait déjà des méthodes de détection beaucoup plus importantes que ce qui avait été proposé auparavant, puisque c'était complètement sous-estimé dans les essais thérapeutiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- J'avais deux petites questions. La première est de revenir sur l'intérêt du médicament en tant que médicament mieux toléré. Je voulais faire deux petites remarques que j'aimerais bien que vous commentiez. Les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaire étaient exclus de l'étude. Cela questionne la transposabilité d'une éventuelle meilleure tolérance des patients qui auraient des facteurs de risques cardiovasculaires.

L'autre point, en effet, on a des résultats de tolérance exploratoires. C'était probablement envisageable que la tolérance soit une hypothèse de l'étude, comme on l'avait vu dans l'étude de l'ibrutinib dans la LLC, où il y avait une hypothèse de tolérance sur la survenue de FA. Ma question était sur l'utilisation éventuelle dans une population qui serait en troisième ligne après intolérance de l'ibrutinib. Je voulais savoir si vous aviez des données concernant cette utilisation éventuelle.

M^{me} le D^r LEBLOND.- Pour répondre à la question d'en faire un critère exploratoire, cela rejoint ce que j'ai dit au début. Si on part d'un autre essai dans la leucémie lymphoïde chronique, cet essai avait débuté plus tardivement. C'était devenu un critère exploratoire de voir s'il y avait une toxicité cardiaque plus importante. Il faut bien penser que c'est une maladie tellement rare que pour arriver à avoir 200 patients, cela a mis beaucoup plus d'années que pour la leucémie lymphoïde chronique qui est beaucoup plus fréquente. Les résultats sur le cœur sont assez impressionnants.

Ensuite, l'exclusion. L'insuffisance cardiaque est exclue dans tous les essais thérapeutiques. Quand il y a une insuffisance cardiaque, les patients sont exclus, quel que soit l'essai. Malgré

cela, il y a eu beaucoup plus d'arythmies complètes chez les patients traités par l'ibrutinib, même si la population de patients était comparable, puisque les (inaudible son 2 – 02'01'40) ont été aussi exclus avant. Pour nous et nos patients, c'est vraiment une perte de chance, je le pense franchement, de ne pas pouvoir utiliser ce traitement.

A la question que vous avez posée sur les intolérances à l'ibrutinib, un essai dans la LLC, mais pas dans le Waldenström, montre que 70 % des patients pour lesquels on avait arrêté l'ibrutinib ont pu continuer grâce au zanubrutinib. Cet effet de tolérance reflète par le nombre d'arrêts de traitement ou de diminution de doses qui est nettement plus moins important dans le bras zanubrutinib comparé à l'ibrutinib. En termes de tolérance, il y a vraiment une meilleure tolérance, en particulier cardiovasculaire, de cet inhibiteur BTK, qui est un inhibiteur de deuxième génération et qui a un spectre de kinase complètement différent de celui de l'ibrutinib, en particulier *off target*. Ce n'est pas du tout le même spectre de kinase.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je voulais souligner qu'on était d'accord avec vous sur l'adéquation de statistiques du changement d'objectif dans cette situation. Ce qui m'interpellait, c'était la planification initiale de l'étude comme un essai de non-infériorité, alors que dans le calcul d'effectifs, alors que vous acceptez une marge de - 4,5 %, comme vous nous l'avez rappelé et justifié, vous espériez une différence de 20 % entre les deux bras, ce que je trouve un petit peu contradictoire d'une certaine façon. Il me semble que quand on planifie un essai de non-infériorité, on stipule moins une différence aussi importante entre les bras en faveur du nouveau traitement, d'autant plus, comme on l'a souligné jusqu'à présent, que si on attend une non-infériorité en termes d'efficacité, on attend un bénéfice en termes de tolérance. On peut le quantifier par un critère de jugement ou au moins se donner les moyens via un protocole standardisé de recherche plus systématisé des événements secondaires. Je n'ai pas bien compris ces tergiversations et cet atermoiement. On commence par la non-infériorité, on bascule vers la supériorité, puis on revient à la non-infériorité. C'est ce que j'ai trouvé problématique, d'autant plus que cela a des répercussions sur l'échantillon analysé. Il est de bon ton d'un point de vue statistique, puisque vous vous êtes mis sur ce plan-là, de présenter des estimations à la fois sur la population en ITT, mais surtout en per-protocole, puisque l'ITT favorise plutôt une conclusion de non-infériorité. Il ne m'a pas semblé trouver ces deux populations d'analyse dans votre document.

M. GROUIN.- Je vous confirme que les résultats sont aussi statistiquement significatifs dans la progression per-protocole. Même s'ils n'ont pas été présentés, il y a une robustesse.

M^{me} SOUDRAY.- Les résultats en per-protocole sont présentés dans notre dossier. Je me suis permise de les reprendre dans le slide d'accueil.

M. GROUIN.- Vous avez tout à fait raison. Dans le contexte, il faut savoir qu'il y a eu un changement du sponsor. Le problème, c'est qu'ils pensaient avoir fondamentalement une supériorité. D'ailleurs, vous avez raison, ils avaient une différence de près de 20 % attendue. Vous savez très bien que même s'il y a une différence attendue de 20 %, quand on a une puissance de 80 %, même avec 14 %, on est statistiquement significatif. On peut avoir un effet plus bas qui reste statistiquement significatif. Dans le contexte, ce qui s'est passé, c'est qu'ils ont voulu démontrer la supériorité, d'abord, puis ils ont switché sur la non-infériorité, puis la

FDA leur a dit : « Non, il faut revenir sur la supériorité ». Avec une borne de 4,5 %, c'était excessivement difficile d'avoir une taille d'échantillon qui pouvait permettre de démontrer la non-infériorité sans supposer une différence réelle de supériorité. Avec 4,5 %, si vous supposez qu'il n'y a pas de différence, il faudrait un nombre de sujets énorme. Pour arriver à démontrer la non-infériorité avec une borne de 4,5, ils étaient obligés de supposer une supériorité. Sinon, ils ne pouvaient pas le démontrer. C'était impossible de démontrer, au regard de la taille de l'échantillon qu'ils pouvaient inclure. C'est la raison pour laquelle il y a eu ce revirement. Sans supériorité réelle, ils n'auraient pas pu démontrer la non-infériorité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je suis désolé, on est obligé d'arrêter. Le temps est déjà épuisé. Albert, je suis navré de ne pas te permettre la remarque. Je vais te donner la possibilité d'en discuter après. On vous remercie de votre présentation. Nous allons délibérer. Merci à vous.

Albert, tu voulais dire un mot, je t'en prie.

M. le Dr TRINH-DUC.- C'était juste une remarque. Le Professeur Dubond met en avant la notion de médicament très attendu. Je crois que l'ATU a duré six mois, jusqu'en février. 33 patients ont été inclus dans l'ATU, ils en attendent 400 par an. Cela veut dire que finalement, un médicament qui montre un côté sécuritaire, notamment en termes de fibrillation atriale, je ne sais pas ce qu'en pense Étienne, mais ce n'est pas le médicament miracle que les hématologues attendaient.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Il y a un comparateur. Le principal intérêt serait d'avoir un médicament mieux toléré. Le problème, c'est que nous n'avons pas de données robustes sur ce point.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Finalement, il y avait trois sujets. Il y avait l'ensemble de la méthodologie et de la discussion statistique. Le deuxième élément, c'était le critère utilisé, *surrogate* ou pas. Le troisième point, c'était la tolérance. Est-ce que la présentation sur ces trois points vous a convaincus ?

Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ils pensaient que cela marchait. Ce dont ils n'ont pas tellement discuté, je trouve que c'est dommage, c'est qu'ils espéraient un bénéfice de 20 % sur les réponses. Et quand vous regardez, ce n'est que 10 %, donc c'est moins efficace que ce qu'ils pensaient. Je ne peux pas m'empêcher de penser que c'est pour cela qu'ils ont basculé sur une non-infériorité. Ils portaient pour ne pas y arriver en supériorité. Sinon, ils seraient restés en supériorité. C'est cela qui met mal à l'aise. Par un tour de passe-passe soi-disant statistique, je change d'objectif. De toute façon, ils étaient dans une situation où ils ont un peu triché. D'une certaine façon, montrer une non-infériorité, alors que tu penses qu'il y a 20 % de différences, c'est pour cela que tu as 80 % de sujets par bras.

C'est cela qui me met mal à l'aise. Je ne peux pas m'empêcher de me dire que s'ils étaient restés sur l'hypothèse de supériorité qui semble sous-jacente à leur questionnement, à leur

développement et leurs hypothèses de taux de réponse, l'essai était négatif. C'est cela que je garde en tête. Le fait que la démonstration sur la tolérance, si c'est non-inférieur, on voit bien que c'est un peu plus efficace. Non-inférieur, certes. Si vous êtes satisfaits de la démonstration clinique de l'amélioration des effets secondaires, je suis prête à vous suivre, je ne suis pas trop rigide, mais cela m'a mis mal à l'aise quand même. Tous les essais comparatifs qui sont à la limite que nous voyons ne basculent pas en non-infériorité.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Je me souviens, la première fois, on en a parlé. Au niveau méthodologique, c'est assez incompréhensible, mais ce n'est pas moi qui vais le mieux en parler. Au niveau de l'efficacité, je veux bien croire que sur le plan cardiaque, c'est moins toxique. Les toxicités que j'ai vues avec l'ibrutinib parlaient. C'était très rapide au début du traitement par l'ibrutinib, mais ce ne sont pas des découvertes sur le sujet. Les patients étaient très mal sur le plan rythmologique. Je crois que le zanubrutinib est moins toxique que l'ibrutinib.

Ensuite, quand elle a dit que c'était le médicament qu'il fallait pour les patients en rechute après avoir eu l'ibrutinib dans les maladies de Waldenström, j'étais moins à l'aise parce qu'on a quand même des chimiothérapies et des immunothérapies assez classiques, genre MabThera, Chloraminophene, que l'on peut donner à des patients âgés qui ont une maladie de Waldenström sans trop de toxicité. D'ailleurs, c'est ce que j'avais dit la première fois. Les arguments sont faibles pour démontrer qu'il faut donner ce traitement, surtout avec l'ATU, ce qu'a dit Albert, c'est-à-dire très peu demandés en six mois. Cela montre que les gens n'attendent pas beaucoup ce médicament. On peut répondre aussi que le Waldenström est une maladie assez rare.

Je suis partagée. Je donnerai bien un petit SMR pour que le médicament soit accessible. Je ne dirais pas que je suis hyper convaincue que c'est le médicament qu'il faut absolument donner maintenant, mais j'aurais plutôt tendance à dire oui.

Par contre, Etienne, dans les LLC, est-ce que zanubrutinib a montré une supériorité par rapport à l'ibrutinib ?

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- À ma connaissance, il n'y a pas d'AMM dans la LLC.

M^{me} le P^r CASTAIGNE.- Cela aurait pu être un argument parce que ce sont des maladies rares.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean Christophe Lega, dernière remarque et on vote.

M. le Pr LEGA.- Merci Michel. C'est la première fois que je vois une non-infériorité, donc on est prêt à abandonner une partie de l'efficacité du médicament non justifiée. Habituellement, c'est plus accessible, moins cher, il n'y a plus de prise de sang, c'est moins toxique. Il n'y a pas de justification. C'est très étonnant.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Nous allons voter pour maintien ou pas maintien. Nous étions plutôt pour maintenir un SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 9 voix pour le maintien des conclusions précédentes et 8 voix pour le non-maintien. C'est le maintien.

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