



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 juillet 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. VENCLYXTO – Réévaluation du SMR et de l'ASMR

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons à VENCLYXTO seul.

██████████, pour la HAS.- Je ne reviens pas sur les appréciations précédentes octroyées à VENCLYXTO en monothérapie qui ont été bien détaillées par ██████████ et M. Lengliné. Le dernier avis de la Commission de la Transparence datait du 5 juillet 2017 pour la monothérapie.

L'avis était porté par des résultats sur une étude de phase II non comparative. C'était l'étude M14-032. Il y avait une autre étude qui n'avait pas été retenue par la commission. Dans cette étude de phase II non comparative, à l'époque, nous avions des données uniquement sur des taux de réponse dans deux cohortes. Il y avait une cohorte de patients pré-traités par ibrutinib (donc en rechute et réfractaire à l'ibrutinib) et des patients en rechute et réfractaire à idelalisib. Nous n'avions pas de données sur des critères cliniquement pertinents de survie. La toxicité était relevée par la Commission, notamment hépatologique et le risque de syndrome de lyse tumoral.

Mais compte tenu du besoin médical important, la Commission avait attribué un SMR important et une ASMR V dans la prise en charge. Le périmètre était restreint. Pour les patients mutés, c'était uniquement chez les patients qui avaient reçu un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. Pour les non mutés, ils devaient avoir reçu une immunochimiothérapie et un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

La Commission avait souhaité réévaluer venétoclax en monothérapie sur la base des données de suivi de l'étude de phase II. À l'époque, l'AMM était conditionnelle à l'obtention de ces données de suivi d'étude de phase II.

En octobre 2018, le CHMP a évalué ces données de suivi et a levé l'AMM conditionnelle. L'AMM est maintenant pleine. C'est sur cette base que vous réévaluez VENCLYXTO aujourd'hui.

Pour les données actualisées, c'est sur un plus grand nombre de patients, 127, avec un suivi médian un peu plus long, de 14,3 mois. C'est une analyse de juillet 2017. Nous avons une réponse globale évaluée par l'investigateur contrairement à la première analyse où on avait une évaluation par un comité indépendant. Sur le taux de réponse globale, les chiffres sont globalement similaires à ce qui avait été vu dans la première analyse. Nous avons une réponse globale pour 74,8 % des patients dans le groupe en rechute ou réfractaire à l'ibrutinib et 66,7 % dans le groupe en rechute ou réfractaire à l'idelalisib. Par contre, la médiane de survie sans progression est disponible. Elle a été atteinte. Elle est de 24,7 mois pour l'ensemble des patients inclus, mais il reste que c'est toujours une étude de phase II non comparative. La pertinence de ce chiffre est donc limitée.

Nous avons également des données d'efficacité issues du suivi des patients traités en ATU. À l'époque, c'était d'abord une ATU nominative puis de cohorte. Malheureusement, ces données sont très parcellaires. Nous avons une réponse clinique documentée chez 10 sur 90 patients.

Pour les données de tolérance, pour le suivi de l'étude pivot, elles sont cohérentes avec ce qui a été vu au moment de l'AMM et du premier examen de la Commission. Par contre, il y a ce risque d'infection grave mis au PGR comme risque important identifié, comme discuté pour le dossier précédent, et ce signal dans l'étude BELLINI dans le myélome.

Au total, on a des données de suivi plus longues sur un nombre de patients un peu plus élevé, mais avec les mêmes limites précédemment relevées par la commission sur le design de l'étude. Cela ne permet toujours pas d'apprécier l'impact de VENCLYXTO sur la mortalité en monothérapie chez les patients dont le périmètre de remboursement a déjà été défini par la Commission.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je n'ai rien à ajouter. C'est très clair. Nous n'avons pas beaucoup plus de données. Encore une fois, nous pouvons regretter qu'avec quasiment une centaine d'ATU...

██████████, pour la HAS.- 93.

M. le D^r LENGLINÉ.- Nous avons des données sur 10 patients.

██████████, pour la HAS.- Le laboratoire sollicite le maintien de la note précédente : SMR important, ASMR V.

M. LE PRÉSIDENT.- Avec des frustrations mais des résultats dans la lignée de ce que nous avons eu auparavant.

Y a-t-il des remarques ?

M. Le P^r GUILLOT.- Nous venons de voter une association avec ce produit chez des patients qu'ils soient mutés ou pas en deuxième ligne. Là, nous allons voter en monothérapie chez des patients mutés en deuxième ligne ou en intolérance. Quel sera le critère de choix ? Chez un patient muté en deuxième ligne, vous allez faire l'association ou la monothérapie ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Les données que nous avons, c'est après inhibiteur de BCR. Dans l'étude MURANO, il y avait très peu de malades : cinq ou six patients qui avaient déjà reçu un inhibiteur du BCR. C'est vraiment le fond du problème du développement concomitant.

La question de fond, c'est : qu'ajoute le rituximab dans une stratégie basée sur le vénétoclax ? Nous n'avons pas la réponse. Quand ibrutinib s'est comparé à R-ibrutinib, on s'est rendu compte que le rituximab n'apportait pas. Cela ne se fait plus de combiner le rituximab avec l'ibrutinib. Là, on verra peut-être que rituximab n'apporte pas grand-chose dans la stratégie vénétoclax, mais aujourd'hui, on ne peut pas le savoir.

Est-ce que les patients de la phase II mériteraient d'avoir en plus du rituximab ? Je n'ai pas d'avis.

M. LE PRÉSIDENT.- La réflexion est pertinente, mais je ne vois pas comment on pourrait changer l'évaluation précédente, malgré ce qui vient d'être dit.

M^{me} le D^r GARNIER.- Au niveau des conditionnements, il est précisé qu'il est préférable d'avoir un conditionnement pour un mois, sauf que nous sommes dans un cas où nous raisonnons par semaine. Peut-être que les conditionnements sont plus judicieux tel qu'ils sont faits là. En bithérapie, les cycles étaient bien de 28 jours. Peut-être que nous pouvons enlever cette recommandation qui est moins justifiée ici. Il vaut mieux se caler sur semaine.

██████████, pour la HAS.- C'était dans l'avis précédent.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons le supprimer, mais il y a plusieurs dosages. Il y a des boîtes de sept lorsque l'on commence l'adaptation posologique. Mais quand on est à pleine dose, donc à 400 mg, vous aviez souligné précédemment que le boitage en 112 n'était pas adapté pour ces patients qui sont à l'équilibre et pour lesquels nous délivrons un traitement pour un mois. La remarque ne portait que sur le boitage 112 quand le patient est à dose pleine. Nous pouvons maintenir ou pas, comme vous le souhaitez.

M^{me} le D^r GARNIER.- Comme la bithérapie précisait que c'était des cycles de 28 jours, je me demandais si ce n'était pas plus judicieux de rester sur ce format. Comme cela on sait où on en est. On est en semaine et pas forcément sur un traitement au long cours comme la bithérapie où on est sur des cycles de 28 jours.

██████████, pour la HAS.- 28 par rapport à 30 ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Oui, nous raisonnons sur des mois de 28 jours au lieu de 30, mais c'est une remarque.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est surtout important pour la période d'augmentation de posologie. À dose d'équilibre, en pratique, c'est en ville. Je ne crois pas que ce soit très gênant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous maintenons la recommandation à dose d'équilibre, donc qu'à 400 mg/jour, vous préféreriez avoir des boîtes adaptées à 30 jours de délivrance.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote.

Le laboratoire ne souhaite pas modifier l'évaluation. Il avait un SMR important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 16 voix

Abstention : 1

Qui est pour un ASMR V ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- [REDACTED] l'a rappelé : pour la monothérapie, vous avez recommandé qu'une hospitalisation le jour de l'administration soit réalisée pour la monothérapie. Vous proposons d'ajouter que c'est vénétoclax en monothérapie. En bithérapie, comme il y a rituximab, les patients sont hospitalisés.

Ce serait : la Commission recommande qu'une hospitalisation a minima le jour de l'administration par voie orale de la première dose de vénétoclax en monothérapie soit réalisée pour l'ensemble des patients en raison du risque de syndrome de lyse tumorale.

Êtes-vous d'accord pour maintenir la phrase ?

M. Le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas l'impression qu'une hospitalisation d'une journée va prévenir la lyse tumorale ou alors c'est parce qu'on leur fait de l'éducation thérapeutique, qu'on leur explique l'hydratation, etc. Ils vont prendre leurs comprimés et repartir dans la journée. La lyse tumorale ne va pas arriver immédiatement. Je ne vois pas la pertinence. Si c'est pour faire de l'éducation thérapeutique, pourquoi pas ? Mais après, je ne vois pas trop... Étienne, tu as plus d'expérience.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je rejoins ta remarque. La lyse tumorale est immédiate, mais ce n'est pas une hospitalisation d'une journée qui... Après, le fait de venir pour avoir une injection de rituximab en hôpital de jour permet de garantir qu'il y ait une certaine hydratation. Mais le principe de la prise en charge du syndrome de lyse tumorale, c'est d'abord de le reconnaître, de savoir que cela existe et de pouvoir le monitorer. Une grande partie des problèmes que l'on a, c'est quand cela a été négligé et que c'est une semaine plus tard que le patient fait son ionogramme sanguin et qu'il a une insuffisance rénale aiguë. Dès lors que c'est reconnu, que les patients sont capables de s'hydrater et que l'on peut faire un ionogramme le lendemain...

M. le D^r DARMIAN.- Est-ce que le plus important n'est pas le suivi biologique plus que l'hospitalisation ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, nous pouvons recommander qu'il y ait un monitoring du syndrome de lyse tumorale, plus qu'une hospitalisation.

M. le P^r DUFOUR.- Dans l'histoire de lyse, il y a un lien avec la masse tumorale.

M. le D^r LENGLINÉ.- Bien évidemment.

M. le P^r DUFOUR.- Il faut peut-être préciser. Ce n'est peut-être pas la peine d'hospitaliser quelqu'un qui va se retrouver avec 20 000 lymphocytes.

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, mais quand ils sont au stade d'avoir une nécessité de traitement, généralement, la moelle est massivement envahie par des lymphocytes de LLC.

M. le P^r DUFOUR.- On peut peut-être préciser l'hospitalisation en cas de masse tumorale importante.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il y a deux options. Soit on enlève cette notion d'hospitalisation, ce qui me semble une option envisageable, et on ajoute à la place que vous recommandez un monitoring du syndrome de lyse tumorale par un bilan biologique pour tous les patients.

M. le D^r LENGLINÉ.- Cela me paraît pas mal. Après, c'est à l'appréciation du clinicien : un patient fragile sous inhibiteur de l'enzyme de conversion... Il y a des critères qui vont entrer en ligne de compte pour juger qu'un patient va être plus fragile qu'un autre quand c'est une population de sujets âgés souvent avec co-médications et parfois des insuffisances rénales. Nous pouvons proposer de faire un monitoring systématique du syndrome de lyse tumorale et en cas de forte masse de juger l'éventualité d'une hospitalisation pour le surveiller.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est évident et suffisamment bien organisé.

M. le D^r LENGLINÉ.- Le syndrome de lyse est connu des hématologues.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela pourrait être : la Commission recommande un monitoring systématique du syndrome de lyse tumorale, et la pertinence d'une hospitalisation doit être évaluée au cas par cas notamment en cas de grande masse tumorale.

M. le D^r LENGLINÉ.- Cela me va.

M. le D^r KOUZAN.- Cela ne fait pas partie du B.A.-BA du métier d'hématologue ? Est-ce qu'il ne faut pas supprimer ce genre de mention ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela arrive à la Commission de vraiment souligner un effet secondaire. Vraiment pour alerter tout le monde, cela peut avoir un peu de sens dans la recommandation de bon usage de préciser si l'examen est indispensable, car il pourrait compromettre la sécurité d'un patient. Vous le faites régulièrement dans les recommandations.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est pourquoi laisser « l'appréciation du jugement clinique » me semble raisonnable.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous apportons généralement la précision. Je vous souhaite une bonne continuation. Je cède la présidence à Michel.

