



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 juillet 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.

**Audition — Extension d'indication — BRUKINSA 80 milligrammes (LF)
(zanubrutinib) (CT-20785)**

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va faire rentrer le laboratoire BeiGene.

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

(Docteur Laura DIMA, Docteur Clémentine SARKOZY et Murielle FOIST rejoignent la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour. Excusez-nous de ce retard que nous avons accumulé dans le début de l'après-midi. Nous allons effectuer l'audition que vous avez demandée pour BRUKINSA. C'est notre rapporteur de projet qui va présenter le dossier. Vous aurez un quart d'heure précis pour nous présenter votre argumentation. Puis, nous aurons dix minutes au maximum de discussion avec vous.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous recevez le laboratoire BeiGene dans le cadre de l'audition relative à la demande d'inscription de la spécialité BRUKINSA, le zanubrutinib en gélule de 80 milligrammes sur les listes ville et hôpital dans son extension d'indication, à savoir en association avec l'obinutuzumab pour le traitement de patients adultes atteints de lymphome folliculaire, réfractaires ou en rechute, qui ont reçu au moins deux traitements systémiques antérieurs.

Lors de son examen le 12 juin, la commission a considéré que le service médical rendu par BRUKINSA en association était insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de son extension d'AMM.

Pour rappel, cet avis défavorable reposait en partie sur un rapport efficacité effets indésirables jugée mal établie, étant donné une qualité de démonstration dégradée, notamment liée aux bras de contrôle jugés suboptimal ne pouvant pas faire écarter une perte de chance pour le patient ayant un lymphome folliculaire, réfractaire ou en rechute, en troisième ligne et plus. De plus, le profil de tolérance était marqué par un surcroît d'événements indésirables de grade 3, 62,9 % versus 47,9 % et d'événements indésirables graves 40,6 versus 31,0.

Pour son audition, le laboratoire souhaite revenir sur la valeur du SMR et de l'ASMR. Je lui laisse à présent la parole.

M^{me} FOIST.- Bonjour, merci à tous de nous accueillir pour cette audition qui concerne notre spécialité BRUKINSA dans le lymphome folliculaire. BRUKINSA est un inhibiteur de deuxième génération que vous avez déjà évalué dans trois indications, que sont la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome de la zone marginale et la maladie de Waldenström pour lesquelles vous nous avez donné des avis favorables. Aujourd'hui, nous sommes là dans le cadre de la quatrième indication qui est le lymphome folliculaire.

Pour cette audition, je suis accompagnée du docteur Clémentine Sarkozy, hématologue à l'Institut Curie, de notre directrice affaires médicales Laura Dima et moi-même.

Pour rappel du contexte, dans son avis provisoire du 26 juin 2024 concernant BRUKINSA dans le lymphome folliculaire de troisième ligne et plus, la commission de transparence avait donné un SMR insuffisant basé principalement sur le choix du comparateur de l'étude ROSEWOOD, qui était l'obinutuzumab.

Au cours de cette audition, nous aimerions revenir sur les points suivants : notamment la modification du SMR insuffisant en SMR suffisant, l'ASMR V dans la stratégie thérapeutique et la prise en compte de la population cible. Pour cela, nous allons revenir sur trois points clés. D'abord, le besoin médical dans cette pathologie où nous sommes en troisième ligne de traitement ; sur le choix de l'obinutuzumab comme comparateur de l'étude ROSEWOOD et sur la balance bénéfice-risque de BRUKINSA qui est favorable dans cette indication.

Je laisse la parole au docteur Sarkozy.

M^{me} SARKOZY. - Bonjour, je suis hématologue à l'Institut Curie et je suis impliquée dans le groupe de recherche LYSA, plus particulièrement dans la commission qui travaille sur le lymphome folliculaire.

Pour vous représenter brièvement le lymphome folliculaire, c'est le lymphome indolent le plus fréquent qui se caractérise particulièrement par une hétérogénéité clinique dès la présentation en première ligne avec 30 % des patients qui peuvent être observés et 70 % qui sont traités. Le standard de traitement pour la première ligne reste aujourd'hui l'immunochimio-thérapie, R-CHOP principalement, ou bendamustine lorsque les anthracyclines ne sont pas possibles pour le patient. Ceci est valable que ce soit en Europe ou outre-Atlantique.

En deuxième ligne, depuis 2019, on a l'accès au lénalidomide qui devient également un standard, ce qu'on va favoriser pour ces patients qui ont tendance à avoir des rechutes multiples, un traitement sans chimiothérapie au fur et à mesure des lignes.

Le lymphome folliculaire se caractérise par une évolution relativement indolente, mais un caractère qui est incurable aujourd'hui, et par des rechutes qui tendent à arriver de manière itérative, sans plateau sur les courbes de survie. On voit cela sur les courbes de Kaplan-Meier à droite qui représentent la PFS à la fois en première ligne et qui diminue drastiquement à partir du moment où l'on arrive à la deuxième et troisième ligne, représentées ici en vert.

Le graphique de gauche représente un peu l'hétérogénéité thérapeutique qui augmente avec les lignes de traitement et lorsqu'on arrive en troisième ligne, les patients ont volontiers reçu une à deux lignes de chimiothérapie. Il n'y a actuellement pas réellement de standards avec une prise en charge qui va dépendre de l'état général du patient, des lignes antérieures et de l'agressivité de la maladie à ce moment-là.

Quels sont les référentiels ? 2024, on se rappelle que l'essai a été débuté en 2017, donc conçu encore avant, NCCN à gauche en 2024 et ESMO 2021 sans *update* récent. Pour ce qui est des deuxième lignes, les NCCN recommandent le lénalidomide ou rituximab qu'on va effectivement privilégier, ou de l'immuno-chimiothérapie. Lorsqu'on arrive en troisième ligne, on peut soit réitérer ces traitements, c'est ce qu'on fait en fonction de la durée de réponse

antérieure, soit il y a l'accès aux US, du LUNSUMIO ou tazemetostat, mais nous n'avons pas accès à ces traitements dans le cadre du soin courant en France.

Les CAR-T cells, YESCARTA et KYMRIA ont certes une autorisation de mise sur le marché en France à partir de la troisième ligne, mais ça reste une stratégie de traitement qui est tout de même particulière, même si on ne s'intéresse pas au coût, qui forcément va finir par rentrer un peu en compte dans la discussion, même si ce n'est pas du tout notre travail lorsqu'on est en RCP. Mais lorsqu'il s'agit de sujets âgés, c'est tout de même la mise en place d'une thérapeutique particulièrement complexe. Il y a clairement un besoin médical pour avoir des traitements en troisième ligne qui soit une stratégie acceptable en hôpital de jour, en ambulatoire et avec une toxicité acceptable pour des patients qui seront âgés et multitraités.

L'ESMO, il n'y a pas grand-chose dans les recommandations à partir de la deuxième ligne. On reste sur des immuno-chimio-thérapies, en troisième ligne également, et on reste sur le rituximab éventuellement en monothérapie ou R² avec une AMM obtenue en 2019, et qui n'avait donc pas une AMM au moment de la conception de l'essai.

L'idelalisib est mentionné dans les recommandations de l'ESMO, mais plus dans celles du NCCN. Il n'est plus administré en France du fait de sa toxicité excessive, ce n'est absolument pas un agent dont on se sert. Il y a bien *unmet medical need* dans le lymphome folliculaire en troisième ligne, puisque le R² ou le revlimid, on va le faire en deuxième ligne, puisque les patients ont déjà reçu la chimiothérapie, et qu'on va essayer de l'épargner, étant donné que les rechutes sont itératives, et que ce sont des patients qui sont de plus en plus âgés.

Comment a été conçu l'essai ROSEWOOD ? C'était un essai de phase II, comparatif. Les critères d'inclusion étaient assez classiques, un lymphome folliculaire en rechute, en troisième ligne de traitement, avec une randomisation 1 pour 1, 217 patients inclus, une randomisation 2 pour 1 avec du zanubrutinib plus obinutuzumab sur un an, comme c'est recommandé dans les NCCN, ou l'obinutuzumab qui pouvait être administrée seul pendant un an et un *cross-over*.

C'est une étude de phase II, comparative, avec pour objectif principal le taux de réponse complète, ce qui est également le cas pour les deux agents KYMRIA et YESCARTA qui ont obtenu lors de cette phase II, non comparative, une autorisation de mise sur le marché en 2022 avec des effectifs qui sont moindres, comme on peut le remarquer ici.

On va revenir ici un peu plus sur le design de l'essai et surtout sur le choix du comparateur. Si on se remet un peu en position de RCP lorsqu'on doit décider d'une troisième ligne, le choix du traitement va dépendre du patient, antécédents, comorbidités, âge, et une troisième ligne dans le lymphome folliculaire. Le diagnostic se faisant généralement vers 65-70 ans, on arrive vers des patients qui volontiers ont plus de 75 ans, dépendent évidemment de l'agressivité des symptômes, et des traitements antérieurs. Ce sont des patients qui ont reçu une ou deux lignes de chimiothérapie antérieures, et on va chercher à épargner la chimiothérapie et à utiliser un maximum du *chemo-free*.

Développement concomitant pour le revlimid et le rituximab, qui est certes devenu notre standard en deuxième ligne, mais qui à l'époque n'était pas utilisable comme bras comparateur et qui aujourd'hui, en troisième ligne, souvent a déjà été utilisé.

Comment a été développé lénalidomide et rituximab dans le lymphome du manteau ? Selon l'essai AUGMENT qui a été rapporté en 2019 avec un design qui est parfaitement comparable à ROSEWOOD puisque c'était R² versus rituximab à partir de la deuxième ligne et non la troisième comme dans ROSEWOOD. C'était donc un schéma avec un bras comparateur rituximab-monothérapie qui donne des résultats même moins bons que l'obinutuzumab dans le lymphome folliculaire.

YESCARTA et KYMRIA ont eu un développement concomitant et une place dans la stratégie thérapeutique qui reste encore un peu compliquée dans le lymphome folliculaire. On le voit avec le faible nombre de patients que l'on va adresser aux CAR-T cells pour le lymphome folliculaire. Parce que c'est une pathologie malgré tout qui va avoir tendance à rechuter avec des patients âgés. C'est compliqué de mettre en place les CAR-T, ce n'est tout de même pas dénué de toxicité. Si on a des stratégies pour remplacer ça qui sont plutôt ambulatoires, c'est volontiers ce qu'on va préférer en RCP.

Enfin l'idelalisib, on ne l'utilise pas pour toxicité.

Les résultats de l'essai ROSEWOOD : suivi médian 12,5 mois. C'est là où il y avait l'*end point* principal avec la réponse globale, 68 % versus 45,8 %, plus de réponse complète, 37,2 % versus 19 %, et ça se traduit surtout en une PFAS augmentée, 27 mois versus 11 mois. Quand on se replace sur les données historiques, on avait une médiane de survie sans progression en troisième ligne qui était aux alentours de un an. Ces taux de réponse et de gain en survie sans progression sont confirmés avec le suivi de 20,2 mois.

Petit détail qui ne figure pas sur les données positives, parce qu'on sait bien que ce n'est pas une analyse qui est statistiquement valable, mais elle reste cliniquement valable. Lorsqu'on compare les données de survie sans progression des patients avec leurs lignes de traitement antérieures, en prenant le patient pour son propre comparateur, et je sais très bien qu'il y a énormément de biais dans ces analyses, cependant la survie sans progression est également doublée par rapport à la ligne N-1. Pour nous c'est un indicateur clinique, même s'il n'est pas relevant statistiquement.

On peut discuter un peu de la toxicité, non ajustée à l'exposition, effectivement plus de grade 3 dans le bras zanubrutinib-obinutuzumab. Elle est principalement tournée vers des infections qui étaient essentiellement reliées au Covid avant l'ère du vaccin, ou des toxicités hématologiques sans qu'il y ait pour autant plus de transfusions de plaquettes ou de rouges. Lorsqu'on ajuste à l'exposition ces toxicités, étant donné que les patients dans le bras ZO étaient traités plus longtemps, l'incidence de toxicité infectieuse est comparable entre ZO et obinutuzumab.

Quand on regarde un peu le profil de toxicité de ZO par rapport au profil du zanubrutinib en *poolant* tous les patients qui ont été traités par zanubrutinib dans les autres indications, le lymphome folliculaire, MZL, LLC ou Waldenström, on voit qu'il est relativement comparable et surtout qu'il est gérable en routine clinique. Il y a dans ROSEWOOD relativement peu d'hypertension ou de fibrillation auriculaire, qui sont des toxicités qui peuvent être craintes avec les inhibiteurs BTK, mais on ne retrouve pas le profil qu'on a avec les inhibiteurs BTK de

première génération. Avec celui-ci, on est tout de même plus rassuré au niveau des toxicités cardiovasculaires.

Pour ce qui est des toxicités hématologiques, elles ne se traduisent pas en une augmentation du nombre de transfusions. Elles sont aussi pour nous relativement accessibles.

Pour les toxicités infectieuses, l'exposition ici était relativement longue et l'obinutuzumab est lui-même pourvoyeur d'infections, donc oui, il faut des prophylaxies et oui, il faut être prudent. Mais c'est quelque chose qui, pour nous, conserve un rapport bénéfice-risque favorable pour des patients d'hématologie en troisième ligne d'un lymphome folliculaire.

Au total, le lymphome folliculaire en troisième ligne, c'est une pathologie qui est incurable, dont la prise en charge est hétérogène, sans réel standard actuellement.

En troisième ligne, on a un besoin médical. Il y a certes une autorisation de mise sur le marché pour les CAR-T cells, mais ça reste réservé tout de même à une population de patients assez particulière, preuve en est le faible nombre d'indications CAR-T pour le folliculaire en France. On a besoin de stratégestes sans chimiothérapie pour des patients qui ont déjà reçu une ou deux lignes antérieures et pour lesquels le risque est la myélodysplasie secondaire ou des cytopénies et des complications encore plus importantes. On a besoin d'une prise en charge en ambulatoire pour des patients qui sont de plus en plus âgés. R² est devenu le standard, mais en deuxième ligne, donc on a besoin d'une stratégie après ça.

BRUKINSA, c'est un agent qui est le premier iBTK à avoir une AMM européenne dans le folliculaire. Pour nous, c'est une nouvelle modalité d'action dans le folliculaire sur la base de l'essai ROSEWOOD. C'est une forme orale, donc une administration ambulatoire. Même si l'obinutuzumab, ça reste de l'hôpital de jour, le BRUKINSA, lui, est en *per os*. Le rapport bénéfice-risque est cliniquement favorable devant les données que l'on a là, avec un nombre de patients qui reste important par rapport aux autres études faites dans le même *pool* de population en phase II ou plus. Le profil de tolérance est largement acceptable et gérable pour nous.

Pour nous, BRUKINSA a sa place dans la stratégie. Il y a bien *unmet medical need*, et il couvre un besoin en troisième ligne du folliculaire.

J'en ai fini.

Mme FOIST. - En conclusion, sur la base de l'ensemble des éléments présentés par le docteur Sarkozy, à savoir un besoin médical en troisième ligne et plus, qui est partiellement couvert avec l'absence d'un traitement de référence à ce stade de la maladie ; un contexte de la mise en place de l'étude ROSEWOOD qui fait que l'obinutuzumab est un traitement approprié et ne constituait pas un traitement sous-optimal pour les patients. Zanubrutinib a permis de démontrer un bénéfice supplémentaire par rapport à obinutuzumab. On ne peut considérer qu'il s'agit d'une perte de chance pour le patient avec un rapport bénéfice-risque établi.

Aussi BeiGene souhaite revendiquer un SMR important dans cette pathologie et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Pour la population cible, nous avons estimé à 389 patients par an et vous pourrez vous baser sur le formulaire réponse pour cela.

Je vous remercie de votre attention et nous restons disponibles à toutes vos questions.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup pour la clarté de l'exposé d'une part et pour avoir effectivement présenté dans les temps. Une question de Clémence Basse.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- Merci pour cette présentation. Une question pour l'experte, c'est plus le bras comparateur. On cherche à évaluer le zanubrutinib qui a été associé à l'obinutuzumab. J'ai bien compris qu'en troisième ligne, il n'y avait pas de standard. L'obinutuzumab en fait peut-être partie, mais suite au schéma qu'on a vu, il y avait des multiples possibles. Qu'en penses-tu Clémentine ? Aurait-il fallu laisser le libre choix de l'investigateur ? Le fait de comparer ça à l'obinutuzumab était-il un bon choix de comparateur ? Peut-on vraiment se fier à ça pour parler de l'apport du zanubrutinib par rapport à tous les possibles de troisième ligne ? C'est ça ma question dans la stratégie.

M^{me} SARKOZY.- C'est une maladie qui est vraiment hétérogène et le profil des patients cliniquement va être hétérogène en première, deuxième et troisième lignes, encore plus au fur et à mesure des lignes de traitement. L'obinutuzumab, oui, ça peut complètement être utilisé en troisième ligne. On peut aussi utiliser d'autres schémas de traitement en troisième ligne. Ça nous arrive d'utiliser la chimiothérapie quand les patients en ont reçu moins avant, ou quand il y a un intervalle libre de traitement qui est suffisant.

Après, il faut choisir un comparateur qui, par définition, dans le FL en troisième ligne, ne sera jamais idéal. Parce que s'il est unique, il ne va jamais arriver à toucher tous les patients. Donc effectivement, il y aura toujours un problème quelque part dans ce bras comparateur.

Après, le niveau de preuve pour nous, en tant que cliniciens, et je sais bien que ce n'est pas un essai de phase III randomisé, reste suffisant au vu des courbes de survie sans progression. L'*end point* de réponse n'est pas suffisant, mais avec les courbes de survie sans progression que l'on peut voir et le *follow-up*, cela reste, pour nous, un gain pour le patient et une source de traitement en plus, étant donné que la chimiothérapie finit par ne plus être une option à ce moment-là. Comme bras comparateur simple, il n'y en avait tout de même pas beaucoup.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Bonjour au laboratoire, bonjour à Clémentine. J'avais une question pour le laboratoire. Vous proposez des données qui sont adossées à une phase II. On sait qu'il y a environ 30 à 50 % des phases III qui ne confirment pas les données de phase II. Les phases II sont faites pour émettre des hypothèses quant à la différence d'effets pour des analyses de phase III. Pourquoi demandez-vous, devant toutes ces incertitudes, une évaluation sur un dossier immature, dans un plan de développement complet s'entend ?

M^{me} DIMA.- Merci beaucoup pour cette question. Effectivement, on a un plan de développement. On a une étude de phase III qu'on prévoit. Par contre, c'est une étude de

phase III, mais pas en troisième ligne et plus, mais en deuxième ligne, en récidive. Effectivement, on a ce projet en cours. Aujourd'hui, chez BeiGene, cela concerne 380 malades. C'est vrai que ce n'est pas une cible énorme, mais on a cette croyance chez nous que chaque patient compte. C'est vrai que si les médecins estiment qu'il y a un intérêt d'avoir une option thérapeutique en plus pour traiter leurs patients, c'est une question qu'on a posée, même on a eu un *board*. On a posé la question : « en tant que cliniciens, estimez-vous qu'il y a un intérêt d'avoir ce médicament et qu'on aille solliciter les autorités pour faire cette audition qu'on est en train de faire ? Si pour vous, il y a un intérêt, on ira déposer et on ira en audition. » Effectivement, aujourd'hui, les médecins semblent dire que pour certains patients ils peuvent bénéficier de ce produit. C'est un peu ce pour quoi on est là aujourd'hui. Chez BeiGene, on croit que chaque patient est important.

M^{me} FOIST. - Pour compléter, comme le disait le Docteur Sarkozy, il s'agit de la première phase II comparative par rapport aux précédentes molécules que vous avez évaluées, notamment les CAR-T cells, avec une durée de suivi qui restait comparable aux données des CAR-T cells. Le fait aussi qu'on ait obtenu l'AMM auprès de l'EMA nous permet de confirmer ce bénéfice clinique pour le patient.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT. - Merci.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci. Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Je me posais la question de la pertinence de l'argument de rapporter les effets secondaires à l'exposition. Parce que ce que l'on considère, c'est une option ITT, et le fait de découper en tranches temporelles la fréquence des événements indésirables ne rend pas justice à la charge d'événements indésirables que finalement tel patient dans tel bras ou tel patient dans tel autre bras va avoir.

M^{me} SARKOZY. - Je fais juste un petit commentaire dessus, parce que je ne suis pas du tout statisticienne et je ne suis pas du tout experte là-dedans. Je raisonne tout bêtement, les patients dans le bras obinutuzumab qui après ont progressé et qui ont été traités dans la même fourchette de temps, sauf s'ils sont décédés évidemment, ont forcément eu également d'autres effets secondaires infectieux dans cette même fourchette temporelle. Cliniquement, cela me semble relevant d'avoir cette réflexion, de les rapporter à une échelle de temps, parce que c'est pour nous ce qu'il y a d'important.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Il me semble que quand ils ont une progression, ils sortent du radar après, on ne comptabilise pas les événements indésirables au-delà de la progression. C'est donc un peu inégal comme comptabilisation.

M^{me} SARKOZY. - Bien sûr, mais c'est le bras obinutuzumab qui est favorisé là-dedans, ce serait plus haut dans le bras obinutuzumab. Oui, bien sûr, je suis d'accord avec vous. Quand ils progressent, on ne comptabilise plus leurs effets. Si vous imaginez un patient qui a reçu deux ans de zanubrutinib-obinutuzumab, il va y avoir deux fois plus de risques infectieux que le patient qui a reçu un an d'obinutuzumab, mais qui, derrière l'année traitée par chimio ou autre, chez le patient qui a progressé, il a présenté des effets secondaires qui ne sont pas comptabilisés là. Effectivement, c'est pour ça qu'on a tendance aussi à raisonner comme ça

quand on lit un résultat d'étude et qu'il y a toujours un peu ce biais avec plus d'effets indésirables dans le bras qui a le mieux marché parce que les patients ont été les plus exposés en temps. Il y a toujours ce biais, il y a toujours cette tendance.

M^{me} FOIST.- A noter aussi que les analyses *poolées*, quand on compare effectivement les effets indésirables dans cette étude ROSEWOOD aux effets indésirables de l'analyse *poolée* dans les trois précédentes indications, on n'observe pas de nouveaux signaux de tolérance. Le profil de tolérance reste cohérent avec celui connu pour zanubrutinib.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je crois qu'il n'y a plus de questions. On va vous remercier et nous allons réfléchir aux arguments que vous nous avez apportés et en rediscuter. Merci beaucoup. Je vous souhaite une bonne soirée.

(Docteur Laura DIMA, Docteur Clémentine SARCOZY et Murielle FOIST quittent la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, c'est toi qui avais évalué le dossier. Sylvie Castaigne, tu peux peut-être revenir.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je croyais avoir eu la main, mais ce n'est pas grave. Je trouve qu'ils ont bien remis en situation le problème de lymphome folliculaire, c'est-à-dire qu'effectivement, ce sont des patients qui vont recevoir des lignes successives. Là, on arrive tout de même à la troisième ligne, avec comme comparateur l'obinutuzumab, qui est accepté comme comparateur dans le NCCN. En Europe, les recommandations de l'ESMO s'étant arrêtées en 2021, ils n'avaient noté que le rituximab comme comparateur seul dans certains cas de certaines études, mais pas l'obinutuzumab qui n'était à ce moment-là qu'au début de son marché, je pense. Tous les deux, ce sont des anti-CD20. C'est ce que j'avais dit quand j'avais présenté le dossier. Je n'étais pas très choquée par le comparateur, qui avait tout de même été évalué comme faible par la commission. Ils ont remis en situation ce comparateur.

La deuxième chose, c'est effectivement l'absence de chimiothérapie dans cette ligne. C'est important puisque, comme je l'avais dit, et c'est une réalité clinique, tous les hématologues ont eu, dans le suivi du lymphome folliculaire, le désagrément de voir leurs patients revenir malheureusement avec une myélodysplasie ou une leucémie secondaire parce qu'ils avaient reçu des lignes successives comportant des alkylants. C'est un risque très réel dans cette maladie qui peut parfois s'étaler sur dix ou quinze ans de suivi, et dix ou quinze ans, malheureusement, de tentative de chimiothérapie.

Ils ont apporté tout de même des arguments. La PFS, bien que ce n'eût pas l'objectif principal, est tout de même intéressante à regarder pour une ligne thérapeutique qui est *chemo-free*. La question que j'aurais voulu leur poser, c'était de voir s'ils avaient vu des critères qui permettaient d'observer des différences dans les réponses des patients. En particulier, je sais que la médiane d'âge, c'était 65 ans. Je ne me souviens plus si des sujets âgés répondaient de la même façon que les jeunes. C'est vrai que c'est un traitement qui est intéressant à proposer à des patients relativement âgés, de façon à ne pas refaire des chimiothérapies. Evidemment qu'ils ne vont pas être très éligibles aux CAR-T à cause de la toxicité.

Pour moi, c'était un traitement intéressant. Les cliniciens, effectivement, auront le désir et l'indication possible chez des patients pour l'association BRUKINSA-obinutuzumab. Je comprends que, comme ils l'ont dit, les cliniciens disent : oui, il faut essayer d'avoir ce traitement.

Le dernier argument que j'avais donné, vous vous souvenez, c'était que BRUKINSA est déjà indiqué dans les autres lymphomes indolents B, puisqu'il a montré des succès à la fois dans la LLC, la maladie de Waldenström et le lymphome de la zone marginale. Cela compléterait les indications dans les lymphomes B indolents, ce qui apparaît par ailleurs logique.

Je trouve que la présentation était bien faite et apporte tout de même des arguments. On avait dit insuffisant, on n'est peut-être pas obligé d'aller jusqu'à important, j'ai bien jusqu'à modéré, par exemple.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - J'avais baissé la main entre-temps parce que j'ai raté la justification sur le choix du comparateur. Si j'ai bien compris en regardant la diapositive, il n'y a pas de traitement standard d'IV. Pourquoi, finalement, ils n'ont pas fait un traitement versus laissé à la discrétion de l'investigateur, si ce n'est pas standard d'IV ?

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT. - C'était ma question. Il disait que l'obinutuzumab pouvait être un des traitements de troisième ligne mais en effet, tous les autres aussi. J'ai posé la question.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Marguerite et Etienne considéraient que c'était un comparateur faible, si je me souviens bien. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT. - Personnellement, je pense qu'on a été trop sévères la dernière fois parce qu'il y a tout de même des éléments de PFS qui ne sont certes pas aussi forts que pour les CAR-T mais ce n'est pas le même chaland de patients pour lesquels les CAR-T vont être disponibles. Ils ont une phase III en cours. C'est sûr que cela ne va pas être en troisième ligne, mais en deuxième ligne. Ça me semble cohérent de leur attribuer un modéré. C'est mon opinion personnelle, je pense qu'on a été un peu trop sévère, étant donné l'absence d'options bien nettes.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Laissez-moi vous rappeler une phrase d'Etienne qui n'est pas là malheureusement aujourd'hui, et heureusement pour lui. Il disait : « il y avait un petit élément en plus des critiques que vous avez exposées assez justement sur le fait que la population d'inclusion ait été interrogée est critiquable ; 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 petit truc qu'il rajoutait, c'est qu'il y avait une grande discordance entre l'évaluation des *outcomes* par les investigateurs et par le comité indépendant. » Je tenais à le rappeler tout de même. On n'avait pas donné un SMR insuffisant sur rien non plus. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, c'était pour un commentaire plus qu'une question. On a vraiment l'impression que c'est plutôt un dossier d'accès précoce, finalement, avec une phase II où il y a beaucoup d'incertitudes, au-delà de la démarche hypothétique ou déductive qui n'est pas respectée. Je ne comprends pas pourquoi ils vont demander dans le droit commun.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On était plutôt pour le maintien, mais vous avez entendu les arguments. On avait déjà effectivement discuté de manière assez approfondie lors de la première présentation du dossier. Vous avez tous les éléments de réponse. On vote maintien ou pas maintien. Si on ne maintient pas, à ce moment-là, on votera à nouveau l'IS et le SMR et l'ASMR. Donc maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Il y a 11 voix pour le maintien et 5 voix contre.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc maintien. On adopte le maintien sur table et je vous souhaite un très bon été, de ne pas trop penser aux nouveaux médicaments que nous allons avoir à la rentrée, et penser un peu à d'autres activités. Merci à vous. Bonne fin de journée et bonnes vacances.

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

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

d'IV.....11

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