



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2019

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. SPRYCEL – Extension d'indication

M. LE PRÉSIDENT. - [REDACTED] est toujours à la manœuvre.

M^{me} GATTULLI pour la HAS. - Nous rappelons M. Dufour et M. Daubert.

(L'expert est joint au téléphone.)

M. LE PRÉSIDENT. - Rebonjour pour le dossier suivant, SPRYCEL.

[REDACTED], pour la HAS. - Bonjour, vous évaluez la demande d'inscription de SPRYCEL (dasatinib) en comprimés pelliculés et poudre pour suspension buvable sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication des patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiquée, en association à une chimiothérapie. SPRYCEL ne dispose pas d'AMM dans cette indication chez l'adulte.

Pour rappel, la LAL à chromosome Philadelphie est une maladie de très mauvais pronostic. L'arrivée de GLIVEC (imatinib) en association à la chimiothérapie a considérablement augmenté le bénéfice des patients en termes de rémission complète et de survie globale. En 2014, vous avez octroyé à GLIVEC un SMR important et une ASMR de niveau I dans la stratégie, sur la base d'une étude de phase III comparative versus cohorte historique, considérant qu'il représentait le traitement de choix des patients pédiatriques atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiquée.

Cette demande d'inscription repose principalement sur les données d'une étude pivot de phase II monobras, comparative versus cohortes historiques, ayant évalué en ouvert l'efficacité et la tolérance du dasatinib associé à la chimiothérapie chez 106 enfants et adolescents atteints de LAL à chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiquée.

Le critère principal était la survie sans événement à trois ans. Ce critère était hiérarchisé.

En dépit des réserves méthodologiques de cette étude dont je laisserai discuter les experts, le dasatinib en association à la chimiothérapie a démontré la supériorité versus la chimiothérapie seule, la non-infériorité versus l'imatinib en association à la chimiothérapie et l'absence de supériorité versus l'imatinib en association à la chimiothérapie.

Les critères secondaires n'étaient pas hiérarchisés et sont considérés comme exploratoires, notamment la survie globale à trois ans de 91,5 %.

Il n'y a pas de donnée de qualité de vie dans cette étude.

Les revendications du laboratoire pour dossier sont un SMR important et ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et le laboratoire revendique un ISP chez les très jeunes enfants. Il revendique une place en première intention, au même titre que l'imatinib.

Le rapporteur pour ce dossier est M. Lengliné et je laisse la parole au Docteur Amandine Bertrand pour présenter son rapport.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Nous vous cédonons la parole. Je me permets de vous demander de parler lentement. Au téléphone, c'est plus compliqué.

M^{me} le D^r BERTRAND. - Je comprends.

Le rapport pour le SPRYCEL est beaucoup plus court que pour le blinatumomab, probablement moins complexe.

Je ne vais pas reprendre les données épidémiologiques. Il est important de préciser que le pic de la LAL Ph+ en pédiatrie est entre un et cinq ans. C'est une leucémie rare chez l'enfant. Cela représente 3 à 5 % des cas de leucémie. Le pronostic était très péjoratif avant l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine kinase. Actuellement, la survie à quatre ans est de l'ordre de 95 %.

Du fait de la faible population, les études randomisées comparatives n'ont pu être conduites. Les deux études présentées sont avec des comparaisons historiques.

La première étude, l'étude CA180372, reprenait le schéma de chimiothérapie BFM antérieure, en remplaçant l'imatinib par le dasatinib (SPRYCEL), à une dose de 60 mg/m²/jour. Le dasatinib était administré en continu jusqu'à la fin du traitement d'entretien pour les patients ne recevant pas une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et jusqu'à 12 mois post-greffe pour les patients allogreffés. L'objectif principal était hiérarchisé, ce qui peut poser question puisque l'objectif premier était de démontrer la supériorité du SPRYCEL par rapport à la chimiothérapie seule, ce qui n'est plus le traitement de référence depuis l'AMM du GLIVEC. Il aurait peut-être été plus judicieux d'inverser l'ordre hiérarchique des deux premiers objectifs. Cette étude a permis de démontrer la supériorité de l'association SPRYCEL + chimiothérapie à la chimiothérapie seule, la non infériorité du SPRYCEL au GLIVEC (avec des survies sans événement à trois ans à 66 % pour le dasatinib versus 59 % pour l'imatinib, donc à vérifier sur une plus grosse cohorte).

L'étude CA180204 était une étude prospective évaluant l'efficacité et la tolérance du SPRYCEL en association avec un schéma de chimiothérapie de type COG chez les patients atteints de LAL Ph+, selon deux schémas d'administration : soit en continu à la dose de 60 mg/m²/jour ou en discontinu à la dose de 60 mg/m²/jour les deux premières semaines de chaque bloc de chimiothérapie. Les patients ayant reçu le dasatinib selon l'AMM ne constituent qu'une petite cohorte (9 patients). La survie globale était de 94,7 %, et la survie sans événement à trois ans de 88,4 %.

Dans ces deux études, la tolérance était correcte. Cependant, il n'est noté aucune comparaison avec la tolérance connue de l'imatinib.

La stratégie thérapeutique actuelle consiste en une chimiothérapie en trois phases : un traitement d'induction permettant d'obtenir une rémission cytologique complète, un traitement de consolidation permettant de prolonger la rémission complète et un traitement d'entretien d'environ deux ans avec de la chimiothérapie métronomique associée à une prophylaxie neuro-méningée.

En fonction des situations, une allogreffe de cellules souches peut être envisagée.

Les recommandations publiées en 2018 intègrent un inhibiteur de tyrosine kinase dirigé contre BCR-ABL pendant les trois phases de chimiothérapie. Le GLIVEC, premier ITK ayant obtenu l'AMM, était donc le premier choix jusqu'à l'AMM du SPRYCEL. Cependant, la galénique du GLIVEC exclusivement sous la forme de comprimé entraîne des difficultés d'administration chez l'enfant avec des posologies parfois un peu incertaines.

Le médicament a-t-il un impact sur la morbi-mortalité ? Oui, mais au même titre que l'imatinib. En effet, l'adjonction d'un ITK à la chimiothérapie conventionnelle a plusieurs fois démontré son efficacité, et l'étude CA180372 a démontré la non-infériorité du SPRYCEL comparé au GLIVEC en termes de survie sans événement.

Le médicament est-il susceptible d'avoir un impact sur l'organisation des soins ? Oui, notamment en population pédiatrique. En effet, la galénique en suspension buvable permet une facilité d'administration et un dosage plus précis. De là à dire que cela a un réel impact sur la qualité de vie, c'est un peu compliqué.

La population cible des patients relevant de l'indication de l'AMM (à peu près 5 % des patients atteints de leucémie) est de 55 à 91 patients par an, dont 20 à 34 nouvellement diagnostiqués. Le pic d'incidence des LAL Ph+ étant chez les petits enfants (de 1 à 5 ans), il peut être estimé qu'une majorité de ces patients ne sont pas en mesure d'avaler des comprimés et/ou que la dose nécessaire entraînera une manipulation par les parents, à la maison, des comprimés d'imatinib. Il est donc envisageable que près de 95 % des patients bénéficient d'une forme en suspension buvable.

En conclusion, le SPRYCEL semble donc avoir un réel intérêt dans la population pédiatrique atteinte de LAL Ph+, de par son efficacité similaire à l'imatinib, avec une galénique plus adaptée à la population pédiatrique. La population cible est estimée autour de 50 à 100 patients par an.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup.

Je cède la parole comme tout à l'heure à Étienne Lengliné, expert interne.

M. le D^r LENGLINÉ. - À nouveau, une étude de phase II non comparative. Mon point de vue sur la faisabilité d'une étude de phase III est un peu différent avec ce dossier. Clairement, c'était faisable. Il y a un traitement de référence avec l'inhibiteur qui est couramment utilisé, l'imatinib. Ce sont des études internationales. La proportion de patients chez l'enfant est faible de leucémie à chromosome Philadelphie, mais une étude de phase III est faisable.

Je n'ai pas beaucoup de commentaires par rapport à ce qui vient d'être dit. Selon les données, avec leurs limites méthodologiques, cela a l'air de faire à peu près pareil que l'utilisation d'une chimiothérapie intensive + imatinib. Je voudrais mentionner le fait que les stratégies de traitement des LAL à chromosome Philadelphie sont assez différentes chez l'adulte et l'enfant. Chez l'enfant, une part de l'efficacité du traitement doit être liée au fait qu'on a maintenu des schémas de chimiothérapie assez intensifs alors que chez l'adulte, on a basé la plupart du traitement chez l'inhibiteur. Cela peut avoir un effet sur l'analyse des résultats quand nous

changeons d'inhibiteur. Chez l'adulte, nous avons maintenu la place de la greffe de moelle alors que chez l'enfant, la place de la greffe de moelle a diminué. Peut-être que l'effet de l'inhibiteur est moins important que la persistance de chimiothérapies assez intensives.

En comparaison avec une série historique de chimiothérapie, ce n'est pas un résultat intéressant. Je suis en phase avec l'expert externe. Ce n'est pas le traitement de référence. Il ne faut pas prendre en considération ce résultat de supériorité.

En revanche, cela a l'air de faire à peu près pareil que l'imatinib avec le niveau de preuve ¹⁰ est celui d'une comparaison à une cohorte historique.

Sur la galénique et l'intérêt de disposer d'une suspension buvable, en effet, surtout avec les blocs de chimiothérapies intensives, qui sont des chimiothérapies vraiment fortes qui donnent beaucoup de mucites, cela peut être intéressant de disposer d'une suspension buvable. Prendre des comprimés quand on a une mucite et que l'on n'est pas capable de manger une biscotte, c'est compliqué, mais nous n'avons pas cette donnée dans le dossier.

Je n'ai pas grand-chose d'autre à dire.

M. LE PRÉSIDENT.- En termes d'efficacité, vous pensez, l'un comme l'autre, que c'est un médicament très intéressant. Pour le site au même niveau que GLIVEC avec au plan méthodologique des limites que vous avez soulevées : comparaison versus cohorte historique, une phase III qui était possible. C'est un peu dommage pour le développement de ce médicament. Vous l'avez dit tous les deux.

Avez-vous des questions aux experts, notamment l'externe ?

M. le Dr ROSENHEIM.- Du point de vue méthodologique, l'intervalle de confiance n'est pas à 95 %, mais à 90 %. C'est un peu en faveur pour une étude de non-infériorité.

Mme le Pr BRAGUER.- Il prendrait la place du GLIVEC et non pas en échec du GLIVEC. Comment on le situe ?

M. le Dr LENGLINÉ.- Ce serait intéressant d'avoir l'avis de l'expert externe. Chez l'adulte, nous n'avons pas les mêmes stratégies, mais je ne pense pas qu'il prendrait la place du l'imatinib qui est encore largement utilisé en première ligne dans le traitement des leucémies lymphoblastiques à chromosome Philadelphie de l'enfant.

Mme le Dr BERTRAND.- Je n'ai pas entendu la question.

Mme le Pr BRAGUER.- Finalement, comment le situer par rapport à l'imatinib ? Est-ce qu'il prendrait la place en première ligne au lieu de l'imatinib ? Est-ce qu'on le réserve en cas d'échec de l'imatinib ? Où le positionner ?

Mme le Dr BERTRAND.- C'est une vraie question. Très sincèrement... Non... C'est une vraie question, la place en tant que telle. Se baser sur un remplacement total du GLIVEC, « juste » sur un attrait galénique qui n'est pas négligeable (nous sommes d'accord), est-ce que ce n'est pas un peu trop lourd ? Je ne sais pas.

M^{me} le Dr DEGOS. - Ne pourrions-nous pas dire de le réserver au cas où l'imatinib n'est pas possible d'être administré ?

M^{me} le Dr BERTRAND. - Pour l'instant, c'est un peu ce que nous faisons. Si nous tombons chez des enfants qui n'avalent pas les comprimés, plus que d'écraser les comprimés, nous essayons de privilégier une autre solution. Après, oui, il me paraîtrait logique de garder le GLIVEC en première intention et le réserver juste en cas d'échec de prise de comprimés.

M. le Dr LENGLINÉ. - Du coup, nous sommes encore dans le domaine de l'avis d'expert, mais je pense qu'il est raisonnable de considérer que le médicament a un intérêt en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib. Après, je ne vois pas les données (ni dans le dossier ni dans la littérature) confortant l'idée de remplacer l'imatinib par le SPRYCEL avec un bénéfice pour les malades.

M^{me} le Dr DEGOS. - Dans le dossier, il y avait aussi un problème de bioéquivalence entre la forme poudre et la forme en solution. Est-ce relevant du point de vue clinique ou est-ce les choses sont à peu près cadrées pour vous ?

M^{me} le Dr BERTRAND. - Pour moi, d'après ce que j'avais vu dans le dossier, c'était finalement un problème qui avait été soulevé au début, mais qui a été bien étudié avec des abaques bien définis et une posologie bien définie. Non, pour moi, ce n'est plus un problème.

M^{me} le Dr DEGOS. - Merci.

M. le Pr GUEYFFIER. - Pouvez-vous rappeler sur quelle base le GLIVEC avait obtenu un ASMR I dans cette indication ? Était-ce un essai comparatif randomisé ?

[REDACTED], pour la HAS. - Il a une ASMR I sur la base d'une comparaison versus une cohorte historique. Le contexte était différent. Il n'y avait que des chimiothérapies.

M. le Pr NIAUDET. - Nous parlons chez l'enfant, mais qu'en est-il chez l'adulte (SMR et ASMR) ?

[REDACTED], pour la HAS. - Pour GLIVEC ou SPRYCEL ?

M. le Pr NIAUDET. - Les deux.

[REDACTED], pour la HAS. - Pour SPRYCEL, il n'y a pas d'indication chez l'adulte.

Pour GLIVEC, l'ASMR était...

M. le Dr LENGLINÉ. - Je propose de voter ASMR V.

M. Le Pr GUILLOT. - Pour reprendre ce qu'a dit Étienne, cela dépend de la réponse à la question de Diane. Si le SPRYCEL est réservé aux patients en échec, en intolérance, en incapacité à recevoir GLIVEC, il a un certain intérêt, car il remplit une case vide. S'il est positionné comme le GLIVEC, car on n'a pas beaucoup d'éléments pour différentier, c'est du V. Selon la réponse à la question de Diane, l'ASMR n'est pas le même.

M. le Dr LENGLINÉ. - La réponse est un avis d'expert.

M. Le Pr GUILLOT..- Dans un cas, on remplit une case vide.

M. le Dr LENGLINÉ..- Clairement, il y a un intérêt à disposer d'un autre inhibiteur qu'uniquement l'imatinib. En dehors de la galénique, il y a des patients intolérants, qui sont des effets secondaires gênants (douleur, crampes, troubles digestifs, etc.). L'imatinib peut être un médicament, sans en connaître les déterminants, mal toléré chez certaines personnes. Il y a un intérêt à disposer d'un autre inhibiteur que l'imatinib.

M. le Pr CLANET..- Y a-t-il des données pour dire quand on donne l'autre, il n'y a pas d'effet indésirable de famille ?

M. le Dr LENGLINÉ..- Pas forcément, certains sont liés à la classe et d'autres non.

M. LE PRÉSIDENT..- Nous pouvons espérer que des patients qui n'ont pas été influencés par le GLIVEC pourront l'être par le SPRYCEL en cours de traitement.

M. le Dr LENGLINÉ..- En termes d'efficacité ou tolérance ?

M. LE PRÉSIDENT..- D'efficacité.

M. le Dr LENGLINÉ..- In vitro, la dasatinib est plus efficace pour inhiber la kinase. Nous avons peu de réticence sur l'efficacité. Mais en cas d'inefficacité d'un inhibiteur, il faut faire une analyse des mutations du domaine tyrosine kinase qui peut parfois prédire la sensibilité aux différents inhibiteurs.

Mme le Dr DEGOS..- L'imatinib est en première intention et on réserve les autres à une résistance ou une mutation.

M. le Dr LENGLINÉ..- Dans les situations d'inefficacité, oui. Après, on peut avoir une inefficacité sans mutation. Cela existe aussi.

M. LE PRÉSIDENT..- Dans l'AMM, c'est nouvellement diagnostiqué.

M. le Dr LENGLINÉ..- Nous nous éloignons du débat sur le dossier actuel.

M. LE PRÉSIDENT..- Non, c'est l'AMM : les patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à Chromosome Philadelphie nouvellement diagnostiquée en association à une chimiothérapie. Nous sommes d'accord. C'est bien « nouvellement diagnostiqué ».

[redacted] pour la HAS..- Pour répondre à la question, chez l'adulte, pour GLIVEC, l'avis date de 2007 et c'était aussi une ASMR I dans la LAL nouvellement diagnostiquée.

M. LE PRÉSIDENT..- Nous vous remercions beaucoup de nous avoir aidés. Nous allons délibérer maintenant entre nous.

Mme le Dr BERTRAND..- D'accord. Très bien. Merci beaucoup. Au revoir.

(L'expert raccroche.)

M. LE PRÉSIDENT..- Nous avons déjà dit beaucoup de choses. Étienne, tu veux conclure ?

M. le Dr LENGLINÉ. - Pour conclure raisonnablement, nous pouvons dire que le SMR est quand même important, car il y a un besoin médical. En revanche, le traitement de référence reste une chimiothérapie intensive associée à l'imatinib. Comparaison du traitement de référence, je ne vois pas d'amélioration du service médical rendu apportée. Pour moi, c'est ASMR V dans la stratégie incluant une chimiothérapie intensive combinée à l'imatinib.

M. Le Pr GUILLOT. - Si nous restons comme tu le proposes, Monsieur le Président, dans le libellé strict de l'AMM, on ne va pas valoriser une forme galénique, donc on partage le V. Mais si on le met dans la case manquante des gens qui sont intolérants ou résistants au GLIVEC, il faut valoriser. Le plus simple est de rester sur l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT. - Nous n'avons pas le choix. Il faut être pragmatique.

M. le Dr ROSENHEIM. - Je me demande s'il ne faut pas être plus précis et dire V par rapport à GLIVEC ou I comme GLIVEC.

M. LE PRÉSIDENT. - Il faut être précis sur le V : par rapport à GLIVEC, V dans la stratégie, car cela n'a rien à voir.

M. le Pr NIAUDET. - Cela veut dire qu'on le dévalorise par rapport à GLIVEC.

M. LE PRÉSIDENT. - Il n'est pas dévalorisé, mais on dit que par rapport à GLIVEC, il n'apporte pas plus. Si nous considérons que ce n'est pas plus, mais pas moins et que c'est ASMR V comme GLIVEC, c'est bien pour lui.

Nous votons sur le SMR. Celui demandé est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité (19 voix)

Pour l'ASMR, compte tenu de tout ce qui a été dit, qui est pour un ASMR IV dans la stratégie thérapeutique ? Celà se situe par rapport à GLIVEC.

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 7 voix

ASMR V : 18 voix

La rédaction aura beaucoup d'importance.

Le laboratoire demande un Intérêt de Santé Publique chez les très jeunes enfants. S'il y a un ISP, c'est essentiellement basé sur le mode d'administration plus facile et la prise en charge plus facile de ces enfants. À savoir si cela mérite un Intérêt de Santé Publique.

Mme le Pr DEGOS. - Nous pouvons le mettre dans la rédaction sans donner un ISP. Cela paraîtrait plus cohérent avec nos exigences d'ISP.

M. LE PRÉSIDENT. - Est-ce que quelqu'un a une autre remarque ?

M. le Dr LENGLINÉ.- Non, le besoin est partiellement couvert, la prévalence est faible et la gravité est importante. Donc, il faudrait avoir un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'amélioration importante dans le parcours de santé et de vie. Je ne crois pas que l'on ait des données pour l'un ou pas l'autre.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis pour l'avis de Françoise qui est de ne pas délivrer d'ISP, mais impliquer l'avantage que présente le produit quant à son mode d'administration.

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : unanimité (19 voix).

Merci beaucoup. Il faudra une rédaction soigneuse.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour la place dans la stratégie, souhaitez-vous le positionner en seconde intention par rapport à GLIVEC ou sans préciser dans la stratégie ?

M. LE PRÉSIDENT.- Seconde intention, c'est sévère. On ne peut pas faire cela.

M. le Dr LENGLINÉ.- Il faut coller au dossier.

[REDACTED], pour la HAS.- En restant en première ligne, nouvellement diagnostiquée.

M. LE PRÉSIDENT.- Les spécialistes en feront leur affaire. Il y a une rédaction qui sera soigneuse. Merci pour vos avis.