



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 octobre 2025

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - IMBRUVICA ((LCM) / (AGCS))
(CT-21498)
Examen - Post-AMM - Première demande - IMBRUVICA
(CT_AP-521)

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.

Examen - Extension d'indication - IMBRUVICA ((LCM) / (AGCS)) (CT-21498)

Examen - Post-AMM - Première demande - IMBRUVICA (CT AP-521)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à IMBRUVICA, qui va nous être présenté par notre cheffe de projet, avec comme experts Thierry Facon et Sylvie Chevret. C'est IMBRUVICA en extension d'indication pour le droit commun et en AP post-AMM.

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

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. La demande examinée concerne le produit IMBRUVICA, ibrutinib, en comprimé. Ce produit a d'autres indications, notamment dans la leucémie lymphoïde chronique, et il a obtenu dans le lymphome à cellules du manteau une première indication chez les patients prétraités en rechute ou réfractaires en 2014. En juillet 2025, il a obtenu une indication en première ligne.

En première ligne, IMBRUVICA a désormais une AMM et il est indiqué en association au protocole R-CHOP, en alternance au protocole R-CHAP ou R-DHA0x, suivi d'une phase IMBRUVICA en monothérapie chez les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau, non précédemment traités et qui seraient éligibles à une autogreffe. Ils demandent son remboursement dans le cadre du droit commun en revendiquant un SMR important, une ASMR IV par rapport à la stratégie thérapeutique et un ISP. Ils demandent également un AP post-AMM sur les quatre critères d'AP. Il n'y a pas eu de prise en charge dérogatoire préalable, pas d'AP1 ni d'AP2 adossée à un droit commun.

Selon les recommandations, pour les patients jeunes pris en charge en première ligne qui nécessitent un traitement systémique, et qui seraient éligibles à une autogreffe, le traitement serait actuellement un traitement d'induction par immunochimiothérapie suivi d'une autogreffe ensuite d'un traitement d'entretien par rituximab. Le deuxième cas, ce sont les patients plus âgés qui ne seraient pas éligibles à l'autogreffe et qui recevront une simple immunochimiothérapie et un traitement d'entretien par rituximab.

Dans notre cas, ce sont des patients jeunes qui seraient éligibles à une autogreffe. Les recommandations ESMO de 2025 montrent que la prise en charge retient les deux stratégies : celle où le patient reçoit cette immunochimiothérapie suivie de l'autogreffe et du traitement d'entretien par rituximab, et introduit l'alternative avec l'ibrutinib sans l'autogreffe. Ces deux alternatives sont graduées au même niveau.

Les données reposent sur les résultats de l'étude TRIANGLE. Il s'agit d'une étude randomisée, à trois bras, réalisée en ouvert, chez des patients âgés de 18 à 65 ans atteints d'un lymphome à cellules du manteau non précédemment traité, qui recevaient selon le bras soit un traitement par autogreffe, le bras contrôle ; soit un traitement par autogreffe associé à de l'ibrutinib, et dans ce cas, on est dans un bras hors AMM puisque le laboratoire n'a pas obtenu

cette indication ; enfin le traitement par ibrutinib seul sans l'autogreffe. C'est le cas que l'on examine aujourd'hui.

Le critère de jugement principal, c'est la survie sans événement. Il y avait des critères de jugement secondaires purement exploratoires, sans gestion du risque alpha, qui étaient la survie globale et la survie sans progression. Il a été fait le choix pour cette analyse, d'une analyse séquentielle avec des analyses intermédiaires prévues tous les six mois.

Initialement, trois hypothèses ont été planifiées avec une correction de Bonferroni pour les analyses intermédiaires, et chacune des hypothèses a été testée au risque alpha unilatéral global de 0,05. On y reviendra. Les trois hypothèses initiales prévues au protocole étaient de démontrer que l'autogreffe était supérieure à l'ibrutinib seul, l'indication examinée aujourd'hui. Dans les deux autres bras, c'était de démontrer que l'autogreffe plus l'ibrutinib était soit supérieure à l'autogreffe seule, soit à l'ibrutinib seul.

Il y a eu deux *cut off* pour cette étude : un premier en 2022 avec un suivi médian de 31 mois dont les résultats ont été publiés, ensuite un deuxième *cut off* en 2024 avec un suivi médian cette fois de 54,9 mois et un rapport d'étude daté du 6 décembre 2024 qui incluait les analyses post hoc demandées pour l'octroi de l'AMM. Ce sont les données que l'on va vous présenter par la suite.

Cette frise vous rapporte la chronologie des événements. L'étude a débuté en 2016 avec le début des inclusions, qui a pris fin en 2020. C'était une étude académique qui incluait plusieurs pays d'Europe. Le 22 mai 2022, il y a eu un premier *cut off* avec un suivi médian de 31 mois dont les résultats ont été publiés, rapportant les résultats des trois hypothèses préspecifiées que je vous ai présentées avec un test unilatéral global à 5 %. Les conclusions étaient que l'autogreffe n'avait pas démontré sa supériorité sur l'ibrutinib par futilité, avec un *hazard ratio* de 1,77. Pour l'autogreffe plus l'ibrutinib versus l'autogreffe seule, il y avait une démonstration de la supériorité avec un *hazard ratio* de 0,52. Le bras autogreffe plus ibrutinib versus ibrutinib seul était considéré comme en cours dans la publication de ces données.

Il y a eu ensuite de multiples amendements au protocole et au plan d'analyses statistiques, notamment pour introduire des analyses complémentaires post hoc, avec une inversion de l'hypothèse initiale. Cette fois, il y a une démonstration de l'ibrutinib supérieur à l'autogreffe, et utilisation d'un test bilatéral avec un risque global à 5 % pour intégrer les recommandations des autorités lors de l'évaluation de cette demande d'extension européenne pour IMBRUVICA.

Entre-temps, le laboratoire avait également récupéré les données des patients pour cette demande d'extension d'indication. Il avait été obligé de renouveler le consentement des patients, ce qui fait que certains patients sont passés d'une analyse en ITT au premier *cut off* à une population dite *full analysis set*. Du coup, il n'y a plus que 93 % des patients d'ITT qui ont renouvelé un deuxième consentement.

Au niveau du *cut-off* du 9 mai 2024, le rapport d'études cliniques est daté du 6 décembre 2024. Il s'agit des résultats avec un suivi médian de 54,9 mois. On dispose des analyses de suivi des trois hypothèses préspecifiées dont l'autogreffe avait démontré la supériorité à l'ibrutinib, et on dispose également des analyses supplémentaires post hoc demandées par l'EMA, avec l'inversion de l'hypothèse initiale. Cette fois, ils cherchaient à démontrer que l'ibrutinib est supérieur à l'autogreffe, avec le test bilatéral global à 5 %. Là, on a un *hazard ratio* sur la survie sans événement de 0,64 avec une borne supérieure à 0,95. On avait un total de survie sans événement de 148 événements. Il s'agissait principalement de progressions.

Ces résultats sont ceux qui ont permis l'octroi de l'AMM, des résultats en post hoc.

Pour la tolérance, on voit que globalement, pour le nombre d'événements indésirables, c'est comparable, mais on a plus d'événements indésirables graves pour le bras avec ibrutinib : 64,5 % versus 45,9 %. Les événements indésirables ayant entraîné des décès étaient de 2,3 % pour l'ibrutinib et 4,1 % pour l'autogreffe. À noter toutefois que deux décès dans le groupe autogreffe plus ibrutinib ont été considérés comme liés à l'ibrutinib, avec un mélanome malin et un choc septique, et zéro décès n'était considéré comme lié à l'ibrutinib dans le groupe ibrutinib seul.

Pour le plan de développement, aucune autre étude n'est attendue dans cette indication. L'étude a débuté en 2016. On ne dispose aujourd'hui que de l'étude TRIANGLE avec les analyses post hoc dont l'hypothèse initiale était erronée.

Pour ce dossier, on a fait appel au professeur Facon et au professeur Sylvie Chevret, et il n'y a pas de contribution d'association de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président. Très bien, merci.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. Cette diapositive rappelle ce qu'a dit la cheffe de projet. Elle repositionne deux traitements qu'on doit considérer aujourd'hui dans la première ligne de traitement des lymphomes à cellules du manteau. Pour les patients qui sont symptomatiques et qui sont éligibles à la greffe. Le premier dans ces deux traitements, le R-CHOP, DHR DHAP avec l'ibrutinib, correspond au groupe I, et le contrôle, le bras A, correspond au groupe R-CHOP DHAP avec l'autogreffe. Ils sont positionnés en 2025 de façon équivalente.

Les points de discussion, tout d'abord sur le droit commun : aujourd'hui, c'est une journée lymphome à cellules du manteau, puisqu'il y a un autre dossier dans la rechute un peu plus tard. C'est une hémopathie grave aux besoins médicaux mal couverts.

Cette étude TRIANGLE, comme il a été dit par la cheffe de projet, est un essai académique de phase III international, treize pays : douze pays européens plus Israël, de mémoire. La France n'a pas participé, pas pour des raisons de désaccord par rapport au schéma, à vrai dire, mais probablement, tout cela remonte à une dizaine d'années, pour des raisons d'opportunité ou d'essais concomitants.

Le premier point, c'est que le bras contrôle A est un CCP. Le critère d'analyse principale de survie sans échec est correct. Ce n'est pas le critère le plus habituel. Il va, si on peut dire, un peu au-delà de la PFS, puisqu'il compte comme événement la maladie stable à l'issue de l'induction. Pour un hématologiste, c'est une décision dont on va dire qu'elle est cliniquement compréhensible, voire logique. Finalement, cette maladie stable à l'issue de l'induction concerne très peu de patients : un patient dans le groupe AI qui n'a pas eu d'AMM, du reste un patient dans le groupe I, et cinq patients dans le groupe A. En ce sens, cette survie sans échec est proche de la PFS, mais un peu plus rigoureuse. Il n'y a pas d'ambiguïté et de doute sur le fait que le contrôle soit un CPP.

Comme l'a évoqué la cheffe de projet et comme le redira Sylvie, c'est un dossier méthodologiquement complexe, voire atypique. Il faut se souvenir tout de même que cet essai inclut des patients entre 2016 et 2020. Il a été conçu en 2014 ou 2015. C'est un essai courageux, car c'est une maladie rare. Inclure un nombre aussi important de patients a nécessité quatre ans d'inclusion. Encore une fois, c'est un essai académique, mais il a été conçu, et cela se reflète dans les hypothèses de départ, par des gens qui croyaient à l'autogreffe, ou qui croient toujours à l'autogreffe. Je dirais pour caricaturer un peu les choses, mais ce n'est pas loin de la réalité, qu'il a été lu dix ans plus tard par l'EMA, comme il a été lu par des gens qui croient à l'ibrutinib. Il est conçu par des gens qui croient en l'autogreffe, lu par des gens qui croient à l'ibrutinib. Tout cela génère beaucoup de discussions dans la méthodologie.

Par exemple, si on prend les trois hypothèses initiales, la première, qui consiste à essayer de montrer la supériorité de A par rapport à I, est tout de même une hypothèse très étonnante, de mon point de vue, puisque c'est tout de même une hypothèse qui voulait vérifier si le bras contrôle était supérieur à un des bras d'investigation, ce qui est un peu contre-intuitif, voire qui paraît un peu étrange. Il y avait A supérieur à I, puis les deux autres hypothèses tendant à démontrer que la combinaison de l'autogreffe et de l'ibrutinib faisait mieux que, d'une part, l'autogreffe, et d'autre part l'ibrutinib sans autogreffe. Cela a été un peu conçu comme cela.

Secondairement, pour l'obtention de l'AMM, comme l'a expliqué la cheffe de projet, l'EMA a demandé des analyses supplémentaires tendant à démontrer, ou souhaitant démontrer, que I était finalement supérieur à l'autogreffe.

Cette introduction un peu longue vise à dire que l'on peut tout de même l'interpréter dans une approche très prudente, en disant que A n'est de toute façon pas supérieur à I. Je pense que c'est quelque chose d'important et de cliniquement pertinent, pour de multiples raisons. On va revenir après sur les problèmes de tolérance, mais l'autogreffe, comme on le sait tous, c'est une chimiothérapie intensive, myéloablatrice, supportée par des cellules souches hématopoïétiques. L'autogreffe représente une expérience patient extrêmement différente de ce que l'on a dans le bras ibrutinib. Le bras ibrutinib fait partie d'un traitement qu'on peut encore qualifier de conventionnel, bien que ce soit un traitement pas simple, puisqu'il combine de la chimiothérapie traditionnelle, le CHOP ou le DHAP, du rituximab et, en

l'occurrence ici, l'ibrutinib. Pour autant, l'autogreffe est un processus établi de très longue date, mais cela reste une expérience patient qui n'est pas simple.

Sous cet angle, on peut considérer qu'il peut être important que les patients aient la possibilité de bénéficier d'une alternative efficace à l'autogreffe. Même si l'on se met à l'hypothèse très basse de dire que l'autogreffe n'est pas supérieure à I, à une certaine valeur au regard de la prise en charge des patients.

Voilà mon avis, d'une certaine façon, sur ce dossier. J'ai mis les deux courbes telles qu'elles figurent dans le *clinical study report*. Sur ces deux courbes, vous avez la survie sans échec à gauche et la survie globale à droite. Le bras contrôle-autogreffe est le bras vert, et les bras ibrutinib et ibrutinib plus autogreffe sont confondus, et correspondent aux courbes rouge et bleue. Il y a une supériorité, que l'on peut discuter, des bras comportant l'ibrutinib par rapport à l'autogreffe.

Une chose qui n'est pas contestable, la cheffe de projet ne l'a pas exprimé exactement comme cela, mais je considère que la tolérance du bras ibrutinib est meilleure que celle des deux autres bras, a fortiori du bras autogreffe, puisqu'on ne considère pas le bras autogreffe et ibrutinib. La toxicité hématologique de l'ibrutinib est nettement inférieure à celle de l'autogreffe, ce qui n'a absolument rien d'étonnant. L'autogreffe, encore une fois, c'est une chimiothérapie myéloablative. Il y a deux fois moins de neutropénie fébrile dans le bras ibrutinib que dans le bras autogreffe.

Si on prend les événements de grade 5, c'est 2 % dans le bras ibrutinib, 4 % dans l'autogreffe et 5 % dans le bras les combinant. Il y a donc moins d'événements de grade 5 et moins de décès dans le bras ibrutinib que dans le bras autogreffe. Cette tolérance globalement meilleure est observée malgré le fait que, globalement, la durée du traitement dans le bras ibrutinib est plus longue que celle du bras autogreffe. Cela rend compte du fait que, comme cet essai a couru en partie pendant la pandémie Covid, il y a plus d'événements Covid dans les bras I et A+I que dans le bras A.

La demande comporte un ISP. Mon avis est qu'il n'y a pas d'ISP. Ce qui était sous-jacent à cette demande d'ISP, c'était la possibilité de faire de l'épargne d'autogreffe, et donc l'épargne d'un processus complexe qui impacte significativement le parcours de soins des patients.

Il y a un service médical rendu, que je laisse le vote déterminer. Disons que la demande, telle qu'elle est formulée, n'apparaît pas aberrante.

On va passer à l'accès précoce. Le périmètre de l'accès précoce est identique au périmètre du droit commun. En reprenant les critères : la maladie grave ? La réponse est clairement oui.

Dans l'indication revendiquée, on peut estimer qu'il n'existe pas de traitement approprié ? Là, j'ai eu des difficultés avec ce critère, très honnêtement. J'estime que c'est une question difficile, parce que s'il y a un traitement approprié, c'est le bras autogreffe. Le bras autogreffe résulte en une survie sans échec à cinq ans pour deux tiers des patients et en une survie

globale à cinq ans pour 75 % des patients. Considère-t-on qu'un traitement produisant une survie globale à cinq ans de 75 % et sans échec à cinq ans de 64 % est un traitement approprié ? C'est une question presque autant philosophique qu'autre chose.

Différer la mise en route du traitement peut-elle faire courir un risque de réduire la survie des patients ? Ce point est très discutable. À mon avis, ce que l'on peut dire, c'est qu'il n'y a pas de données établissant de façon claire et indiscutable le fait que si on prescrit l'ibrutinib en deuxième ligne, on compromet la survie des patients. En d'autres termes, si on fait autogreffe puis de l'ibrutinib dans la ligne suivante, il y a des données qui supportent le fait que l'on compromette la survie des patients. Maintenant, les hématologistes spécialistes de toutes sortes d'hémopathies sont assez arc-boutés avec le dogme qui consiste à dire qu'il faut toujours utiliser son meilleur traitement d'emblée, parce que si on garde en réserve de bons médicaments, un certain nombre de patients à la rechute ne pourront juste pas en bénéficier pour des raisons diverses.

Maintenant le point sur le caractère présumé innovant. J'ai remis la définition. Les critères me paraissent remplis. C'est une modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement de prise en charge. La réponse est oui, puisque rembourser la partie ibrutinib consiste à épargner l'autogreffe à un certain nombre de patients. C'est donc une modification de prise en charge.

Cela dispose d'un plan de développement adapté. Je ne l'ai pas redétaillé ici, mais il y a plusieurs essais dans le lymphome à cellules du manteau, dans la première ligne de traitement. Ils ne sont pas spécifiquement pour des patients de moins de 65 ans éligibles à l'autogreffe, mais il y a d'assez nombreux essais dans le lymphome du manteau en première ligne qui vont du reste assez au-delà de ce que l'on a à considérer aujourd'hui, et qui combinent l'ibrutinib à la bendamustine et au rituximab, par exemple, ou chez des patients qui sont non éligibles à la greffe, ou qui combine simplement l'ibrutinib au rituximab parfois. Il y a, de mon point de vue, un plan de développement adapté pour ce médicament, bien que ce soit un médicament très ancien. Il y a douze avis de CT sur l'ibrutinib qui s'échelonnent entre 2015 et 2023.

Enfin, cela semble un besoin médical insuffisamment couvert ? La réponse est oui.

J'en ai terminé.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci Thierry. Avant de passer la parole à Sylvie, j'ai envie de te pousser un peu dans tes retranchements. Peux-tu tout de même revenir sur tes commentaires sur le traitement approprié ? Ton avis, c'est quoi ?

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - Mon avis, c'est que ce n'est pas un traitement approprié, mais je peux concevoir qu'on soit d'un avis différent, parce qu'on juge aussi à la CT des hémopathies où la médiane de survie est d'une année ou de 18 mois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le fait d'intégrer la notion de greffe est très particulier, et il n'y a que vous qui êtes vraiment familiers avec cela. Je pense qu'on a besoin plus qu'ailleurs d'avis d'expert.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Je validerais, je dirais qu'il n'y a pas de traitement approprié. Par contre, sur le point 3, tu pourrais aussi me challenger, je ne validerai pas le point 3 de la demande d'accès précoce, considérant que nous n'avons pas de certitude que d'utiliser l'ibrutinib en deuxième ligne compromet la survie des patients. On peut « dilérer » le traitement. Je ne dis pas que c'est forcément une bonne chose, mais en ce sens je ne voterai pas pour l'accès précoce. Mais c'est mon avis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne voulais pas que tu ailles jusque-là mais on va passer la parole à Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur ce que vient de dire Thierry Facon, notamment la présentation de l'autogreffe comme le bras contrôle de cet essai. Quand on lit l'histoire, c'est effectivement un essai académique qui a été planifié par les Allemands, à l'Université de Munich, fin 2015. Ils avaient trois hypothèses très claires, très clairement authentifiées. C'est d'ailleurs, c'est ce qui a donné le nom assez intelligent de l'essai qui s'appelait TRIANGLE. Ils avaient trois hypothèses qui étaient tout de même, je dirais, très ordonnées. On pensait que A faisait mieux que I avec une différence qui était escomptée sur l'EFS à cinq ans de plus de 15 %, 16,3 % exactement. On pensait après que A plus I, c'était ça leur hypothèse, allait faire mieux que I et allait faire mieux que A.

Ce qui s'est passé, c'est que cette croyance était suffisamment forte pour que les tests soient faits de manière unilatérale. C'est-à-dire que quand ils ont planifié l'étude, ce sont des académiques, certes, on va me dire que c'était pour minimiser le nombre de sujets, mais ça peut avoir des conséquences sur ce qu'ils ont fait et ce pour quoi ils ont fait, ils n'envisageaient même pas que I puisse être supérieur à A. Puisque quand vous faites un test unilatéral, la seule chose que vous testez, c'est que A soit supérieur à I, mais toute la partie de l'espace du paramètre qui vous dit que I est supérieur à A n'existe pas.

Ça renforce l'idée que, contrairement à ce qui est dit par le laboratoire, que A c'était le bras contrôle, cela m'étonne. Parce que je vais aller plus loin que ce qu'a dit Thierry, je ne vois pas comment on peut planifier éthiquement un essai. J'espère que les autorités réglementaires s'insurgeraient devant le fait que je veux faire un essai qui montre que le nouveau traitement est moins bien que le bras contrôle, parce que c'est ce qu'ils auraient fait. Je remets en cause cette uchronie qui consiste à dire que l'autogreffe était le bras contrôle.

La deuxième chose, c'est que l'on est face à un essai pour lequel les résultats ont montré que non seulement A n'est pas supérieur à I, mais les résultats montrent que I semble supérieur à A.

Comme c'était un essai planifié selon un test séquentiel groupé, dont je vous ai mis un exemple en bas, ils faisaient des analyses tous les six mois. Les inclusions ont duré de 2016 à

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - IMBRUVICA ((LCM) / (AGCS))
(CT-21498)

Examen - Post-AMM - Première demande - IMBRUVICA
(CT_AP-521)

2020, et ils ont fait à peu près huit analyses intermédiaires, huit analyses séquentielles. C'est correct sur un plan statistique. Vous voyez qu'on peut sortir vers le haut quand on montre une supériorité, on peut sortir vers le bas quand on est futile. Ils ont fait trois schémas comme ça, un pour chaque comparaison, un pour chaque hypothèse qui était testée. Ils sont sortis vers le bas sur l'hypothèse A supérieur à I. Ils sont sortis vers le haut pour A plus I supérieur à A. L'analyse 8. Ils sont sortis aussi vers le bas pour A plus I supérieur à I.

Après, devant ces résultats de supériorité apparente de l'ibrutinib, tout d'un coup, on nous raconte une nouvelle histoire. Je m'interroge surtout sur le degré de certitude qu'on a sur le fait que vous planifiez un essai pour montrer que A est supérieur à I, vous trouvez le contraire. Je suis étonnée qu'il n'y ait pas plus d'investigation pour comprendre pourquoi on s'est trompé. C'est-à-dire, comment est-ce possible que je planifie la comparaison de deux traitements, avec, j'insiste encore, sur le fait que le test était unilatéral au risque 5 %, pour montrer quelque chose ? Et on trouve le contraire, et que fait-on ? On raconte une nouvelle histoire.

La seule chose sur laquelle j'insisterai, puis je ne serai pas plus longue, c'est que je voudrais que chacun réfléchisse à ce que l'on fait d'un essai où vous voulez montrer que A est supérieur à B, je vais le dire de façon générale, vous trouvez que B est supérieur à A : quel degré de certitude vous avez dans ces résultats ? Ou plutôt quel niveau d'incertitude avez-vous face à ce résultat qui entache la qualité de la démonstration ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Ce sont de bonnes questions, je suis d'accord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - J'ai oublié de dire qu'ils ont planifié une différence de 16 % à cinq ans en termes d'EFS, et la différence qui est montrée, c'est 14 % dans l'autre sens. J'aurais commencé par regarder si l'autogreffe a été bien faite, si ce n'est pas un problème de réalisation. Ce que je voulais dire aussi, c'est que statistiquement, face à un résultat, vous savez bien pourquoi on consent à des risques d'erreur : c'est qu'on sait que si on fait 100 essais pour lesquels le traitement n'a aucune efficacité, il y a cinq cas où on va trouver qu'il est efficace. Là, je me demande dans quelle mesure, alors qu'on a planifié des choses pour contrôler les risques d'erreur, tout d'un coup, je trouve que c'est de l'uchronie. On doit s'en souvenir quand on veut quantifier l'incertitude qu'on a autour de ces résultats.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Thierry.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - Je partage en partie les commentaires de Sylvie. Quand je suis rentré dans ce dossier complexe, j'ai fini par dire : c'est un essai qui a été fait par des gens qui avaient une forte croyance à l'autogreffe et, en 2015, il y avait toute raison d'avoir une forte croyance à l'autogreffe. En plus, c'est tout de même un essai dont l'investigateur principal et le promoteur est allemand, qui est un pays qui, culturellement, croit beaucoup à l'autogreffe. Il a donc été construit par des gens qui croyaient à l'autogreffe, et qui voulaient a priori démontrer, à l'arrivée, que A plus I est supérieur. Ce n'est pas la conclusion. Et à la fin,

on a ce retournement où l'EMA demande des analyses complémentaires tendant à démontrer que l'I est supérieur à A. Ce retournement est singulier.

Juste un point tout de même : valide-t-on le fait que l'autogreffe n'est pas supérieure à l'ibrutinib ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je dirais que ce n'est pas parce que tu n'as pas démontré que quelque chose est supérieur qu'il est inférieur. Ce n'est pas un test de non-infériorité.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Non, mais ce n'est pas supérieur.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est sûr. Il n'a pas été démontré qu'il est supérieur. On est toujours en train de dire que l'EMA a demandé de faire des tests bilatéraux, mais il faut bien comprendre que ce sont les mêmes statistiques. Simplement, on fait un test bilatéral pour pouvoir dire qu'il y a une différence entre les deux, sinon on est coincé, puisque la seule chose que l'on puisse montrer, c'est : A est-il supérieur à I, oui ou non ? Vous voyez, on est sorti vers le bas. C'est futile de vouloir dire que A est supérieur à I. Tout ce qu'ils ont démontré, c'est que c'est futile de démontrer.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Cela dit, la décision de l'EMA...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Elle est logique par rapport à la demande du laboratoire. C'est tout ce que j'ai envie de dire. Il ne peut pas montrer un dossier où tu dis que c'est futile de montrer que A est supérieur à I pour vendre I. Statistiquement, effectivement, tu as envie d'un test bilatéral. Donc tu refais le chemin séquentiel en refaisant a posteriori toutes les analyses pour montrer que l'on ne sortait pas du même côté, parce que les hypothèses changent, donc le schéma change.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Mais ce que je veux dire, c'est que la décision de l'EMA de ne pas valider A plus I pourrait aussi être discutée d'une certaine façon. C'est pour cela que je dis qu'il a été fait par des gens qui souhaitent promouvoir, ou qui étaient du côté du I. Du reste, ce que l'on voit dans la pratique, pour certains malades, c'est que les malades reçoivent le bras A plus I, d'une certaine façon, également du fait, et c'est un point que l'on ne peut pas discuter là, que les lymphomes du manteau sont en eux-mêmes des maladies hétérogènes. Il y a des patients qui vont continuer à être autogreffes et il y a des patients...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On parle de changement de population, de changements... Là, c'est un changement d'hypothèse qui est complètement *data-driven*. On n'a pas de doute là-dessus.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Mon point, c'est si on considère qu'on n'a pas démontré que A est supérieur à I, on a là deux traitements qui sont extrêmement dissymétriques dans leur vécu patient. J'avais envie de dire à un moment, mais c'est notre décision, qu'il ne fallait pas que toutes les imperfections et les incertitudes méthodologiques autour de cette étude

ne devaient pas nuire aux patients à l'arrivée, d'une certaine façon. Parce que l'autogreffe existe depuis 1985. Par contre, je ne souscris pas à l'idée. L'autogreffe a été bien faite. Il n'y a pas de raison.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- L'incertitude qu'on a justifie-t-elle le fait que, alors qu'on pensait que A faisait mieux que I, on va recommander de donner à tous les patients plutôt que A ? C'est aussi une question pour moi. Je ne comprends pas pourquoi tu dis que l'autogreffe n'est pas un traitement possible pour ces patients.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- C'est un traitement possible. Il va continuer d'être fait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais dans la présentation que tu as faite des critères de l'accès précoce, tu ne le présentes pas comme un traitement approprié.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Je dis que ce n'est pas un traitement approprié parce que c'est une maladie pour laquelle la survie à cinq ans est de 75 %. C'est pour cela que c'est une question philosophique. Je pense que c'est un traitement de référence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas dans les recommandations qu'a présenté la cheffe de projet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est pour cela que je voulais que Thierry précise.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Si c'est dans les recommandations, mais considérerait-on, en tant que patient, qu'avoir une survie à 50 % 75 %, correspond à un traitement approprié ? C'est ce point, mais c'est un traitement de référence. Il est dans les recommandations 2025.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer la parole à la salle. Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci à tous les deux pour vos rapports. J'ai trouvé que c'était vraiment un dossier compliqué. J'ai lu trois fois le rapport de Sylvie pour comprendre les modifications qui avaient été faites. J'avais deux petites questions courtes. Il n'y a que 40 % des patients qui ont reçu du rituximab d'entretien, alors que, en termes de gain en PFS et en survie, c'est important. J'imagine que c'était lié au fait que cette pratique ait apparu en cours d'étude. On est bien sûr que c'est bien balancé entre les trois bras ?

La deuxième question était sur les traitements post-progression. Comme d'habitude, on voit l'arrivée dans une première ligne d'un traitement qui est déjà validé en progression. Tu l'as évoqué, notamment sur la possibilité de différer le traitement. On sait ce qu'ont reçu les patients après progression, notamment s'ils étaient traités de façon optimale, et éventuellement si toutes les progressions des bras sans ibrutinib avaient un inhibiteur de BTK après.

Mon commentaire sur ce que j'ai entendu, c'est que j'aurais tout de même tendance à partager la prudence. On a l'impression que c'est peut-être un peu ce qu'a fait l'ESMO en

disant que l'ibrutinib était une option sans le positionner vraiment par rapport à l'autogreffe. Je suis d'accord avec Thierry qu'une autogreffe, c'est un fardeau important.

Maintenant, c'est tout de même difficile de mettre une ASMR étant donné l'ensemble des incertitudes que l'on a. C'est aussi mon point de vue. Mais je veux bien si tu as une réponse sur le traitement après progression.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - J'ai une réponse sur la première partie. C'est bien balancé entre les trois bras, l'exposition au rituximab d'entretien. Comme tu l'as dit, c'est un essai qui a débuté, qui a inclus les patients à partir de 2016, il y a presque dix ans. Cet essai a les qualités et les défauts de l'Europe, au sens large. Il a été *designé* pour douze pays européens. C'est un essai dont on peut penser que la conception n'a pas forcément été simple, parce qu'il y a des questions de compromis entre les différents pays ou entre les différents partenaires. C'était une époque où le rituximab d'entretien n'était pas communément utilisé et pour lequel la façon de faire des différents pays n'était pas forcément la même.

Pour autant, il y a la même exposition au rituximab dans les trois bras. Je n'ai pas de réponse sur les traitements des lignes suivantes, mais il me paraît illusoire d'avoir une réponse satisfaisante au traitement de deuxième ligne et au-delà dans un essai international qui inclut des patients il y a longtemps, sur une période longue et dans treize pays différents. Parce que là, les notions d'accès sont, par essence, différentes. Mais c'est souvent le cas dans les grands essais internationaux, sauf à dire qu'on utilise un nombre limité de pays qui ont des pratiques proches et qui ont des accès aux médicaments de référence globalement équivalents. Mais là, je doute fort que ce soit le cas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - La proportion de ceux qui ont reçu de la maintenance, c'est un peu plus de 50 %, c'est-à-dire 57 % dans les trois groupes.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Anne-Pierre ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - J'ai une question, un commentaire par rapport à l'ISP. Thierry, tu disais qu'il n'y avait pas d'ISP, mais après tu mentionnes qu'il y a une modification de prise en charge. Le parcours patient n'est pas du tout le même. Je pense qu'il y a un ISP, c'est mon premier commentaire.

Par rapport au traitement adapté, je rejoins Thierry sur cette notion de traitement adapté. Outre la survie à 75 %, l'autogreffe, c'est tout de même un traitement brutal. Pour les patients, l'expérience est d'une brutalité inouïe. Avec un traitement myéloablatif, on détruit la moelle. Après, il faut que la moelle se reconstitue. Le patient a besoin d'avoir un soutien de la famille, parce que ce n'est pas la même chose d'avoir un médicament comme IMBRUVICA que d'avoir une autogreffe, rester à l'hôpital longtemps, pouvoir être soutenu, rentrer chez soi. Ce n'est pas du tout la même chose.

J'entends les questions méthodologiques, elles sont légitimes, mais ne peut-on pas tout de même avoir ce traitement comme une option ? Clairement, il y a des patients pour lesquels

l'autogreffe, peut-être qu'ils vont la reporter. Parce que quand on vous dit qu'on va faire une autogreffe, il y a des patients qui préféreraient aller pour un traitement plutôt qu'une autogreffe.

L'ESMO l'a positionné comme étant, non pas équivalent, mais étant une autre option possible de laisser ce choix aux patients.

M. Le Dr FACON, membre de la CT. - Je suis d'accord avec ça. Pour faire des autogreffes depuis 40 ans, je sais ce que ça représente. Il ne faut pas exagérer dans l'autre sens. La procédure d'autogreffe est une procédure parfaitement codifiée, sur laquelle il y a des données. Les décès liés à l'autogreffe, les *Transplant related mortality*, c'est 1 à 3 % des patients. Il y a un prix à payer à l'autogreffe qui est de 1 à 3 % des patients. C'est assez différent des grades 5 dans les essais, parce que ce sont des gens qui rentrent dans un service d'hématologie et qui n'en sortent pas. Ça reste marginal, mais persistant.

Quand on regarde la tolérance de ces traitements, elle est tout de même globalement meilleure pour l'ibrutinib, parce que la toxicité hématologique, que ce soit les thrombopénies, les anémies, les leucopénies, etc., est moindre. Parce que les neutropénies fébriles sont deux fois moins fréquentes, parce que les événements de décès sont deux fois moins fréquents et parce que globalement les décès sont moins fréquents. Je pourrais rajouter que parce que les mucites sont extraordinairement moins fréquentes, ce qui est bien évidemment attendu quand on fait de l'autogreffe. Globalement la tolérance de l'ibrutinib est meilleure que la tolérance de l'autogreffe.

C'est la raison pour laquelle je me suis aussi placé dans une hypothèse très conservatrice, en disant : s'il est avéré que l'autogreffe n'est pas supérieure à l'ibrutinib ou qu'on n'a pas démontré que l'autogreffe serait supérieure à l'ibrutinib, cela justifie de mon point de vue la mise à disposition de l'ibrutinib pour les patients. Cela ne veut pas dire qu'on ne continuera pas à autogreffer certains patients.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT. - Je suis tout à fait d'accord. C'est vrai qu'après, outre toute la logistique autour de l'autogreffe, c'est bien différent pour les patients et les familles. L'impact pour les aidants n'a aucune commune mesure.

M. Le Dr COCHAT, Président. - Merci. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Je ne crois pas qu'aujourd'hui on soit dans une position, en tout cas c'est la mienne, de considérer que ce médicament n'a pas sa place. Je crois que ce médicament a sa place, mais notre rôle, c'est de voir comment on va valoriser ce médicament dans le cadre de cette pathologie.

On est tous convaincu, en tout cas je le suis, de la charge que représente l'autogreffe. Il y a probablement une place pour ce médicament. Je ne comprends pas, et la question est pour Thierry, comment on peut considérer que le SMR est important, quand on a une telle incertitude ou je ne sais pas lire.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Je n'ai pas dit qu'il était important, j'ai dit qu'il était positif. J'ai dit qu'il n'était pas insuffisant. Quand je dis que la demande du laboratoire n'est pas aberrante, je pèse mes mots. Je ne dis pas qu'on doit suivre la demande du laboratoire. D'ailleurs, de façon intéressante, c'est une demande dans laquelle on a l'impression que le laboratoire a intégré la complexité méthodologique. Puisqu'alors même qu'il y a, si on regarde la courbe de survie globale, un avantage, il vaut mieux être sur la courbe ibrutinib que sur la courbe autogreffe, ils n'ont pas requis d'ASMR III, comme on peut voir parfois dans des essais où la survie globale est meilleure.

De mon point de vue, le SMR est positif et c'est à nous de décider ce qu'il doit être. Je peux comprendre la demande du laboratoire, sauf à dire que je ne suis pas sur la demande d'ISP. Parce que, quand je ne les suis pas sur la demande d'ISP, c'est que je pense qu'ils ont derrière la tête, l'épargne d'autogreffe. Mais l'épargne d'autogreffe en termes de santé publique, comme c'est une maladie rare, la population cible, c'est 200 ou 300 patients, en termes d'impact de santé publique, cette indication n'a pas d'impact réel.

Je regarderais les choses différemment, si vous preniez une pathologie où l'on fait de l'autogreffe chez un nombre absolument considérable de patients, et que l'on apporte un traitement qui amène ce nombre considérable à un nombre minime. À ce moment-là, dans ma conception de l'ISP, cela peut avoir un intérêt de santé publique. Mais j'aurais tendance à dire qu'on n'y est pas là.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je n'avais pas posé ma question, vu que j'en avais deux petites.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, Albert, on va s'arrêter là, je suis désolé. Je vais juste passer la parole à Vincent Gazin de l'ANSM, je suis désolé pour les autres membres de la CT.

M. GAZIN, ANSM.- Bonjour. Je voulais juste apporter un petit éclairage sur les discussions qu'il y a eues au CHMP par rapport à la question du Professeur Facon sur le bras A plus I. Juste pour dire qu'effectivement, il y a eu beaucoup de discussions au CHMP liées à la méthodologie un peu limite, étant reconnu effectivement que c'était initialement un essai académique avec tout ce qu'a été dit. Sur le bras A plus I, c'est beaucoup de notions de toxicité qui ont embarqué le CHMP pour dire que le bras A plus I n'était pas acceptable. Quant à I seul, effectivement, il a été aussi discuté la notion de nocivité moindre par rapport à A seul. Voilà ce que je peux vous dire.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Ce qu'on peut comprendre, c'est qu'il y a un petit delta : on a les effets indésirables de l'ibrutinib plus les effets indésirables de l'autogreffe. Les grades 5, on passe de 2 % pour I à 5,5 % pour A plus I. C'est vrai que, regardé par un hématologue, on se dit que ce n'est pas une toxicité qui est absolument déraisonnable, mais il n'en demeure pas moins que c'est une toxicité supplémentaire.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je suis désolée, mais quand vous dites une méthodologie « un peu limite », je trouve qu'il coche toutes les cases de ce qu'on apprend à

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - IMBRUVICA ((LCM) / (AGCS))
(CT-21498)

Examen - Post-AMM - Première demande - IMBRUVICA
(CT_AP-521)

ne pas faire. Je vous rappelle que la FDA, pendant longtemps, demandait deux essais de phase III positifs pour donner une approbation à un médicament. Pourquoi en demander deux plutôt qu'un, à votre avis ? C'est justement pour, face à une situation comme celle-ci où on trouve le contraire de ce qu'on veut. Il y a une telle incertitude, les fluctuations d'échantillonnage, ça existe. On n'a pas du tout la même qualité de démonstration. Je ne comprends pas comment vous pouvez dire « un peu limite ».

C'est un niveau d'attente qui m'inquiète pour les patients, puisqu'on met à disposition pour tout le monde des médicaments pour lesquels l'incertitude sur les résultats est tout de même très grande. Là encore, je ne voudrais pas qu'on soit présentés comme les méthodologistes qui plaident que pour leur chapelle. C'est pour les patients qu'on fait ça. Là on est en train de prendre des décisions qui vont impacter le traitement de centaines de patients, de milliers, il ne faut pas l'oublier. Je n'aime pas trop cette dichotomie que vous faites entre les méthodologistes et les autres, l'avis méthodologique, etc. On est tous en train de travailler pour la même chose, il me semble. Je voulais juste le rappeler.

M. GAZIN, ANSM. - Si vous me permettez, je me fais juste le porte-parole de ce que j'ai lu dans les rapports. Je peux vous dire que les questions méthodologiques ont été énormément discutées par les experts du CHMP, les experts méthodologistes, etc. Puisque même au deuxième tour, il y avait encore beaucoup de questions assez majeures sur ces aspects. Cela a été énormément discuté, c'est ce que je peux vous rapporter.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. Je vous remercie, c'est le « un peu limite » qui me semblait un peu léger.

M. GAZIN, ANSM. - Oui, j'ai peut-être été un peu vite. J'en suis désolé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Merci beaucoup. Ce n'est pas par rapport à la démarche psychodéductive, dont on parle souvent. On est dans le contraire, c'est le contraire de ce qu'on voulait démontrer. Bref, on ne va pas revenir là-dessus, mais l'incertitude me semble majeure.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Étienne, tu voulais faire un petit commentaire, je crois ?

M. Le Pr LENGLINE, Vice-Président. - Non, je n'en ai pas parlé tout à l'heure, mais c'est vrai qu'on ne l'a pas vu, parce que je crois que l'Europe n'a pas donné d'AMM. On n'en a pas parlé sur le développement, dans le lymphome du manteau, mais l'ibrutinib fait partie des médicaments qui avaient eu une demande de retrait d'AMM chez les non éligibles, en combinaison à l'immunochimio en première ligne, du fait de l'échec en survie globale de l'essai Imbru plus R-Benda versus R-Benda. Cela rajoute aussi à un niveau de questionnement sur le fait de le donner peut-être plus en progression qu'en première ligne. Je ne suis pas sûr que cela aide à évaluer ce dossier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au vote. Je salue tout de même les deux experts, c'était vraiment un dossier difficile et vous avez tous les deux fait des expertises que j'ai trouvées, personnellement, remarquables.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je pourrais juste demander l'avis des méthodologistes : êtes-vous tous d'accord pour dire que les résultats de cet essai étaient exploratoires et non confirmatoires, pour faire simple ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, merci. Je propose qu'on passe au vote. Dans le droit commun, le bureau ne s'était pas prononcé parce que le dossier était vraiment difficile et on attendait la discussion des experts, je n'ai pas d'orientation particulière à vous donner. Je propose que vous votiez dans un premier temps le droit commun ISP, SMR, ASMR ensuite les quatre critères de l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 22 voix contre l'ISP. Pour le SMR. J'ai 11 voix pour faible, 7 voix pour insuffisant, 3 voix pour modéré, 1 voix pour important. Concernant l'ASMR, j'ai 22 voix pour le V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On passe à l'accès précoce. C'est faible, V.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le premier critère : j'ai 22 voix pour ; le deuxième critère : 17 voix contre, 5 voix pour ; troisième critère : 21 voix contre, 1 voix pour ; et quatrième critère : 17 voix contre, 5 voix pour.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Donc refus d'accès précoce avec des arguments variés. Bien, merci.