



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ  
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mai 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. **BOSULIF – Extension d’indication**

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Pour ce dossier, je demande à M. Lengliné de sortir, s’il vous plaît.

**██████████, pour la HAS.**- Nous voyons aujourd’hui une extension d’indication pour BOSULIF, le bosutinib, un inhibiteur de tyrosine kinase qui a déjà une indication dans la LMC dans les différentes phases mais comme traitement de recours après échec ou impossibilité d’utiliser les autres inhibiteurs de tyrosine kinase qui sont l’imatinib, le nilotinib et le dasatinib.

L’extension d’indication le fait passer en traitement de première intention uniquement dans la phase chronique de cette LMC. Pour ce dossier, la firme, Pfizer, sollicite un AMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

À l’appui de sa demande, la firme a déposé les résultats de l’étude comparative versus l’imatinib, l’étude BEFORE. C’est une phase III ouverte randomisée qui a inclus plus de 500 patients.

Au préalable, je voudrais faire un bref rappel sur la LMC, qui fait partie des syndromes myéloprolifératifs chroniques. C’est une anomalie cytogénétique constamment associée à la maladie. C’est le chromosome Philadelphie : le croisement entre bras du chromosome 9 et 22 qui génère une protéine de fusion, le BCR-ABL, que l’on dose pour le suivi des patients. Cette protéine de fusion est à l’origine d’une activité tyrosine kinase qui est responsable de l’hématopoïèse leucémique. Ces inhibiteurs de tyrosine kinase sont indiqués pour bloquer cette tyrosine kinase et bloquer le phénomène leucémique.

La LMC évolue en trois phases dont la durée médiane et décroissante. En l’absence de traitement (c’était historique), une phase chronique dure de quatre à cinq ans, sans traitement, suivie d’une phase accélérée de 12 à 18 mois et une phase blastique terminale de six mois. L’arrivée de GLIVEC à la fin des années 90/début 2000 a révolutionné la prise en charge du traitement de cette maladie, de sorte que l’option greffe allogénique, seul traitement curatif de l’époque, a disparu de la stratégie de première ligne de la phase chronique étudiée aujourd’hui.

La survie sous imatinib, GLIVEC, avec un suivi de plus de 10 ans, est autour de 83 %. Du fait de ce résultat et du recul sur ce médicament, il reste toujours comme traitement de référence en première ligne de la LMC en phase chronique malgré l’arrivée d’autres inhibiteurs de tyrosine kinase qui, eux, ont démontré une supériorité par rapport à l’imatinib sur la réponse moléculaire majeure à 12 mois. C’est le dosage de la protéine de fusion l’imatinib. La majeure, c’est inférieur à 0,010. Cela correspond à une baisse d’au moins 3 log.

Malgré la mise à disposition d’autres inhibiteurs de tyrosine kinase qui ont démontré un gain en réponse moléculaire majeure à 12 mois par rapport à imatinib, toutes les recommandations (nationales et internationale) garde l’imatinib en première intention au même titre que le

nilotinib, notamment grâce à recul qu'on a sur imatinib, de plus de 10 ans. Cette maladie est devenue comme une maladie chronique que l'on traite avec des comprimés pris tous les jours.

Le dossier d'aujourd'hui, c'est une supériorité qui est démontrée par rapport à l'imatinib. C'est exactement ce qu'a fait le nilotinib, TASIGNA, d'un autre laboratoire, que l'on a évalué en 2011 par rapport au GLIVEC ayant montré une supériorité sur la réponse moléculaire majeure avec un delta autour de 10 %. À l'époque, la Commission avait attribué à TASIGNA un SMR important et une ASMR IV par rapport à GLIVEC.

GLIVEC est arrivé pour la phase chronique en première ligne en 2003. Il a eu un SMR important et une ASMR I (majeure). C'est rare, mais c'était une révolution.

Pour le produit, nous avons une étude comparative versus GLIVEC. La proportion de patients ayant une réponse moléculaire majeure à 12 mois (critère principal), c'est-à-dire le taux de BCR-ABL inférieur à 0,01, est de 47,2 dans le groupe bosutinib (BOSULIF) versus 36,9 dans le groupe comparateur, donc un ordre de grandeur de 10 % en faveur de ce produit, comme l'a montré l'autre comparateur.

La proportion des patients ayant une réponse cytogénétique complète qui se voit au caryotype à 12 mois était un critère de jugement secondaire mais hiérarchisé. Elle était de 77 % dans le groupe bosutinib et 66 % dans le groupe comparateur.

La réponse moléculaire majeure sur 18 mois. Nous n'avons donné en principale celle à 12 mois. Nous arrivons à celle à 18 mois, aussi un critère hiérarchisé. Elle n'a pas été évaluée, car le nombre d'événements était faible. Nous n'avons pas le nombre de patients remplissant le critère. La séquence hiérarchique s'arrête ici. Nous ne pouvons pas conclure sur les autres critères, notamment sur la réponse cytogénétique complète, sa durée, la survie sans événement et la survie globale.

En termes de tolérance, la fréquence des effets indésirables graves était de 24,2 % dans le groupe bosutinib et de 12,4 % dans le groupe imatinib. L'incidence des événements de grade supérieur ou égal à 3 a été de 56 % dans le groupe ibrutinib, 41,9 % dans le groupe comparateur. Les événements supérieurs de grade supérieur à 3 les plus fréquemment rapportés (plus de 10 %) étaient une augmentation des taux des ALAT (19 % dans le groupe bosutinib) et neutropénie (10 % le groupe imatinib).

Au total, les données de cette étude pivot démontrent un gain sur la réponse moléculaire majeure à 12 mois (47 % versus 36 %, soit environ 10 %), une réponse cytogénétique complète sur 12 mois (77 versus 66 % ; critère hiérarchisé) sans toutefois de gain démontré notamment sur des critères cliniques comme la survie sans progression ou la survie globale avec un suivi court de l'étude pivot, puisque ce sont les résultats à 12 mois. Comme signalé au départ, sur le recul actuel pour l'imatinib, nous sommes à 10 ans.

Par ailleurs, le profil de tolérance a montré une augmentation de certains événements graves sous bosutinib par rapport à imatinib, d'ordre digestif principalement. On n'a pas de données de

comparaison par rapport à nilotinib, évalué par la Commission il y a près de huit ans, qui avait aussi démontré une supériorité par rapport à imatinib.

Au total, nous laissons le choix : le partage d'une ASMR par rapport à imatinib paraît un peu éloigné, ou vous accordez une ASMR V dans la stratégie thérapeutique comprenant les deux traitements.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci.

**M. Le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Dans le traitement de la LMC, les choses ont été complètement bouleversées par les inhibiteurs de la tyrosine kinase. Le GLIVEC est le plus utilisé en pratique parce qu'il a une tolérance un peu meilleure que les autres. Les résultats de celui-là sont supérieurs en termes de rémission cytogénétique et de réponse cytogénétique complète, qui sont un élément extrêmement important. Nous n'avons pas de données plus longues, ce qui est dommage. La toxicité est un peu plus importante. Je serais plutôt favorable à un ASMR V dans la stratégie.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Je ne comprends pas que l'on dise que les données ne sont pas matures alors que le gel de la base était il y a trois ans. Je suis étonné de ne pas avoir de données de survie en 2019.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Les données que nous avons sont celles soumises à l'AMM. Il est probable, comme vous l'avez signalé, qu'il y ait une analyse actualisée, mais qui n'a pas été déposée dans le dossier.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Est-ce qu'on ne peut pas la demander ?

**[REDACTED], pour la HAS.-** Avec prudence, comme la séquence hiérarchie s'est arrêtée, je ne sais pas quel critère vous voulez évaluer.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Quand je lis le document, elle s'est arrêtée parce qu'il n'y avait pas assez d'événements ou je ne sais quoi. Ce n'est pas une non-significativité, me semble-t-il.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Ce n'est pas l'absence de significativité mais l'immaturation des données à l'époque.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Maintenant, on est trois ans plus tard. Je ne vois pas pourquoi nous ne pouvons pas faire un nouveau coup d'œil sur les données.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Elles n'ont pas été déposées.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Je comprends. Pourquoi ne pas le demander ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Le laboratoire nous soumet toutes les données utiles et nécessaires. Elles ne sont pas disponibles, sinon ils les auraient soumises.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Par exemple, sur le dossier discuté la semaine dernière, nous étions incertains sur les décès d'une molécule. Là, c'est pareil. Nous sommes frustrés sur le fait que nous avons le nez sur les datas à x mois, et c'était il y a trois ans. Je ne comprends pas que l'on ne puisse pas demander plus.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est comme cela. Nous n'avons pas les données. Je ne suis pas sûr que cela change la face du monde. Il n'y a pas trop de suspense.

██████████, pour la HAS.- Il est peu probable que nous ayons un gain sur la survie globale. Pour le nilotinib, nous avons les résultats d'analyse de la survie, et c'était non significatif.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Je ne parle pas de la survie globale, mais de la RMM sur 18 mois.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Nous pouvons spéculer que si les données avaient été très différentes, le laboratoire se serait empressé de modifier les choses. Elles ne doivent pas être si impressionnantes pour qu'on nous laisse un dossier un peu ancien.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Sans autre intervention, l'exposé était clair. Nous avons tenu compte des remarques. Il faut se prononcer sur le SMR et l'ASMR. SMR important demandé, qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : unanimité.

L'ASMR demandée est de niveau IV, qui est pour ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Dans la stratégie ?

**M. LE PRÉSIDENT.**- Tu voudrais V dans la stratégie ?

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Je demande.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Cela va se poser pour le V. Se pose le problème de savoir si c'est V dans la stratégie (et je t'en prie, cela change tout) ou V ex abrupto. ██████████ proposait de voter pour un ASMR V dans la stratégie.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Je pense que c'est Patrick.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Non, ils s'étaient prononcés. L'avis de Patrick comme membre de la CT doit être retenu plus que celui du chef de projet, mais cela résultait des réflexions que nous avons tous eues.

Qui est pour un ASMR V dans la stratégie ?

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR V : unanimité.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.**- Quand vous posez la question de l'ASMR IV dans la stratégie et V dans la stratégie, ce n'est pas pareil. Un IV dans la stratégie, cela veut dire que le médicament apporte un plus par rapport à tout ce qui existe déjà. C'est majeur. Nous nous invitons à vous baser sur les données que vous avez pour décider si un médicament serait mieux que ce qui existe déjà. Quand vous donnez un V dans la stratégie thérapeutique, cela veut dire que le médicament n'apporte rien de plus par rapport à ce qui existe déjà. Dans ce dossier, en l'occurrence, il y avait des alternatives. Au regard des données, le vote est en accord avec les données que vous avez.

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

