



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 2019

seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. VENCLYXTO – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M. Blondon doit quitter la salle.

██████████, pour la HAS.- Nous voyons une extension d’indication concernant le VENCLYXTO (vénétoclax), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités remboursables aux collectivités dans l’extension d’indication dans la LMC chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur, et il est donné en association au rituximab.

Le vénétoclax est un inhibiteur du BCL-2. Il s’agit d’une protéine anti-apoptotique fréquemment surexprimée notamment dans les LLC. L’inhibition du BCL-2 par vénétoclax entraîne un relargage des protéines pro-apoptotiques et déclenche l’apoptose des cellules malignes.

Pour rappel, cette spécialité dispose déjà d’une indication depuis décembre 2016 en monothérapie, dans deux situations, soit en présence de la délétion 17p ou la mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, c’est-à-dire les traitements ibrutinib et idelalisib, soit en absence de la délétion 17p ou la mutation TP53 chez des patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

La Commission pour cette monothérapie évaluée en 2017 a attribué un SMR important et une ASMR V dans le traitement de la LLC dans les deux situations, en présence de la délétion 17p ou la mutation TP53, uniquement chez les patients adultes ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B ou bien la situation de l’absence de la délétion 17p ou de la mutation TP53 chez des patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur des récepteurs antigéniques des cellules B, donc elle l’a réservé en traitement de recours.

La Commission a octroyé un SMR insuffisant pour justifier la prise en charge par la solidarité nationale de la LLC en présence de délétion et de mutation chez des patients adultes inéligibles à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, considérant que le vénétoclax en monothérapie n’avait pas de place dans cette indication au regard, notamment, des données, très limitées à l’époque, versées au dossier et du profil de tolérance de la spécialité.

Pour le dossier actuel, qui concerne son association avec le rituximab à partir de la deuxième ligne de traitement de la LLC, le dossier comporte une étude de phase III, MURANO, ayant eu pour objectif d’évaluer l’efficacité du vénétoclax en association au rituximab par rapport à la bendamustine et le rituximab (cette association était citée dans les recommandations à l’époque de l’instauration de l’étude) chez les patients atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, donc à partir de la deuxième ligne.

L’étude avait un critère principal, la survie sans progression évaluée par les investigateurs, et elle avait des critères secondaires hiérarchisés au nombre de trois. Le premier est le taux de

meilleure réponse complète, évalué par un comité de relecture indépendant. Le deuxième critère hiérarchisé était le taux de meilleure réponse globale, toujours évalué par un comité indépendant. Le troisième critère est la survie globale.

Pour ce dossier, nous avons sollicité notre expert hématologue, Étienne, qui a fait un rapport, qui vous a été transmis. Je lui laisse la parole pour commenter les résultats de l'étude et surtout expliciter la place dans la stratégie thérapeutique éventuelle.

M. le D^r LENGLINÉ. - J'ai fait un rapport qui est assez long. En effet, la difficulté d'évaluation du dossier est essentiellement liée au fait que la stratégie thérapeutique a évolué ces dernières années avec des développements concomitants de médicaments. Je ne reviens pas sur la leucémie lymphoïde chronique, une hémopathie assez fréquente avec plus de 500 cas par an.

La leucémie lymphoïde chronique ne pose pas de problème pour la moitié des patients, puisqu'il n'y a pas de conséquences sur la santé de l'accumulation de lymphocytes anormaux chez environ la moitié des patients. Toutes les études qui ont essayé de faire des traitements au stade A, c'est-à-dire avant qu'il y ait des conséquences sur la moelle osseuse, n'ont pas montré d'intérêt. Beaucoup de patients sont juste surveillés. En revanche, les vieux critères de Binet et de Rayleigh, quand la leucémie lymphoïde chronique commence avoir une influence sur la fonction de la moelle osseuse, il y a un retentissement sur la morbidité et la mortalité avec une anémie, une altération de la qualité de vie, éventuellement des infections responsables de la majorité des décès dans cette situation.

C'est une maladie extrêmement hétérogène sur le plan clinique. Cette hétérogénéité a été mieux comprise ces dernières années par les efforts de recherche notamment d'oncogénétique qui ont permis de trouver des anomalies génétiques récurrentes, vraisemblablement responsables de cette hétérogénéité clinique, notamment des anomalies de la protéine p53 qui sont associées à des durées d'évolution plus courtes et à une résistance au traitement classique par chimiothérapie.

La prise en charge en première ligne est définie essentiellement par des critères qui sont assez homogènes parce qu'il y a eu des efforts de standardisation des critères de traitement au plan international. J'en ai parlé initialement. Une fois que les patients ont des critères de traitement, il faut déterminer s'il y a une anomalie de p53. Dans ce cas, les chimiothérapies sont globalement peu efficaces. C'est dans ce contexte que l'ibrutinib avait eu une ASMR III en première intention chez ces patients. Dans les autres cas, c'est toujours une association d'un anticorps et d'une chimiothérapie qui est recommandée.

En deuxième ligne, c'est-à-dire en rechute, puisque tous les patients rechutent, la stratégie a évolué à partir du milieu des années 2000/2010, très récemment, notamment, avec l'ibrutinib qui a pris une place importante dans la stratégie thérapeutique en deuxième ligne grâce à l'étude RESONATE menée entre 2012 et 2013, c'est-à-dire à peu près la même période que le dossier qu'on évalue actuellement. Elle avait randomisé en ouvert ibrutinib à un traitement qui n'était pas totalement optimal, un anticorps anti-CD20 seul, ofatumumab, chez les patients avec LLC en rechute. Il y avait un gain important en PFS avec un hazard ratio à 0,13. L'étude a été

réactualisée récemment et retrouve des résultats assez consistants. Le problème de l'étude, c'est que le bras comparateur de l'époque n'était pas un traitement considéré comme un standard de traitement de LLC en rechute avec un anticorps seul.

L'idelalisib, un autre inhibiteur du BCR, avait été évalué dans le même contexte, mais ce traitement, malgré une évaluation initialement favorable, est de moins en moins utilisé, en raison de toxicités notamment digestives apparues dans les suites de l'évaluation initiale. C'est un traitement qui provoque un déficit de l'immunité cellulaire T probablement plus important que ce qui avait été évalué initialement avec des infections que l'on ne voit pas classiquement dans les contextes de leucémie lymphoïde chronique.

L'étude clinique présentée par [REDACTED] juste avant que je parle, c'est une étude de phase III, randomisée avec une stratification sur la présence d'une délétion de p53 sur le continent d'inclusion et sur le groupe de risque de LLC, qui avait comparé deux stratégies qui étaient, d'une part, l'administration d'une immunochimiothérapie par un anticorps anti-CD20, le rituximab, et une chimiothérapie par bendamustine. C'était six cycles de traitement. À l'époque du design de cette étude, c'était un standard de traitement tout à fait valable, reconnu et recommandé par la Société française d'hématologie, l'ESMO, et toutes les guidelines. Le bras expérimental, c'était une combinaison de six cycles de rituximab (comme dans le bras standard) et du vénétoclax avec comme originalité, que le vénétoclax était donné pendant une période de deux ans et arrêé et non pas comme l'ibrutinib qui dans le même contexte avait été évalué jusqu'à progression de la maladie.

Les critères d'inclusion de traitement étaient standards, selon les recommandations consensuelles au plan international : les patients ayant déjà eu des traitements de première ligne, qui était combinaison d'un anticorps et chimiothérapie. C'était assez standard.

L'étude a été menée en ouvert, avec une justification dans la note d'intérêt thérapeutique, qui est difficile à comprendre. Le placebo aurait pu être utilisé, à la fois avec un placebo IV pour remplacer la bendamustine dans le groupe expérimental et un placebo per os pour remplacer le vénétoclax.

Le critère de jugement principal de cette étude est la survie sans progression, appréciée par les investigateurs. Il est relativement objectif, car la définition de la progression dans la LLC se base sur des critères biologiques plutôt objectifs et pas subjectifs. Il y a eu une revue par un comité indépendant des critères de réponse et survie sans progression qui même s'ils n'étaient pas inclus dans l'analyse statistique, étaient relativement concordants avec l'étude des investigateurs. C'est une critique méthodologique qui est importante mais qui ne modifie pas vraiment la façon de voir l'étude.

La survie globale était en troisième critère de jugement secondaire. Il n'a pas pu être analysé puisque les premiers critères devaient arrêter l'analyse. Ils n'étaient pas significatifs.

La première analyse intermédiaire de l'étude était préspecifiée au protocole et publiée dans le *New England* en 2018. Dans le dossier, il y a également une analyse avec un an de suivi

supplémentaire, 36 mois de suivi médian, ce qui n'était pas prévu au protocole, mais qui était relativement intéressant, puisque la plupart des patients du groupe vénétoclax avaient arrêté le traitement comme prévu.

La population de l'étude, c'est très standard : médiane d'âge 65 ans ; un tout petit peu plus jeune que les autres études de LLC en rechute ; 27 % d'anomalie p53. C'est attendu dans cette population de LLC en rechute. Il est notable que seuls cinq patients du groupe expérimental et trois patients du groupe standard avaient reçu précédemment un inhibiteur de BCR, du fait du développement concomitant. Sur le critère d'efficacité principal, l'essai est positif, avec un gain en survie sans progression, un hazard ratio à 0,17, soit une médiane de survie sans progression non atteinte dans le bras expérimental et de 17 mois dans le bras standard benamustine et rituximab.

L'analyse avec un recul plus important ne modifiait pas ce résultat. Je ne parle pas de la survie globale qui ne peut pas être interprétée, même si à 36 mois, il y avait 39 décès dans le groupe standard et 22 dans le groupe expérimental.

Sur le plan de la toxicité, de façon assez attendue, il y a moins de toxicités médullaires qu'avec l'utilisation de chimiothérapie : moins d'anémies, moins de thrombopénie et moins de neutropénie fébrile. Il y a une toxicité médullaire du vénétoclax mais plutôt modérée avec notamment des neutropénies mais conduisant moins souvent à des neutropénies fébriles. Un excès d'infection, qui était observé dans les deux groupes avec 12 et 15 pneumonies supérieures à grade 3 dans les deux groupes respectivement dont trois décès liés à cette pneumonie dans le groupe vénétoclax. Je n'en parle pas, car en ce moment, il y a une alerte notamment de la FDA et de l'ANSM sur le risque de surcroît d'infection dans des contextes d'utilisation de vénétoclax dans des essais de myélome, sachant que ce surcroît d'infection dans l'étude ne semblait pas différent entre les deux groupes. C'est très difficile de distinguer le signal du bruit quand il s'agit d'infections liées à un déficit d'immunité humorale, c'est-à-dire que des patients avec une LLC en rechutes qui font des pneumonies, c'est un phénomène banal et fréquent. Il y a un bruit de fond lié à l'immunodépression sous-jacente liée à la maladie et au traitement précédent, assez difficile de départager de la toxicité ajoutée par le traitement expérimental. C'est plus simple quand ce sont des événements infectieux inattendus, comme des infections liées à un déficit de l'immunité cellulaire comme avec idelalisib ou autre.

Nous observons des syndromes de lyse tumorale liés à l'efficacité du traitement. Ce traitement semble avoir une activité antitumorale assez importante. Dès lors que le syndrome de lyse tumorale est reconnu et connu, ce sont des syndromes de lyse tumorale qui sont biologiques et non pas avec un retentissement clinique.

La critique de cette étude : il y a quelques critiques méthodologiques dont j'ai parlé. C'est une étude faite en ouvert, sans vraiment de raison. Le critère d'évaluation principal était fait par les investigateurs et non un comité indépendant. C'est une critique, mais il y a eu une relecture par un comité indépendant trouvant des résultats relativement consistants. Globalement, la qualité méthodologique est relativement acceptable.

La principale difficulté de ce dossier (j'y viens), c'est la place dans la stratégie thérapeutique. Le bras de comparaison était un bras de comparaison acceptable à l'époque où l'étude a été menée (contre rituximab et bendamustine), mais entre-temps, l'ibrutinib est devenu le standard de traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute.

Il faut rappeler que c'est devenu un standard de traitement rechute, parce qu'il s'était comparé à un standard de traitement à l'époque considéré comme non consensuel. Finalement, nous nous retrouvons avec une étude assez similaire à l'étude ibrutinib en rechute initiale. La deuxième chose qui rend l'analyse un peu plus difficile, c'est qu'entre temps, nous avons plus de recul avec l'utilisation de l'ibrutinib en contexte de rechute, et il y a des inconvénients à utiliser l'ibrutinib qui pourraient motiver de donner une place à vénétoclax en deuxième intention, notamment des études de cohorte de patients non inclus dans les essais montrant que le traitement par ibrutinib qui doit être donné jusqu'à progression, c'est-à-dire sans date limite d'utilisation, qui conduit fréquemment, dans certaines études, jusqu'à dans 40 % des cas, à un arrêt de traitement pour des problèmes de tolérance. Un traitement à l'ibrutinib augmente le risque hémorragique. Il y a un signal aussi de surcroît d'infection, notamment des aspergilloses cérébrales dont l'incidence est impossible à connaître.

C'est pourquoi j'ai fait un tableau récapitulatif des avantages et des inconvénients en fonction des données scientifiques dont nous disposons pour éventuellement placer l'ibrutinib ou la stratégie rituximab-vénétoclax en deuxième ligne, avec des arguments sur la méthodologie des études mais aussi des arguments cliniques dont nous avez pu en prendre connaissance et que je viens de l'évoquer.

En conclusion, c'était un peu long, mais il était bien de rappeler. C'est une situation clinique grave avec un besoin médical partiellement couvert. Tous les patients sous ibrutinib, malgré ce nouveau traitement, progressent avec des contre-indications à l'ibrutinib et des signaux de mauvaise tolérance. Le rapport bénéfice/risque de la stratégie rituximab-vénétoclax est acceptable. L'efficacité antitumorale de cette stratégie est établie.

On n'a pas de données en survie globale, mais les médianes de survie sans progression ne sont pas atteintes. Même si c'était prévu dans l'analyse statistique, il aurait été difficile d'avoir ce type de données avec aussi peu de recul.

En gros, les deux stratégies qui semblent possibles pour évaluer l'ASMR, c'est soit de considérer qu'il y a un bénéfice par rapport aux comparateurs de l'étude, qui est rituximab et bendamustine, soit de considérer que la stratégie thérapeutique a évolué et que l'on ne peut pas juger, puisqu'il n'y a pas eu de comparaison face à face de cette stratégie versus ibrutinib et de mettre ASMR V la stratégie globale. Mais c'est plus hasardeux, puisque nous n'avons pas d'argument montrant que c'est similaire. Je proposerais plus de mettre un ASMR IV en comparaison avec le comparateur de l'étude pour lequel nous avons les données.

Comme tout médicament nouveau, c'est une classe de médicaments nouveaux, même s'il y a bien une AMM, il faut faire un suivi des événements indésirables assez rapproché. Nous ne

sommes pas à l'abri d'avoir le même genre de surprises qu'après ibrutinib et de voir apparaître des événements indésirables plus rares mais non détectés au cours des études cliniques.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup d'abord pour cette belle mise au point pour l'évolution de la prise en charge de ces patients. Tu as raison de prendre ton temps. C'est très complet. Pour que ce soit clair dès le départ, on s'intéresse au traitement chez les non-mutés et en deuxième ligne.

M. le D^r LENGLINÉ.- Chez les patients en deuxième ligne qu'ils soient mutés ou non. Un tiers des patients de l'étude avaient...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous verrons après.

Les résultats à notre disposition, c'est chez les non-mutés.

M. le D^r LENGLINÉ.- Un tiers des patients avait des anomalies p53.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pourrions en parler, mais ce n'est pas si simple.

M. le P^r DUFOUR.- Chez les mutés, un tiers des patients avaient des délétions p17. Il y a des différences dans ces sous-groupes ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Aucune différence.

M. le P^r DUFOUR.- Dans ton tableau, tu mets que pour ceux qui sont mutés, en deuxième ligne, c'est vénétoclax monothérapie. Pour toi, il y a pas de place pour l'association ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est compliqué, car pour les mutés, les patients ne sont pas traités en première ligne par une association d'immunochimiothérapie. Ils reçoivent en première ligne de l'ibrutinib. Nous n'avons pas d'autres données que la phase II dont nous allons parler tout à l'heure sur l'utilisation de vénétoclax après ibrutinib. Il est difficile de recommander l'association rituximab-vénétoclax chez les patients mutés derrière ibrutinib sans avoir aucune donnée.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce que je voulais dire de façon maladroite. Il faudra en tenir compte dans notre avis. Tu repréciseras les choses.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il est sûr que les patients avec une mutation p53 qui sont traités d'emblée par ibrutinib, ils ne sont plus traités dans cette étude. Après, sur l'évaluation de la délétion 17p et la mutation p53, il faut distinguer les patients qui l'ont au diagnostic, au moment où ils sont traités en première ligne, de ceux qui l'ont acquise au moment de la rechute. Au moment du diagnostic de LLC, c'est 5 % des patients. À la rechute, c'est plutôt un tiers. Ce ne sont pas les mêmes patients dont nous parlons. Des patients ont été traités en première intention par une association immunochimiothérapie, parce qu'ils n'étaient pas mutés au moment du diagnostic, et rechutent avec une mutation et ils sont éligibles à rituximab-vénétoclax. Il faut préciser que la

recherche concerne une recherche faite au moment de l'inclusion dans l'étude, c'est-à-dire au moment du diagnostic de rechute, en deuxième ligne.

M. Le P^r GUILLOT.- Merci pour ton rapport très clair. Je suis gêné par le design de l'étude. Nous avons l'impression de comparer deux choses : d'une part, deux traitements « d'attaque », qui sont deux bithérapies comparées à six mois et après, on a un traitement d'entretien dans un bras et pas dans l'autre. On regarde les résultats de survie sans progression, critère logique en LLC, avec un délai moyen de 24 mois. Je ne sais pas si nous observons une stratégie avec traitement d'entretien versus une stratégie sans traitement d'entretien ou si c'est la comparaison de stratégies d'attaque rituximab-vénétoclax versus rituximab-bendamustine. Cela me gêne dans l'interprétation des chiffres.

Si on fait des comparaisons scandaleuses, que vous n'allez pas écouter, quand on regarde les courbes de PFS, on s'aperçoit que les six premiers mois, les courbes sont superposées et cela se détache au sixième mois, quand on commence un traitement d'entretien. François me regarde avec de gros yeux. Tu as raison ! Mais c'est un peu troublant. Nous avons déjà eu de tels dossiers avec à la fois une comparaison de traitements d'attaque, puis dans un bras, un traitement d'entretien et pas dans l'autre. Deux ans après, les gens qui ont un traitement d'entretien vont mieux que les autres. Est-ce parce qu'il y a un traitement d'entretien ou parce qu'ils étaient meilleurs au début ? J'ai l'impression que nous avons un bon produit, je suis d'accord, mais je suis gêné par cela.

M. le D^r LENGLINÉ.- Comme toute combinaison, c'est difficile de découpler l'effet des deux traitements. Si rituximab était donné dans les deux groupes, la différence, c'est d'un côté la bendamustine, et de l'autre côté, deux ans de vénétoclax.

Pour essayer de répondre et de découpler l'effet, nous pouvons nous baser sur les critères de réponses tumorales qui sont même à six mois, meilleures dans le bras vénétoclax avec des maladies résiduelles. Je n'en ai pas parlé, puisque dans cet essai, c'étaient des critères exploratoires, mais les maladies résiduelles sont beaucoup plus faibles dans le bras expérimental.

Il faut mettre en perspective que dans cet essai, il y a deux ans de traitement et non pas jusqu'à progression.

M. Le P^r GUILLOT.- Il y a un bras qui n'a que six mois de traitement.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est sans doute logique compte tenu des molécules.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je ne pense pas que cela augmente le nombre de cycles d'immunochimiothérapie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tu dis que le groupe comparateur était le bon puisqu'actuellement, la stratégie, c'est six cycles, sans faire de consolidation derrière.

M. le D^r LENGLINÉ.- Tout à fait.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai trois questions. Je n'ai pas saisi le fait que l'overall survival n'est pas analysé parce que dans la hiérarchie, je ne sais pas ce qu'a donné la comparaison du deuxième critère, mais le premier est largement positif. Pourquoi ne peut-on pas comparer la survie en troisième position ? Peut-être est-ce parce que la médiane n'est pas atteinte. Je n'ai pas compris pourquoi ce n'était qu'exploratoire, puisque les deux premiers étaient positifs.

Deuxième question, y a-t-il des comparaisons actuellement en cours...

M. LE PRÉSIDENT.- Si c'est différent, nous allons répondre question par question.

[REDACTÉ], pour la HAS.- Sur la première question, le critère principal, c'est la survie sans progression. Donc, ils ont fait l'analyse. C'est positif. On a 17 mois dans le groupe comparateur, et dans l'expérimental, la médiane n'a pas été atteinte avec le hazard ratio cité.

Puis, ils sont passés aux trois autres critères secondaires mais hiérarchisés. Le premier est le taux de réponse globale évalué par investigateur. Nous l'avons signalé. Quand ils sont arrivés au premier critère secondaire hiérarchisé, il n'y avait pas de différence démontrée.

M. le D^r KOUZAN.- Je n'avais pas saisi cela.

Y a-t-il des comparaisons actuellement en cours entre ibrutinib et ce médicament ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Non, il y a des évaluations de combinaison en cours. Je ne crois pas que nous aurons de données de comparaison face à face avec ibrutinib.

M. le D^r KOUZAN.- Pour la mémoire de la CT, qu'a eu ibrutinib comme ASMR ?

[REDACTÉ], pour la HAS.- C'était une ASMR III à son époque. C'est une monothérapie pour ibrutinib. Pour idelalisib, arrivé à la même époque, donné en association au rituximab, il a eu également un III, puis il a été réévalué.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour ibrutinib, c'était un comparateur l'ofatumumab, jugé comme acceptable puisqu'il avait une AMM (nous étions en 2015) mais pas totalement robuste, puisque la stratégie, c'était plutôt R-bendamustine, avec des données un peu différentes, puisqu'il y avait une démonstration sur la PFS et une démonstration sur l'OS sans qu'on puisse quantifier le gain en OS puisque les médianes n'étaient pas atteintes. De mémoire.

M. le D^r LENGLINÉ.- Le comparateur de l'étude actuelle est plus acceptable que celui de l'étude RESONATE.

M. le P^r CLANET.- Sur les syndromes de lyse tumorale, tu as dit « sans retentissement clinique » ou est-ce qu'il y a un retentissement, mais vous savez le prendre en charge et vous connaissez ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Ce sont des définitions bien établies. Le syndrome de lyse tumorale a deux composantes. Il y a le syndrome de lyse tumorale biologique défini par la phosphorémie, la kaliémie, les LDH ; et le syndrome de lyse tumorale défini par un événement clinique, une insuffisance rénale, un trouble du rythme ventriculaire, une épilepsie liée à l'hypocalcémie.

C'est bien défini. Des syndromes de lyse tumorale biologiques, dès lors que nous donnons un traitement avec une efficacité antitumorale importante, nous pouvons en observer. Le tout est de savoir que cela peut survenir pour prendre des mesures de surveillance et de prévention et éviter que les patients développent un syndrome de lyse tumorale clinique avec insuffisance rénale, trouble du rythme ventriculaire, etc.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sur la tolérance, il y a eu ce problème d'infections que nous notons dans l'étude. Ce n'était pas dans cette indication, mais dans le développement dans le myélome, il y a eu des problématiques majeures. Je crois qu'il y a eu des décès avec des infections. Il y a eu des problématiques majeures avec des infections. En pratique, cela se gère bien ?

M. le D^r LENGLINÉ.- La problématique de détecter les signaux de toxicité chez ce genre de patients est difficile. Soit il y a des infections que l'on ne voit pas habituellement, et c'est comme les aspergilloses cérébrales sous ibrutinib : même si c'est très peu fréquent, ce ne sont pas des infections qu'on a l'habitude de voir chez les patients qui ont des leucémies lymphoïdes chroniques. Sur des pneumonies bactériennes chez les patients ayant des déficits de l'immunité tumorale souvent assez profonde, liés à la maladie et aux traitements reçus antérieurement, c'est compliqué de pouvoir être certain que le surcroît d'infection est lié au médicament expérimental.

Là, je crois qu'il y avait, sur les pneumonies supérieures à grade III, le même nombre dans les deux bras. Il y avait juste trois décès dans le groupe vénétoclax. Je crois qu'il n'y en avait pas attribué comme liés à la pneumonie. L'analyse est très difficile à faire.

L'ANSM me corrigera peut-être. Mais dans des études dans vénétoclax liés au myélome, il y avait clairement des décès infectieux plus importants dans les bras expérimentaux.

M^{me} FERARD, pour l'ANSM.- Effectivement, c'est suite à un signal dans l'étude BELLINI, de phase III dans le myélome multiple. C'était un nombre de décès plus important versus placebo et les décès potentiellement liés à des infections. Du coup, cela a conduit à la suspension de nouvelles inclusions de patients dans l'essai dans le myélome multiple et pour les patients déjà inclus, revoir le médecin et « antibio », prophylaxie et surveillance du risque infectieux.

Du coup, en parallèle, dans l'indication de l'AMM, la LLC, il y a des investigations complémentaires de l'EMA. Cela a été demandé par le CHMP. C'est discuté en juillet. Il y a eu toute une liste de questions au laboratoire par rapport à ce risque. Il y aura une discussion là-

dessus au CHMP de juillet. C'est aussi évalué dans le cadre des PSUR. Nous aurons une discussion dessus. Ce sera déposé en août pour discussion en automne. Pour les essais dans le myélome multiple, soit c'est une suspension des initiations, soit c'est une surveillance particulière.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous serons vigilants.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est déjà dans le PGR, en « risque important identifié » (des infections graves).

[REDACTED], pour la HAS.- Par rapport au syndrome de lyse tumorale, quand la commission a évalué le produit, c'était une monothérapie, donc une voie orale, donnée à des patients qui le prennent en ambulatoire. Il y avait ce problème de lyse tumorale. Nous avons demandé, pour la première prise, qu'elle soit encadrée dans un milieu hospitalier.

Aujourd'hui, nous le voyons avec le rituximab qui est donné en hôpital de jour ou en hospitalisation, probablement. Cela permet d'encadrer un peu au moins la première prise dans un milieu encadré.

Deuxièmement, il s'agit de voir que dans l'étude, le syndrome de lyse tumorale de grade III-IV, et c'est noté avec une fréquence faible, 3,3 % dans le groupe vénétoclax-rituximab, versus 1,1 % dans le groupe comparateur. C'est probablement parce que l'administration conjointe était faite probablement dans un milieu encadré.

M. le D^r LENGLINÉ.- Et le risque était identifié.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans la stratégie thérapeutique, quand on n'est pas muté, on a le choix avec l'ibrutinib en monothérapie ou vénétoclax + rituximab pendant six cycles puis vénétoclax en monothérapie jusqu'à 18 mois. Comment en pratique clinique vous allez choisir si les patients sont éligibles aux deux ? Cela reste une incertitude qu'on devra traduire dans les écrits.

M. le D^r LENGLINÉ. Aujourd'hui, sur la base de données scientifiques, j'ai fait la liste des éléments qui pouvaient être des déterminants du choix entre une stratégie ou une autre, mais nous n'avons pas moyen d'aller plus loin dans la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons nous prononcer sur l'essai et les comparateurs.

M. le P^r THIERRY.- Avant, écouter la contribution de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Effectivement. Excuse-moi.

M. Le P^r THIERRY.- L'association s'appelle : Soutien, Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et à la Maladie de Waldenström. C'est une association de soutien en contact avec 2500 patients et 1500 professionnels.

Pour l'occasion, elle a envoyé un questionnaire à ses 2500 contacts et a eu 12 réponses de gens sous vénétoclax : 11 après un ou plusieurs traitements, comme rapportés. A priori, il y a une personne qui a eu le vénétoclax en premier traitement.

Dans ceux qui ont eu un ou plusieurs traitements, quatre le prennent seul et sept l'utilisent en association avec bendamustine, ibrutinib, rituximab, antifongique et antibiotique.

Sur le résultat de ces questionnaires, il faut retenir trois parties. Les symptômes : il y a un effet positif rapporté sur un certain nombre de symptômes, mais pas sur la fatigue. Il est rapporté, en signes importants : hyper-lymphocytose, enflure des ganglions, sueurs nocturnes, mais moins sur la fréquence des infections, l'anémie (même si c'est rapporté un peu) et quasiment pas du tout sur la fatigue.

Il y a un effet positif rapporté en nombre de patients sur le ressenti psychosocial : stress, anxiété, difficulté à dormir, dépression, un peu moins sur la répercussion sur la vie quotidienne.

Dans la question sur l'impact général, plus de neuf personnes répondent positivement à toutes les questions sur l'impact sur la modalité, l'observance, l'efficacité, la vie quotidienne, la relation avec le soignant et impact sur les proches. 12 personnes, c'est relativement significatif par le nombre de personnes sous ATU de cohorte qui doit être de quelques dizaines.

La contribution insiste sur les besoins de coordination hôpital/ville, notamment liés à la présence des effets secondaires, et milite en faveur d'une utilisation du vénétoclax en association.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord, merci. Le document était de bonne qualité.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis ennuyé par ce dossier. Je ne sais pas si nous évaluons une association en tant que telle ou une stratégie traitement d'entretien versus traitement d'attaque. C'est très gênant pour prendre la décision. Il y a un bras qui a un traitement d'entretien et pas l'autre.

In fine, que voyons-nous ? Nous voyons deux traitements d'attaque différents puis un traitement d'entretien, et nous ne savons pas ce que nous évaluons. Cela ne veut pas dire que le médicament n'est pas à retenir. Je pense qu'il est intéressant, bon, etc. Mais sur les taux de réponse en première analyse, nous n'avons pas de différence. Sur la PFS, qui est un critère pertinent, la différence est très significative, même peut-être parce qu'il y a ce traitement d'entretien.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous nous prononçons sur l'AMM, et c'est VENCLYXTO en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique ayant reçu un traitement antérieur. C'est l'association que nous étudions versus un autre traitement.

M. Le P^r GUILLOT.- L'étude nous donne les résultats de l'association plus l'entretien.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce gênant ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Cela peut être gênant selon les pratiques actuelles. Est-ce que les pratiques actuelles sont de donner un traitement avec six cycles et d'arrêter ou est-ce qu'elles ont déjà intégré un traitement d'entretien ? Cela voudrait dire que le comparateur de l'étude n'est pas adapté. Cela fait plusieurs questions sur le comparateur qui ne serait pas l'optimum. C'est difficile de se prononcer en absence de bon comparateur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- De façon réglementaire, vous devez vous prononcer sur l'AMM. C'est en association avec le rituximab. Mais dans la posologie, il est bien précisé que le vénétoclax doit être pris pendant 24 mois. Donc vous évaluez sur l'ensemble de la stratégie, qui comprend d'abord six cycles de rituximab + vénétoclax et après le vénétoclax en monothérapie, qui a été comparé à la stratégie de référence, si je reprends l'étude et les propos d'Étienne, car la prise en charge actuellement, c'est six cycles de rituximab et bendamustine. Mais c'est vrai qu'ils rajoutent ces six cycles d'entretien que l'on voit dans d'autres maladies en hématologie.

M. le P^r CLANET.- Nous sommes obligés de nous prononcer sur l'indication et sur la stratégie. Étienne, tu nous as bien montré que nous n'avions pas aujourd'hui les éléments pour donner une conclusion sur ce sujet. Il faut rester dans l'indication, sachant que nous sommes dans une situation arbitraire sur la stratégie.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je suis d'accord avec François. Nous ne pouvons comparer que des stratégies. Soit six cycles de chimiothérapie, soit deux ans de vénétoclax, soit ibrutinib jusqu'à progression. Nous ne pouvons pas savoir ce que cela aurait donné avec six mois de vénétoclax.

M. le P^r DUFOUR.- Une précision. Dans ce sur quoi nous devons nous prononcer, est-ce qu'on fait une différenciation s'il y a une délétion ou pas. Quand il y a délétion, ils ont ibrutinib en première ligne.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est ma réponse à Mathilde tout à l'heure. Ce ne sont pas forcément les mêmes patients qui ont une délétion au moment de la première ligne et au moment de la deuxième ligne. Il y a un certain pourcentage de gens qui l'ont acquise au moment de l'évolution, après un monochimiothérapie. Encore une fois, il faut rester dans le cadre du dossier et de l'étude. En tout cas, il n'y a pas d'élément pour les patients dans cette étude permettant de différencier une efficacité différente en présence ou en absence de délétion.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu le disais tout à l'heure.

[REDACTED], pour la HAS.- Un complément par rapport à la question de Bernard. Dans le myélome, ce n'est pas comme la leucémie aiguë où on a l'induction et un traitement qui vient après. Nous aurions eu cette critique si c'était le cas, si c'était une maladie où on fait un traitement d'attaque, on cherche une rémission et on fait l'entretien. Habituellement, ce sont des cycles donnés qui ramènent une espèce de rémission, mais il n'y a pas de traitement dédié dit d'entretien.

Pour répondre à la question, il faut scinder cette étude, s'arrêter à six mois, faire une évaluation et voir ce qu'apporte la bithérapie versus la deuxième bithérapie. Ensuite, il faut valider le concept de faire induction et entretien. Mais ce n'est pas reconnu dans la LLC.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ?

(Réponse négative)

Nous avons quand même simplifié une situation complexe. Il faut donc se prononcer sur VENCLYXTO en deuxième ligne dans le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique. Nous ne parlons plus de mutés ou non mutés. C'est VENCLYXTO associé au rituximab. Dans cette indication, nous avons une étude comparative versus bendamustine + rituximab qui nous apportait des résultats intéressants en survie sans progression, même si les limites ont été soulignées par Étienne.

Je pense qu'il n'y a pas d'autres remarques ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Il est utile de préciser si on vote l'ASMR dans la stratégie.

M. LE PRÉSIDENT.- Le SMR, c'est le SMR. L'ASMR, ce sera dans la stratégie...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez deux possibilités : voter, comme l'a dit Étienne, l'ASMR dans la stratégie, c'est-à-dire qui comprend l'ibrotinib, mais vous n'avez pas de comparaison à ce médicament en raison d'un codéveloppement. Vous pouvez voter versus le comparateur de l'étude c'est-à-dire versus les données, Rituximab + bendamustine. Il peut être utile de se mettre d'accord sur versus quoi vous votez, puisque cela va potentiellement influencer...

M. LE PRÉSIDENT.- C'est dans le cadre de l'étude et en comparaison rituximab-bendamustine.

M. le D^r LENGLINÉ.- Le plus logique est d'évaluer le dossier, donc de voter en comparaison avec.

M. Le D^r BINARD.- J'aurais été plus à l'aise de voter dans la stratégie. C'est une étude de stratégie. C'est une stratégie de faire une bithérapie plus traitement d'entretien plutôt qu'une stratégie d'un traitement de six mois et on voit ce qui se passe.

M. le P^r CLANET.- Alors, on va se trouver comparé à un médicament pour lequel nous n'avons aucun élément de comparaison. On le met au même niveau, sachant que l'on n'a aucun élément pour le comparer.

M. Le D^r BINARD.- Nous mettons souvent ASMR V parce que nous n'avons pas de données pour dire que c'est mieux ou moins bien, en considérant l'ensemble de la prise en charge. Je trouve difficile sur des temporalités différentes, deux ans/six mois, de vraiment comparer. Ce sont des études de stratégie. Cela apporte quelque chose, mais c'est de la stratégie, ce n'est pas le médicament.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis un peu pénible ce matin. L'étude est mal faite. Il fallait faire l'étude comme elle est initiée au début et une randomisation à six mois avec un traitement d'entretien ou pas. Nous avons les deux réponses. Nous savons si vraiment VENCLYXTO + rituximab était supérieur à bendamustine + rituximab. C'était clair. Nous avons où nous allons. Puis nous avons une autre information sur la maladie : un traitement d'entretien est utile ou inutile. Là, ils ont tout mis dans un package, et nous ne savons plus où nous habitons.

Clairement si nous votons sur les deux bras du début, nous mettrons du IV parce que les chiffres sont meilleurs. Mais nous n'apprécions pas la différence des deux bras du début mais la différence des deux bras in fine. Il faudrait alors voter dans la stratégie et la logique serait V.

C'est la difficulté du dossier. Cela veut dire que le design de l'étude est mal fait. Il faut le dire.

Excusez-moi !

M. le D^r KOUZAN.- Je suis gêné par ces réticences. Je voudrais demander à Étienne qu'il nous confirme qu'à l'époque où l'essai a été conçu, le bras de référence qui s'arrête au bout de six mois était le traitement standard de l'époque.

M. le D^r LENGLINÉ.- Tout à fait. C'était recommandé. Il n'est pas possible de faire des cycles de ce type de chimiothérapie, de les multiplier pendant deux ans. Cela donne des neutropénies fébriles sur une population fragile. Il n'y a probablement pas de bénéfice. Les stratégies n'ont pas de durée...

M. le D^r KOUZAN.- Si on se replace dans le contexte de l'époque, cela ne me gêne pas de designer un truc avec un entretien. Cela se fait dans d'autres pathologies comme le cancer du poumon.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne pouvons qu'être sensibles à la réflexion de Bernard. Nous avons deux solutions. Nous allons déjà voter pour le SMR. Pour l'ASMR, c'est soit ASMR IV versus comparaison dans l'essai bendamustine-rituximab, soit si ce n'est pas recevable, ce sera ASMR V dans la stratégie. Nous verrons et nous voterons. Je soumettrais au vote les deux options.

Nous votons le SMR.

Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 16 voix

Abstention : 1

Pour l'ASMR, nous votons pour les deux options. Qui est pour se caler sur l'essai clinique, c'est-à-dire versus bendamustine + rituximab ? Au plan méthodologique, c'est ce qu'il y a de mieux.

(Il est procédé au vote.)

Option 1 : 9 voix

Option 2 : 7 voix

Abstention : 1

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- L'option 1 était le vote par rapport aux données de l'étude, versus rituximab + bendamustine.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons VENCLYXTO + rituximab versus rituximab + bendamustine. Le laboratoire revendique un ASMR III. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 15 voix

ASMR V : 2 voix.

Le laboratoire revendique un ISP. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

Contre l'ISP : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous proposons d'adopter le 4 septembre et nous préciserons, dans la stratégie thérapeutique, le choix de traitement entre ibrutinib et vénétoclax + rituximab. S'il est difficile à faire, on fera les avantages et les inconvénients de l'un et l'autre pour que la stratégie de l'avis soit précise sur ce point.

