



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 juin 2024

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. **BRUKINSA - Examen — Extension d'indication**

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons avoir BRUKINSA, mais je ne vois pas Marguerite VIGNON. BRUKINSA va nous être présenté par notre chef de projet avec la contribution de l'association ELLyE, Ensemble Leucémie Lymphome Espoir, avec Marguerite Vignon comme experte et Sylvie Castaigne comme rapporteur interne.

Je suis embêté, Marguerite Vignon n'est pas connectée. Nous allons commencer sans Marguerite Vignon, cela m'embête, mais nous lui expliquerons si elle se connecte. Sinon, nous allons prendre trop de retard.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité BRUKINSA, le zanubrutinib, sur les deux listes, ville et collectivités, dans son extension d'indication du 15 novembre 2023, à savoir BRUKINSA en association avec l'obinutuzumab dans le traitement des patients atteints de lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

Pour cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV de niveau IV par rapport à l'obinutuzumab. Le laboratoire ne revendique pas d'ISP pour ce dossier.

Le dossier repose essentiellement sur les résultats d'une étude randomisée de phase 2 comparative versus l'obinutuzumab en monothérapie, en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du zanubrutinib associé à l'obinutuzumab chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire.

Il est à noter que le comparateur de l'étude en monothérapie n'a pas d'AMM dans cette indication-là. Le critère de jugement principal était le pourcentage de réponse globale déterminé par un comité de lecture indépendant qui était défini par le pourcentage des patients ayant reçu le meilleur taux de réponse, donc soit une réponse complète, soit une réponse partielle. En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et aucune conclusion ne pouvait en être tirée.

La stratégie thérapeutique, la méthodologie de l'étude ROSEWOOD et les résultats qui y sont associés seront présentés par nos rapporteurs. Nous pouvons commencer par le Professeur Sylvie Castaigne dans un premier temps, puis passer à Marguerite Vignon ensuite. Il y a une contribution d'association de patients, ELLyE, Ensemble Leucémie Lymphome Espoir.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons d'ailleurs commencer par l'association.

Mme BARKA, membre de la CT.- Bonjour à tous, il s'agit de la contribution de l'association ELLyE Ensemble Leucémie Lymphome Espoir, que nous avons déjà présentée à plusieurs reprises, qui est une association agréée au niveau national et qui recense 1 300 adhérents. Cette contribution repose sur une enquête de la Lymphoma Coalition de 2022, qui permet de recueillir le témoignage de l'impact du lymphome folliculaire, ainsi que les témoignages du BRUKINSA venant d'enquêtes antérieures sur d'autres indications. Ils indiquent que le lymphome folliculaire représente 25 % des lymphomes non endocriniens.

Ce lymphome indolent à évolution lente est encore incurable. Concernant le fardeau de la maladie, ils indiquent que le caractère invalidant de la maladie augmente avec les lignes de traitement successives qui exposent les patients à de nombreux effets indésirables et nuisent à leur qualité de vie. La fatigue est un symptôme dont se plaignent 62 % des patients interrogés. Les rechutes successives influent sur le bien-être psychologique. 43 % des patients ont peur de l'évolution du lymphome et de la récurrence. 25 % des patients sont également en dépression et souffrent de symptômes d'anxiété.

La vie quotidienne est aussi impactée avec des problèmes de sommeil pour 31 % des patients interrogés et des difficultés de concentration pour 29 % d'entre eux. 30 % des patients déclarent que le lymphome folliculaire agit directement sur leur activité sociale et enfin, 32 des répondants à l'enquête indiquent que la maladie et les traitements ont un impact sur leur capacité à travailler avec des conséquences financières.

Dans la plus grande partie des cas, les rémissions atteignent les 10 ou 20 ans et lorsque la rechute est précoce et arrive dans les 24 mois, les résistances rendent les nouveaux traitements compliqués. Les rechutes fréquentes augmentent également la résistance aux lignes de traitement.

Concernant les traitements actuellement proposés en troisième ligne, ils citent les chimiothérapies associées ou non à des immunothérapies et les thérapies ciblées. L'obinutuzumab est un des traitements utilisés en troisième ligne.

Concernant le médicament évalué, ils n'ont pas eu accès à des témoignages de patients atteints de lymphome folliculaire qui ont eu accès au BRUKINSA. Toutefois, ils ont fait plusieurs enquêtes antérieures sur le BRUKINSA sur des patients atteints de LLC et de la maladie de Waldenström, qui ont fait remonter une grande attente en ce qui concerne l'arrivée de ce traitement, due notamment aux faibles effets indésirables.

Les effets indésirables sont une part importante puisque le traitement n'est pas à durée fixe, mais jusqu'à progression ou intolérance. L'administration par voie orale est également un point très important. Le traitement pouvant être long, la prise orale apporte un confort de vie.

Enfin, ils concluent en indiquant que l'association obinutuzumab avec BRUKINSA correspond aux attentes des patients et apporte une nouvelle ligne thérapeutique pour un lymphome encore incurable. Le patient peut donc cumuler plusieurs lignes de traitement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Fatiha.

(Mme le Dr Marguerite Vignon rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Marguerite, bonjour. Merci de nous avoir rejoints. C'est à vous, puis Sylvie Castaigne nous fera un rapport interne.

Mme le Dr VIGNON.- Bonjour, merci beaucoup de m'avoir proposé cette évaluation du BRUKINSA chez les patients en troisième ligne ou plus pour un lymphome folliculaire. Je fais un bref rappel de la maladie. Le lymphome folliculaire est le lymphome le plus indolent et le plus fréquent en Europe avec 80 % des patients qui sont plutôt d'origine caucasienne.

C'est une maladie qui ne nécessite pas toujours un traitement. Les critères de traitement reposent sur la masse tumorale et l'apparition de cytopénie. Actuellement, les progrès majeurs qui ont été faits sont surtout des progrès en première ligne, où on a vraiment ajouté les anti-CD20 qui ont permis d'améliorer la réponse en première ligne et la durée de réponse puisque maintenant, on propose du GA101 plutôt que du rituximab et un traitement d'entretien pendant environ 2 ans qui est basé sur les anti-CD20.

Actuellement, en deuxième ligne, on a tendance à proposer l'association d'un IMiD à un anti-CD20. Ce sont les recommandations de l'ESMO. En troisième ligne, il n'y a pas de consensus. Il y a des médicaments pour lesquels on attend beaucoup de choses, mais qui sont des développements concomitants et qui ne sont pas considérés comme des comparateurs éventuels pour cette étude, qui sont les CAR-T cells avec le KYMRIAH qui est disponible en troisième ligne et le YESCARTA en quatrième ligne, et les bispécifiques avec des taux de réponse globaux qui sont assez impressionnants, autour de 90 %, et qui vont probablement être rapidement évalués.

On peut considérer qu'il y a un besoin médical non couvert dans deux populations. Il y a les patients qu'on appelle POD24 qui sont les patients qui rechutent dans les 12 ans qui suivent le diagnostic et qui sont clairement des patients de pronostic plus défavorable, avec une survie plutôt de l'ordre de 5 ans versus une survie plus prolongée chez les patients qui ne sont pas POD24.

Le deuxième besoin médical non couvert, ce sont les patients qui sont au-delà de la troisième ligne, qui représentent à peu près 10 % des patients. Tous les patients ne vont pas rechuter parce que c'est une maladie qui touche quand même des sujets un peu âgés, avec des PFS de première ligne qui sont quand même très bonnes, mais effectivement, dans cette population, on n'a pas de consensus sur le traitement à proposer. On considère qu'environ 10 % des patients auront une troisième ligne.

Concernant la durée de survie avec les traitements actuels, quand on regarde les études rétrospectives de vie réelle, c'est 16 mois de PFS en troisième ligne et 36 mois de survie globale donc je pense que ce sont des choses qu'il faut garder en tête quand on regarde les comparateurs de l'étude proposée.

L'étude qui est proposée par le laboratoire est l'étude ROSEWOOD qui est un essai de phase 2 qui compare l'obinutuzumab versus obinutuzumab + zanubrutinib chez des patients en troisième ligne ou plus atteints de lymphome folliculaire. Le critère de jugement principal est la réponse globale. Cette étude a inclus 217 patients qui ont été randomisés en 2 pour 1. C'est une étude multicentrique.

Concernant les critiques que j'aurais à faire sur la méthodologie de l'étude, la première est le bras comparateur qui n'est quand même pas très satisfaisant. Le GA101 en monothérapie est extrêmement rarement utilisé en pratique courante chez nos patients, surtout en troisième ligne.

On peut discuter un anti-CD20 en monothérapie en première ligne sur les faibles masses, mais ce n'est pas un traitement recommandé en troisième ligne. Le critère de jugement principal est peu satisfaisant, puisque la réponse globale chez une maladie qui est indolente, ce n'est

pas tellement ce qui nous intéresse. On aimerait avoir des critères de réponse complète ou de PFS. Le suivi médian de l'étude est court. Il est de l'ordre de 12 mois. Quand on sait que la PFS est de 16 mois avec les traitements actuels, c'est assez court pour se faire une idée sur l'efficacité du médicament.

La dernière chose sur laquelle je voudrais insister, c'est que je trouve que la population de l'étude est très hétérogène. On a des patients qui sont en troisième, quatrième ou cinquième ligne. On a peu de patients très graves puisqu'on a que 27 % de POD24. Ce sont des patients qui sont vraiment peu graves à cause du bras comparateur. On ne leur a pas proposé un traitement très lourd. Il y a une chance sur trois qu'ils aient de l'anti-CD20 en monothérapie.

En termes de traitements antérieurs, ce ne sont pas tellement nos pratiques, surtout pas en France, puisque seuls 9 % ont reçu IMiD alors que c'est quand même le traitement qu'on propose en général en deuxième ligne et il y a 14 lignes de traitement antérieures qui sont référencées, donc il est très difficile de se faire une idée de la gravité des patients et de l'histoire naturelle de la maladie avec quelques patients qui ont reçu un bispécifique, un patient qui a reçu des CAR-T, un patient allogreffé, donc des choses très hétérogènes sur l'histoire antérieure de la maladie.

En ce qui concerne les résultats, nous avons les résultats d'une étude qui est considérée comme positive avec 37 % de réponses dans le bras GA101-zanubrutinib versus 20 % dans le bras GA101 seul. En ce qui concerne la tolérance, ce sont les effets secondaires qui sont connus du zanubrutinib avec quand même plus d'effets indésirables de grade 3 ou 4 dans le bras zanubrutinib, en particulier plus d'infections, avec des risques de pneumonie qui sont doublés et des risques de Covid doublés. C'est une étude qui a été faite en 2021 donc à l'époque de l'épidémie de Covid. Il y a un peu plus d'effets d'intérêt, donc des hémorragies et au moins 9 cas de FA. Il n'y a pas eu de décès liés au traitement et cela correspond aux effets secondaires qui sont connus du zanubrutinib, que l'on utilise déjà dans d'autres pathologies.

En conclusion, le problème majeur de cet essai est qu'il y a probablement une efficacité du zanubrutinib dans cette population, mais on a beaucoup de mal à mesurer la quantité d'effet et la place que va prendre le médicament dans notre arsenal thérapeutique. On serait vraiment demandeur d'un essai randomisé sur un bras de référence. De même, on a du mal à évaluer la toxicité. Il faut quand même voir qu'avec le zanubrutinib, il y a une toxicité qui est vraiment cumulative dans le temps, que ce soit sur le risque cardiaque ou le risque infectieux et on peut donc on peut regretter que le suivi de la maladie soit court. On a du mal à évaluer ce que vont vraiment devenir ces patients. C'est donc une place dans l'arsenal thérapeutique difficile à définir, surtout qu'on est en attente d'autres thérapies qui seront probablement très efficaces, qui sont les CAR-T cells et les bispécifiques.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'ai une courte présentation. C'est donc une indication en troisième ligne de lymphome folliculaire avec deux médicaments. BRUKINSA est un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération qui inhibe la Bruton kinase, qui conduit à l'inactivation du BCR quand il est utilisé. Le BCR est le récepteur des lymphocytes B.

On a déjà vu ce médicament dans plusieurs hémopathies B, la leucémie lymphoïde chronique, le Waldenström, le lymphome de la zone marginale très récemment.

L'intérêt du médicament par rapport à l'ibrutinib qui est l'inhibiteur de première génération, c'est qu'il est bien démontré maintenant qu'il y a une moindre toxicité off-target surtout au niveau cardiaque, donc moins de troubles du rythme auriculaire ou même ventriculaire. On en avait parlé quand on avait vu les autres maladies.

L'obinutuzumab est un anticorps anti-CD20 de deuxième génération qui a tendance à remplacer de plus en plus le rituximab dans certaines indications. Il est autorisé, en ce qui concerne le lymphome folliculaire, en association avec les chimiothérapies de première ligne que sont le CHOP ou le CVP - dans le CVP, on enlève simplement l'ADRIAMYCIN - ou bien il est autorisé en association avec la bendamustine en première ou en deuxième ligne des lymphomes folliculaires.

Comme l'a dit Marguerite, le lymphome folliculaire est un lymphome à petites cellules qui est fréquent. C'est un lymphome très indolent. La médiane d'âge au diagnostic est de 65 ans et comme vous le voyez, il y a donc des survies très longues, 10% à 10 ans, et même en troisième ligne, on a encore une survie qui est de 8,8 ans. Cela veut dire que tous les patients ne vont pas mourir du lymphome. Un certain nombre de patients vont mourir d'autre chose.

Il faut essayer de préserver l'absence de toxicité cumulative de tous les médicaments que l'on donne dans cette maladie puisque les patients vont vivre longtemps, de façon à éviter qu'ils puissent mourir d'une leucémie secondaire ou d'une myélodysplasie secondaire, qui sont un risque fréquent dans cette maladie.

Pour revenir au lymphome folliculaire, c'est une maladie incurable. On va surveiller simplement les formes peu tumorales ou non symptomatiques. C'est très important pour préserver l'avenir et finalement le traitement est indiqué essentiellement sur les signes cliniques de forte masse tumorale, à retentissement général, ou bien biologique. Cela avait été mis en évidence par le groupe français d'étude des lymphomes folliculaires et cela reste toujours indiqué.

Ensuite, en première ligne, on a une efficacité soit du CHOP soit du CVP avec les anticorps anti-CD20 et le rituximab est le seul médicament qui a montré une efficacité en termes de survie dans cette maladie, et c'est vrai que l'ajout du rituximab a considérablement amélioré à l'époque l'efficacité de la chimiothérapie.

Malheureusement, c'est une maladie où les rechutes sont la règle. Les rechutes vont être successives, avec une diminution des intervalles entre les rechutes, une diminution des réponses aux traitements que l'on va utiliser et finalement une diminution de la survie globale. J'insiste, il y a un risque de toxicité cumulative des médicaments parce que le risque de myélodysplasie et de leucémie secondaire est bien démontré par de grandes analyses sur de grandes cohortes dans la littérature.

Je ne parle pas de l'étude, mais pour parler des comparateurs, puisque cela va être le problème principal, les recommandations du NCCN en 2023, et celles moins récentes de l'ESMO, placent en première et deuxième ligne les chimiothérapies de référence en

association avec un anticorps anti-CD20, mais en troisième ligne, il n'y a pas de traitement de référence. En ce qui concerne l'utilisation d'un anti-CD20 en monothérapie, que ce soit le rituximab ou l'obinutuzumab, les recommandations indiquent ce traitement par monothérapie essentiellement chez des patients qui ont une maladie peu évolutive et/ou qui sont fragiles et qui ne peuvent pas recevoir une polychimiothérapie. En troisième ligne, le NCCN place l'obinutuzumab. L'ESMO non, mais il place le rituximab, donc c'est à peu près équivalent. C'est surtout chez les malades fragiles.

Le choix du bras contrôle dans l'étude ROSEWOOD, c'est vraiment le problème. On peut se poser la question de savoir si le bras contrôle en monothérapie est approprié. D'ailleurs, il n'y a pas d'AMM reconnue pour l'obinutuzumab en monothérapie dans le lymphome folliculaire. On voit aussi que 45 % des patients n'ont pas reçu antérieurement de traitement par la bendamustine, qui est un des médicaments autorisés dans le lymphome folliculaire. Il n'y a que 11 % des patients qui avaient reçu un IMiD antérieurement.

En fait, on ne sait pas si les patients n'ont pas reçu en particulier de bendamustine parce qu'ils étaient fragiles ou bien parce qu'ils avaient reçu un autre traitement intensif puisque, comme l'a dit Marguerite, on note que ces patients ont reçu un très grand nombre d'autres traitements qui n'ont pas tous une AMM, mais qui ont été très souvent utilisés antérieurement dans le traitement du lymphome folliculaire. Parmi ces traitements, on note quand même que 21 % des patients avaient reçu une greffe, essentiellement des autogreffes, 19 % un inhibiteur de PI3kinase.

Au passage, vous vous souvenez que ces inhibiteurs de PI3kinase sont de moins en moins utilisés et même retirés du marché aux États-Unis en raison de leur toxicité. 11 % ont reçu de la fludarabine, qui est aussi un traitement relativement intensif, 20 % de la radiothérapie, 7 % de la radioimmunothérapie et 10 % un IMiD avec un anti-CD20. On ne peut donc pas dire que ces patients n'ont pas été traités. C'est vrai qu'ils sont hétérogènes, mais enfin, c'est souvent ce que l'on observe dans l'évolution des lymphomes folliculaires, une population de plus en plus hétérogène, soit par leur présentation clinique soit par tout ce qu'ils ont reçu antérieurement.

Pour revenir au problème très important de cette association, pour placer obinutuzumab + BRUKINSA, depuis que cette étude a été faite, on a vu par exemple un nouvel inhibiteur de PI3Kinase au niveau de la CT qui s'appelle COPIKTRA (duvélisib) et on lui a accordé un SMR insuffisant. Nous avons vu également un anticorps bispécifique en novembre 2023, donc récemment, qui était LUNSUMIO, et nous lui avons octroyé un SMR insuffisant. Finalement, ce qu'il y a de vraiment nouveau depuis l'étude, c'est surtout la disponibilité des CAR-T et en particulier KYMRIA, qui a un dossier un peu plus complet que YESCARTA, mais les deux CAR-T sont disponibles en accès précoce.

Concernant les CAR-T, on avait des taux de réponse très élevés, plus élevés bien sûr que l'association BRUKINSA et obinutuzumab puisqu'on avait des taux de réponse qui étaient de 94 % et 86 %. Cela en fait évidemment des traitements attractifs, avec 78 % et 66 % de rémission complète, mais ce sont des études qui pour le moment n'ont pas encore beaucoup de suivi et qui étaient non randomisées. Néanmoins, ces médicaments sont disponibles.

En conclusion, je pense qu'on est en troisième ligne du lymphome folliculaire et que c'est un contexte où on n'a pas de traitement de référence et où l'on a besoin de nouveaux traitements pour ces patients qui sont en énième rechute. C'est vrai que cela va concerner peut-être plus les patients qui, comme dans l'étude, ont enchaîné plusieurs traitements et qui sont très avancés dans leur maladie, que les patients qui sont en rechute précoce.

On a une association qui a montré un taux de réponse de 68 %, dont 40 % de réponse complète chez des patients qui ont donc été multitraités. L'intérêt de cette association pour moi, c'est que ce sont deux médicaments qui ne sont pas de la chimiothérapie, en particulier, qui ne comportent pas d'alkylant dans une maladie chronique où il est important de limiter la toxicité cumulative des chimiothérapies comme on l'a vu.

J'aurais tendance à penser qu'on peut donner un SMR suffisant à cette association, mais étant donné les faiblesses du dossier, il y a deux choses qu'on pourrait discuter. Éventuellement, il y a le fait de restreindre l'indication aux patients qui ne peuvent pas recevoir un CAR-T pour différentes raisons, ou un traitement par l'association bendamustine + anti-CD20, puisqu'on a vu qu'il y avait quand même 50 % des patients qui n'avaient pas reçu de bendamustine + anti-CD20. Pour tenir compte aussi des faiblesses du dossier et du comparateur, je proposerais un SMR faible ou modéré, et évidemment une ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous remercie toutes les deux pour vos contributions très intéressantes. Nous avons une question de Serge.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Que faudrait-il pour que ce dossier ait un SMR important et une ASMR ? Quand j'entends les conclusions selon lesquelles il y a un taux de réponse majoré, en particulier le taux de réponse complète, j'ai l'impression que ce n'est pas négligeable. Est-ce que le suivi n'est pas suffisant ? Je n'ai pas bien compris, parce qu'on dit que le bras contrôle est non usuel, mais d'un autre côté, il n'y a pas beaucoup d'options. J'ai du mal à faire la synthèse.

Mme le Dr VIGNON.- Je pense que ce qui manque, c'est un bras contrôle plus robuste. C'est un essai de phase 2. Le critère de jugement qu'est la réponse globale, ce n'est pas un critère qui est très satisfaisant. Il nous faudrait de la PFS idéalement ou au moins de la réponse complète et il faut un comparateur avec quelque chose en association avec un anti-CD20, parce que ce n'est pas un traitement que l'on utilise en pratique courante surtout chez un patient très fragile ou de très faible masse tumorale.

M. le Pr COCHAT, Président.- Et avec peut-être une durée de suivi plus importante aussi.

Mme le Dr VIGNON.- Voilà, et un peu de recul. Après, encore une fois, je suis assez d'accord avec vous, je pense que le traitement fonctionne. Je pense qu'il y a vraiment un signal d'effet du médicament dans cette maladie. Je ne dis pas que le zanubrutinib n'est pas efficace dans le lymphome folliculaire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci à toutes les deux pour vos rapports. Il y avait un petit élément en plus des critiques que vous avez exposées assez justement sur le fait que la

population d'inclusion était hétérogène et critiquable, le fait que la méthodologie était ouverte, que le comparateur était sous-optimal, que le critère de jugement n'était pas vraiment valide, que la durée de suivi était trop courte, qu'il y avait un excès de toxicité.

Le truc qui n'a pas été discuté — et je ne me rappelle plus très bien si c'était le cas dans les autres essais que nous avons vus dans les lymphomes folliculaires avancés -, c'est qu'il y a une super grande discordance entre l'évaluation des outcomes par les investigateurs et par le comité indépendant en matière de réponse. Il y a un taux de concordance entre le CRI et les investigateurs, notamment dans le bras obinutuzumab, de 61 %. Ce n'est pas si évident que la différence d'effet, qui n'est pas très importante, soit vraiment valide.

C'est exploratoire, mais même en PFS, il y a une évaluation qui est quasiment du simple au double entre les investigateurs et le comité indépendant. Je n'ai pas le souvenir que c'était le cas dans les études précédentes. Je ne l'ai pas revu, mais je suis un peu étonné de ces différences. Je trouve que ce n'est vraiment pas très robuste, quand même, au regard à l'excès de toxicité. En plus, on sait qu'avec les BTK inhibiteurs la toxicité est très liée au temps d'exposition et que là, on a un recul assez faible et on a déjà deux fois plus de grades 3 infectieux. Je suis un peu réticent quand même.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Pour la première chose, c'est-à-dire la concordance entre l'investigateur et la revue par un comité indépendant, c'est beaucoup discuté dans l'EPAR. J'ai donc lu cette longue discussion et à la fin ils disent que cela a été repris et que finalement la concordance était meilleure que ce qui avait été dit au départ. C'est vrai que c'est un peu confus, mais ils finissent par dire dans l'EPAR que la concordance est meilleure que les chiffres initiaux.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Cela ne te gêne pas ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Tout est gênant dans cette étude qui n'est pas formidable, on est d'accord. En plus, elle a été faite en période Covid, en plein dans le mile du Covid. On peut même ajouter qu'il y avait 20 % des malades de Chine, ce qui explique peut-être qu'on voit pas mal de censures très rapides. Je pense que ce sont carrément des patients perdus de vue ou pour lesquels on n'aura jamais de suivi parce que c'est effectivement ce qui est souligné aussi dans l'EPAR, c'est-à-dire qu'on a un faible suivi, mais qu'on n'aura pas mieux, parce que beaucoup des patients sont déjà censurés.

Il y a beaucoup de choses qui sont gênantes. Pour revenir sur le SMR, je crois qu'un SMR important n'est pas possible si on donne un SMR, et c'est pour cela que j'ai donné faible ou modéré. C'est à cause de toutes les difficultés qu'il y a dans cette étude en ouvert, etc., et le bras comparateur qui n'est pas le bras usuel chez nous. À mon avis, cela a moins choqué, comme souvent, de l'autre côté de l'Atlantique ou encore dans d'autres pays.

C'est vrai que les inhibiteurs de Bruton Kinas marchent dans toutes les hémopathies B indolentes que nous avons vues. On a envie que cela puisse être utile dans les lymphomes folliculaires, en sachant que cela ne va peut-être concerner qu'une petite partie des patients. Je ne crois pas qu'on va être très enclin - mais peut-être, je n'en sais rien - à donner ce médicament d'emblée chez les patients qui rechutent de façon précoce dans un lymphome folliculaire, par exemple. Il reste qu'il y a quand même un certain nombre de patients avec des

lymphomes folliculaires qui sont âgés, qui sont fragiles, qui ne peuvent pas trop recevoir les chimiothérapies toxiques.

Quant aux infections, chaque fois qu'on traite – et ne parlons pas de bendamustine parce que c'est assez toxique - beaucoup d'aplasies médullaires ou de neutropénies profondes, même l'association REVLIMID + anti-CD20, ce n'est pas dénué de toute toxicité. On a toujours un peu de toxicité dès qu'on traite un peu plus lourdement ces patients.

Je plaçais pour quelque chose de faible ou modéré, si on est optimiste pour le SMR, et un ASMR V, à cause des limites du dossier. C'est sûr.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le problème est vraiment méthodologique sur ce dossier. Charlotte ?

Mme MASIA, pour la HAS.- Je voulais juste repréciser quelques éléments de la doctrine qui semblaient correspondre à la situation de ce médicament. Dans la doctrine on peut lire que lorsque l'efficacité est jugée sans pertinence clinique ou mal établie par rapport au comparateur, et ce même si la maladie est grave et que le besoin médical est important, notamment si la démonstration d'efficacité est faite sur un critère de jugement qui est jugé non pertinent pour quantifier l'efficacité pour les patients, ou encore lorsque la place dans la stratégie thérapeutique est mal établie par la CT, ce sont autant de situations qui peuvent conduire à un SMR insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci pour ce rappel.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur le conditionnement de BRUKINSA. Les gélules sont-elles bien conditionnées en flacon vrac, ou pas ?

Mme le Dr VIGNON.- Il me semble que oui. C'est du deux fois par jour.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Je ne comprends pas que pour ce type de médicament, il n'y ait pas d'obligation d'une présentation en plaquettes sécurisées. Je suis toujours étonnée que le flacon vrac existe toujours pour ce type de médicament.

Mme le Dr VIGNON.- Je suis assez d'accord. On ne compte pas tellement les médicaments. Les patients partent avec parfois trois mois de traitement et on l'arrête au milieu, il en reste deux mois chez eux et cela représente des milliers d'euros.

Mme le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Voilà. C'était ma réflexion.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Cela fait partie des choses que l'on peut préconiser dans les avis.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. A priori, il n'y a pas d'autres questions ou commentaires. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

(Mme le Dr Marguerite Vignon quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose de voter. Le Bureau était plutôt en faveur d'un SMR insuffisant, mais les arguments avancés par Sylvie Castaigne sont entendables. Je vous laisser voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 21 voix pour une absence d'ISP. Nous avons 15 voix pour un SMR insuffisant et 6 voix pour un SMR faible. C'est donc un SMR insuffisant pour ce dossier.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien.

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