



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 mai 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. XALKORI 200 - 250 mg (LAGC) - (ALK) (crizotinib) (CT-20117) PFIZER PFE FRANCE -**  
**Audition Extension d'indication**

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- On a un peu d'avance soudain.

(*Jérôme Krulic, Sandrine Benaroche et Charlotte Rigaud rejoignent la séance.*)

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Bonjour. Vous êtes au complet. Je vous accueille pour cette réunion de la commission. Vous avez demandé une audition pour votre médicament XALKORI dans le cadre de l'utilisation dans le lymphome anaplasique à grandes cellules. Je vais demander à notre chef de projet de rappeler les éléments du dossier brièvement. Puis vous aurez un quart d'heure précisément pour votre présentation. Ensuite, nous aurons 10 minutes également précises pour discuter votre présentation.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n'y a pas de rapport.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire Pfizer dans le cadre de l'audition de XALKORI, crizotinib, au dosage de 200 milligrammes et 250 milligrammes en gélule qui est indiqué dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK positif, systémique, en rechute ou réfractaire.

Dans le cadre de la première demande d'inscription sur la liste de la Sécurité sociale et des collectivités, vous avez rendu un avis le 19 avril dernier favorable au remboursement de XALKORI, pour lequel vous avez octroyé un service médical rendu important. Vous avez jugé également que cette spécialité était susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En ce qui concerne l'amélioration du service médical rendu, compte tenu des données des études de phase I, il suggérant une activité antitumorale du crizotinib dans le LAGC pédiatrique. ALK positif, en rechute ou réfractaire, avec des taux de réponse globale respectifs de 88,5 % et de 56,3 % et des taux de réponse complète respectifs de 80,8 % et de 50 %. Compte tenu également du besoin médical partiellement couvert dans le traitement de deuxième ligne et plus du LAGC ALK positif chez l'enfant, et également de l'amélioration atteinte, mais non étayée des conditions de soins par rapport à la chimiothérapie, avec une administration par voie orale du crizotinib, sous forme de gélule à domicile. Mais au regard de l'absence de données comparatives dans la population pédiatrique visée, dont les résultats ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du crizotinib par rapport aux alternatives disponibles. Au regard également de données de tolérance limitées chez l'enfant en termes de durée de recul, avec un suivi médian de moins d'un an, de la survenue potentielle d'une toxicité oculaire et d'une neutropénie de grade 3, 4, des incertitudes en matière d'efficacité et de tolérance qui résultent de la qualité peu robuste de la démonstration, et de l'absence de plan de développement visant à lever ces incertitudes. Vous avez considéré que XALKORI n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu,

ASMR de niveau V, dans la stratégie thérapeutique en deuxième ligne et plus du LAGC ALK positif, en rechute ou réfractaire, chez les patients pédiatriques de 6 à 18 ans.

En ce qui concerne la place dans la stratégie thérapeutique, la Commission a considéré qu'en pédiatrie, malgré le faible niveau de preuve des données fournies et les incertitudes qui en découlent sur son efficacité, XALKORI est une option de traitement en deuxième ligne et plus du LAGC, ALK positif chez l'enfant à partir de 6 ans, qui est en rechute ou réfractaire.

Selon les recommandations en vigueur concernant la prise en charge de cette pathologie, XALKORI peut-être indiqué en bridge pour induire la rémission avant l'allogreffe ou en monothérapie au long cours, si l'option de l'allogreffe n'est pas retenue, dans les situations suivantes : notamment en cas de rechute précoce, moins d'un an après diagnostic, en cas de maladies réfractaires à la chimiothérapie, ou en cas de rechute après échec de deux lignes de traitement.

Je laisse la parole à nouveau au vice-président et au laboratoire.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

**M<sup>me</sup> BENAROCHE.**- Merci. Nous allons vous partager la présentation. Merci beaucoup. Merci Monsieur le Président et Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la commission Transparence. Merci également Madame, pour le rappel du contexte.

Je suis Sandrine Benaroche, Directeur de l'accès au marché. Je suis accompagnée par le Docteur Jérôme Krulik, qui est directeur médical Onco, par Madame Karine Goga, qui est responsable médicale en hématologie et également accompagnée par le Docteur Rigaud, que je laisse se présenter.

**M<sup>me</sup> Le Dr RIGAUD.**- Bonjour. Je suis oncologue pédiatre à Gustave Roussy depuis un peu moins de dix ans. Je suis très impliquée dans la prise en charge des lymphomes, et notamment des lymphomes anaplasiques à grande cellule, puisque je suis référente nationale pour ces pathologies et également co-chair du groupe européen pour les ALCL.

**M<sup>me</sup> BENAROCHE.**- Pour rappel, XALKORI a fait l'objet de deux développements dans des maladies oncologiques rares, pédiatriques, avec une population cible très limitée de moins de 10 patients et deux AMM ont été obtenus. Vous avez d'ailleurs récemment évalué ces deux dossiers.

Le premier dans les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires, ALK positif, non résécables, en rechute ou réfractaires, chez les patients pédiatriques. Cette indication a obtenu une ASMR IV.

Le deuxième dossier, dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, ALK positif, également en rechute ou réfractaires, chez les patients pédiatriques. Cette dernière indication, comme on vient de le rappeler, a obtenu un ISP, un intérêt de santé publique, afin de valoriser l'intérêt collectif et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique. C'est ce qui fait l'objet de notre venue ce jour.

En effet, nous souhaitons que la commission de la transparence revienne sur son appréciation de l'ASMR pour le requalifier de V à IV afin de reconnaître le progrès thérapeutique qu'apporte cette molécule, le crizotinib, dans la prise en charge. Cette demande se fait en considérant premièrement que cette indication a fait l'objet d'un plan de développement pédiatrique spécifique dans le LAGC. C'est une maladie rare pour laquelle la faisabilité d'une étude comparative avec un haut niveau de preuve n'était pas envisageable. Que XALKORI, dans cette indication, apporte effectivement une réponse partielle besoin médical identifié. XALKORI est aujourd'hui le premier et le seul traitement à disposer d'une AMM dans cette indication. Il s'agit du premier entrant, je dirais, dans cette stratégie. Cette spécialité a également été largement utilisée en France grâce à la mise en place d'un accès compassionnel, qui a été suivi d'un accès précoce.

Je laisse la parole au Docteur Rigaud, qui va vous partager son expérience riche et exhaustive sur la prise en charge du LAGC pédiatrique.

**M<sup>me</sup> Le Dr RIGAUD.**- Le lymphome anaplasique à grandes cellules, c'est, comme vous l'a dit Madame Benaroche, une maladie rare. Tous les cancers pédiatriques sont des maladies rares. Les lymphomes non hodgkiniens, c'est à peu près 200 nouveaux patients de moins de 15 ans en France chaque année. Parmi ces 200 patients, il y a à peu près 10 à 20 % de patients avec un lymphome anaplasique à grandes cellules, dont 90 % ont un remaniement de ALK.

Parmi ces patients, il y en a à peu près 30 % qui relèvent après un traitement de première ligne. En pratique, ça nous fait 5 à 6 nouveaux patients par an qui vont avoir un LAGC ALK positif en rechute ou réfractaire.

C'est une maladie qui, comme tous les lymphomes de type pédiatrique, contrairement à ce que l'on peut voir chez l'adulte, est un lymphome de haut grade, agressif, avec une fréquence des atteintes extra-ganglionnaires. Bien sûr, comme tous les lymphomes agressifs, il engage le pronostic vital à court terme, si on ne met pas en place un traitement rapide. Il y a des particularités dans cette maladie qui sont notamment des patients qui peuvent être très mal au moment du diagnostic de la rechute, avec des détresses respiratoires en lien avec une atteinte pulmonaire qui ressemble un peu à une à une lymphangite, des syndromes d'activation macrophagique qui sont classiques dans cette maladie et des atteintes leucémiques qui sont plutôt rares, mais qui peuvent avoir un nombre univers leucocytose assez importante.

Il y a aussi une gravité qui est élevée pour les formes qui ne répondraient pas à la chimiothérapie, qui serait mise en place en première ligne. Puisque par définition, elles sont chimio-résistantes et qu'il va falloir apporter une autre solution.

Le standard thérapeutique actuel est basé sur la polychimiothérapie. C'est un standard que l'on connaît très bien puisque c'est un protocole, le protocole ALCL99, que l'on utilise en première ligne depuis 1999. C'était un protocole dans lequel ont été inclus un peu plus de 500 patients au niveau international. On a beaucoup de recul. On sait que ce sont des patients qui vont très bien guérir. On a un taux de survie globale qui est à 90 %, à 10 ans. A 10 ans, 70 % des patients vont être guéris de leur maladie, avec juste le traitement de première ligne, 4,5 mois de chimiothérapie. Ceux-là seront guéris.

Puis il y a 30 % de patients qui vont avoir, soit une maladie qui ne répond pas à la chimiothérapie, c'est assez exceptionnel, mais cela existe, soit des patients qui vont rechuter et qui peuvent présenter des rechutes multiples. Pour voir quel traitement on met en face, on classe ces rechutes en fonction du délai de la rechute.

Pour les patients qui présentent des formes réfractaires, des rechutes qui apparaissent moins de trois semaines après la fin du traitement de chimiothérapie, on considère que ces patients sont soit chimio-résistants. Ils ont progressé pendant la chimiothérapie, donc ils ne répondent pas du tout à la chimiothérapie. Ou ils ont été mis en rémission complète, mais ils rechutent de façon précoce dès qu'on arrête la chimiothérapie. Ils ne sont donc pas chimio curable. Actuellement, nous n'avons pas d'alternative thérapeutique pour ces patients puisque la chimiothérapie n'est pas une option.

Pour les rechutes dites précoces qui surviennent plus de trois semaines après la fin du traitement et jusqu'à un an après le diagnostic, le standard qui a été publié récemment dans l'étude ALCL rechute publiée en 2020, c'est la polychimiothérapie. Il y a différents types de polychimiothérapies, d'induction assez forte, suivie d'une consolidation par l'allogreffe, puisque l'allogreffe fait vraiment du sens dans cette maladie qui est une maladie assez immunogène.

Cette stratégie permet de guérir les patients dans 60 à 75 % des cas avec l'allogreffe, mais elle est associée avec une toxicité aiguë qui est assez importante. Mais surtout, elle est associée à une toxicité sur le long terme, qui est la toxicité de l'allogreffe faite chez des patients pédiatriques pour lesquels on va avoir un impact sur la croissance, sur la fertilité. C'est une stratégie qui actuellement est très discutée dans le groupe français, dans le groupe européen et qu'on actuellement ne recommande plus l'allogreffe en première ligne de rechute. On essaye de la repousser pour essayer de limiter, essayer de guérir les patients autrement, comme on a plusieurs options thérapeutiques maintenant, et essayer de repousser le moment où l'on va arriver à cette toxicité, si jamais on doit aller à l'allogreffe.

Enfin, le dernier type de rechute, ce sont les rechutes tardives qui surviennent plus d'un an après le diagnostic. Elles sont actuellement, selon nos recommandations, traitées par de la vinblastine avec de très bons résultats. Une chose à noter, c'est que la vinblastine n'est pas adaptée dans le cas de chute sous une forme agressive. C'est peu souvent le cas sur des rechutes tardives, parce que ce n'est probablement pas la même biologie, mais cela peut arriver. Là, la vinblastine n'a pas une durée d'action assez rapide. Ensuite, l'administration de la vinblastine doit se faire pour les patients en milieu hospitalier une fois par semaine, pendant deux ans. Pour certains patients c'est particulièrement lourd et difficile à tolérer.

Le crizotinib ici, qui est le premier inhibiteur de ALK à avoir été développé dans cette maladie et développé tout court, puisque c'est enregistré depuis 2010 dans le cancer du poumon de l'adulte, nous a apporté, puisqu'on s'en sert déjà hors AMM, une réponse à certains besoins qu'on avait dans cette pathologie. C'est le cas dans les formes réfractaires, de façon évidente, puisque ce sont des patients pour lesquels la reprise de la chimiothérapie ne fait pas de sens, ils ne répondent pas à la chimiothérapie. C'est le cas en rechute précoce pour essayer de diminuer la toxicité en lien avec l'allogreffe, et essayer de repousser l'allogreffe en s'en servant comme d'un traitement au long cours. Et en rechute tardive, on a la pharmacie qui

fonctionne très bien, mais pour certains patients, en termes de qualité de vie, c'est compliqué d'être vus à l'hôpital toutes les semaines.

L'activité antitumorale dans cette maladie a été effectivement montrée au travers de trois études. Comme le disait Madame Benaroche, faire une étude comparative dans cette maladie, c'est assez compliqué puisqu'on n'a pas beaucoup de patients à inclure dans ces études, et des patients qui ne sont pas traités tout à fait en fonction du délai de rechute. Ça fait donc des sous-groupes vraiment très petits. Ce n'est pas simple de faire une étude randomisée.

En ce qui concerne l'activité antitumorale, l'étude princeps, pour nous, c'est la première étude qui est l'étude du COG qui a été publiée pour la phase I en 2013, et pour la phase II en 2017. Les taux de réponse globale sont plutôt excellents dans le lymphome anaplasique à grandes cellules, autour de 90 % de réponse globale et 80 % de réponse complète, ce qui est vraiment ce qui nous intéresse. Le délai médian de réponse est assez rapide, moins d'un mois. Mais dans la vraie vie, pour des patients qui sont vraiment très malades, et en réanimation du fait de leur lymphome, on voit vraiment une amélioration dans les heures ou dans les jours qui suivent la prise. Ce sont vraiment des améliorations assez rapides.

La seconde étude, j'en parlerai peu. Elle n'inclut que trois patients pédiatriques et donner un niveau de réponse en pédiatrie, ce n'est probablement pas par cette étude qu'on le fera. On a vu via le biais de l'étude AcSé crizotinib que finalement, les adultes avaient un taux de réponse qui n'était pas aussi bon que celui des études pédiatriques, ce qui pourrait expliquer qu'on n'est que 50 % de réponses complètes dans la deuxième étude citée ici. Dans l'étude AcSé crizotinib, le taux de réponse tout mélangé est autour de 67 % tout-venant, patients adultes et pédiatriques. Quand on regarde les 10 patients pédiatriques inclus, on a une réponse complète autour de 80 %. En pédiatrie, on n'a probablement pas les mêmes maladies que chez l'adulte, et on a un taux de réponse complète qui est clairement meilleur.

La tolérance de XALKORI est connue depuis un moment chez l'adulte et on commence à la connaître aussi en pédiatrie. L'effet secondaire principal que l'on retrouve le plus chez nos patients, c'est effectivement la neutropénie de grade 3 ou 4, qui est finalement assez facile à manager en diminuant les doses de traitement. Puisque la dose enregistrée pour le crizotinib est de 280 milligrammes par mètre carré deux fois par jour, alors que l'on sait que l'on a aussi des réponses à 165 milligrammes par mètre carré, et des réponses complètes. On a vraiment une marge de manœuvre pour diminuer la dose du traitement s'il n'est pas suffisamment bien toléré par le patient.

En ce qui concerne les effets secondaires ophtalmologiques, c'est quelque chose qui nous a surpris quand l'alerte est sortie. Parce que dans ma pratique quotidienne, je connais à peu près 21 patients traités par crizotinib. On avait repris les données de ces patients. Ce n'était pas quelque chose qui nous avait interpellés, la toxicité oculaire. Sur les 20 patients traités, seuls 2 patients ont présenté un flou visuel de moins de 24 heures en termes de toxicité oculaire. Du fait du *warning*, on a suivi de façon plus rapprochée tous nos patients avec des consultations ophtalmologiques. Pour l'instant, on n'a pas eu de retour particulier sur le plan ophtalmologique pour ces patients.

Enfin, le crizotinib améliore aussi la qualité de vie des patients. Pour des patients qui sortent de quatre mois et demi de chimiothérapie intensive, qui ont connu des hospitalisations pour aplasie fébrile, qui ont une chute des cheveux, etc. Toutes les toxicités que l'on connaît de la chimiothérapie, ils sont souvent très surpris de pouvoir prendre ce traitement qui met en réponse leur maladie, et qui leur permet, à côté de ça, de retrouver une vie normale, d'aller à l'école avec des venues à l'hôpital, certes, mais qui sont tout de même beaucoup moins fréquentes que quand on met en place un traitement par chimiothérapie.

**M<sup>me</sup> BENAROCHE.**- S'il nous reste une ou deux minutes, juste pour conclure. Pour reprendre peut-être ce qui vient d'être mentionné et extrêmement bien décrit, nous revendiquons dans le cadre de cette audition une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, compte tenu des différents éléments, du caractère grave et extrêmement rare et pédiatrique du lymphome **anaplasique** à grandes cellules, ALK positif, systémique, en réchute ou réfractaire.

En particulier, nous souhaiterions la reconnaissance des données cliniques disponibles et qui confirment l'efficacité antitumorale du crizotinib dans cette situation clinique. Ces données sont limitées dans un contexte où la mise en place d'une étude comparative robuste est complexe dans ce type de maladies extrêmement rares. En plus, à composante pédiatrique, où il n'y a pas de consensus sur la prise en charge thérapeutique. Les données cliniques montrent une quantité d'effets importants en termes de réponses globales et complètes.

Nous avons vu également le délai d'action court, le profil de tolérance acceptable et plus favorable que les protocoles de chimiothérapie utilisés en pratique, en particulier à long terme dans un contexte pédiatrique. Nous avons également évoqué l'amélioration majeure des conditions de soins et de la qualité de vie des patients et des aidants. Compte tenu de l'administration per os et à domicile et la réponse apportée par XALKORI, qui est la première molécule à obtenir une AMM dans cette situation, qui répond à un besoin médical non couvert dans les **lymphomes anaplasiques à grandes cellules** en réchute ou réfractaires.

Je vous remercie pour votre attention et nous sommes à votre disposition pour vos éventuelles questions.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Merci beaucoup. Voilà les questions qui arrivent. Première question, Sylvie Castaigne.

**M<sup>me</sup> Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- Bonjour. Quand on avait vu le dossier, on avait été gêné un peu tout de même pour l'interprétation de l'importance de la réponse à XALKORI. On était persuadé de l'initiation de la réponse, mais on n'avait pas tellement suivi des patients. C'est-à-dire que sur la cohorte de 22 patients, on avait 10 patients qui avaient été allogreffés. On imagine que le suivi ne dépendait évidemment pas, dans ce cas, du crizotinib. Pour les autres patients, on ne savait pas. On avait l'impression que ce médicament faisait partie d'un tout, c'est-à-dire de plusieurs médicaments donnés pour essayer de guérir ces enfants. J'ai l'impression que c'est un peu ça, qu'ils s'additionnent tous les uns les autres, éventuellement dans une histoire de la maladie. Mais on était gêné de ne pas avoir un peu de suivi. Je ne sais pas si vous en avez plus à nous dire ou pas.

**M<sup>me</sup> Le Dr RIGAUD.**- En pratique, c'est effectivement des patients pour lesquels, dans le cadre de l'étude dont on a parlé, il n'y a pas de suivi. Mais nous commençons à bien connaître ces patients, et à avoir des patients qui ont été traités de façon prolongée par du crizotinib. L'enjeu pour nous n'est pas tellement la réponse complète à ce traitement, puisque, comme vous l'avez dit, la réponse complète est assez facile à obtenir.

L'enjeu pour nous est plutôt de traiter ces patients suffisamment longtemps pour obtenir une réponse moléculaire suffisamment profonde pour faire qu'il n'y ait pas de rechute brutale à l'arrêt de ce traitement, ce qui a été constaté chez les patients adultes avec des lymphomes anaplastiques à grandes cellules. Ils ont été traités par crizotinib jusqu'à réponse complète, et quand on arrêtait le crizotinib, si on l'arrête trop tôt, les patients rechutent.

On est encore en train d'ajuster la durée optimale de traitement pour savoir combien de temps il faut traiter ces patients pour qu'il n'y ait pas de récidive par la suite, secondairement. Parfois, encore une fois, on va remettre le traitement si le patient achète quand on l'arrête. Il y a des patients aussi qui sont guéris maintenant, en ayant été traités de façon suffisamment prolongée par un inhibiteur de ALK et par du crizotinib. La durée exacte est probablement un peu différente pour chaque patient, parce qu'on s'adapte aussi au suivi moléculaire de la maladie.

C'est peut-être une maladie que l'on pourrait comparer à ce qui se fait un peu dans les LMC avec les traitements, les ITK qui ont été mis en place. Ils sont en train de prolonger de plus en plus la durée d'administration des traitements. Je pense qu'ils en sont à 7 ans maintenant. C'est un peu ce que l'on essaye de faire aussi, de trouver la bonne durée de traitement pour les patients, pour éviter qu'il y ait une rechute brutale à l'arrivée. Mais clairement, le suivi en maladie moléculaire joue un rôle.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Justement, y a-t-il un plan de développement pour avoir ces résultats dans le contexte ? Parce qu'on avait aussi souligné ce problème pendant la réunion.

**M<sup>me</sup> BENAROCHE.**- Je ne sais pas, Docteur Rigaud, si vous voulez évoquer SACHA ?

**M<sup>me</sup> Le Dr RIGAUD.**- Effectivement, je ne suis pas la dépositaire de SACHA. Ce sont mes collègues de Gustave Roussy qui gèrent cette base. SACHA, c'est une base de données qui a été mise en place pour suivre les traitements innovants en pédiatrie, qui sont pour beaucoup prescrits hors cadre, puisqu'on a très peu d'AMM pour des molécules innovantes en oncologie pédiatrique.

Dans le cadre de SACHA, il y a un enregistrement sur toute la France, parmi tous les centres de la SFCE, des patients traités par une molécule innovante dont le crizotinib. Il y a des enregistrements de données de sécurité et de données de réponse qui restent des données, qui ne sont pas des données dans le cadre d'un essai clinique. Ce ne sont pas non plus des données complètement propres, mais on peut aller voir ce qu'il se passe pour ces patients, et on pourrait avoir un suivi un peu différent. Je ne sais pas si vous voulez rebondir là-dessus.

**M<sup>me</sup> BENAROCHE.**- On a pris note de votre demande de données complémentaires, compte tenu des limites qui viennent d'être évoquées. Concernant l'étude SACHA, on est en train d'évaluer les différentes sources de données disponibles qui nous permettraient de répondre de manière plus exhaustive et la plus qualitative possible aux demandes qui ont été formulées. Ce que nous vous proposons, c'est peut-être de revenir avec des propositions de synopsis dans les délais impartis.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Serge Kouzan.

**M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Bonjour. J'ai modifié ma question parce qu'elle a été en partie répondues. Je voulais savoir, parmi les patients LAGC que vous avez, quelle est la proportion de ceux qui vont avoir un traitement par anti-ALK au long cours, et quels sont ceux qui vont être greffés.

J'ai une sous-question. Pour les traitements anti-ALK, voyez-vous comme en cancérologie adulte pulmonaire, l'apparition de résistances au bout d'un certain nombre de mois ou d'années ?

**M<sup>me</sup> Le Dr RIGAUD.**- Pour la première question, actuellement en France, on ne recommande plus l'allogreffe en première rechute. Les inhibiteurs de ALK ont vraiment changé la façon dont on envisage cette maladie, et donc on la prend en charge. Cela a vraiment pour nous un peu révolutionné les choses. C'est vrai qu'en première chute, on a plutôt tendance à mettre en place des traitements par inhibiteur de ALK au long cours. Ce sont des choses qui sont discutées avec les familles, mais on ne propose plus l'allogreffe en première rechute. Les recommandations européennes de l'ELCNHL vont dans ce sens aussi. C'est-à-dire que l'allogreffe est réservée éventuellement pour des rechutes ultérieures. Là encore, on a plusieurs possibilités.

Une des possibilités est que si la maladie revient, on peut réintroduire les inhibiteurs de ALK. Contrairement à ce qu'on voit dans le cancer du poumon, les résistances dans le lymphome anaplasique à grandes cellules sont plutôt des résistances primaires. C'est-à-dire que le patient répond ou ne répond pas au traitement. La plupart des patients répondent, mais on a surtout des résistances primaires. Sur toute la cohorte de patients pédiatriques suivis par inhibiteurs de ALK, pas que crizotinib, on a deux résistances secondaires apparues chez des patients qui ont été traités de façon prolongée pour les deux ans, et dans un contexte d'adolescents pas très observants. Il y a peut-être aussi quelque chose de cet ordre, d'un mauvais contrôle de la maladie qui fait apparaître des résistances. Ce n'est pas du tout quelque chose de systématique comme on a dans le cancer du poumon, ce n'est pas du tout le même genre de maladie. Finalement, on a des patients qui sont traités au très long cours et qui ne développent pas du tout de résistance secondaire.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je ne vois plus de questions, je vais vous remercier de votre présentation et des éléments que vous nous avez apportés. Nous allons discuter et délibérer en fonction de vos réponses. Merci beaucoup et bonne soirée.

(Jérôme Krulic, Sandrine Benaroche et Charlotte Rigaud quittent la séance.)

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je vois Serge qui veut intervenir, puis Etienne.

**M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- C'est juste un questionnement, parce que dans les transcriptions, j'ai pu voir que simplement une deuxième soumission pou juster discuter de l'ISP. Je voulais savoir quels avaient été les éléments qui nous avaient fait évaluer les ASMR de manière différente entre les lymphomes anaplasiques à grandes cellules et les TMI qu'on avait vus en même temps, je crois.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je me souviens bien le fait que dans les TMI, il n'y avait pas d'alternative, même avec le même niveau de qualité méthodologique d'études, alors que là, on avait le sentiment qu'il y avait effectivement la possibilité d'avoir approches thérapeutiques en rechute. Cela nous avait amenés à ne pas très bien savoir comment le positionner dans la stratégie. Je ne sais pas si je me trompe, mais peut-être Etienne et Sylvie vont compléter mon commentaire.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- Je suis un peu gêné parce qu'elle semble dire que la stratégie n'est pas celle qui a été développée par l'experte externe qui pourtant travaille, je crois, dans le même service. Puisque dans son rapport elle avait tout de même bien noté, je suis en train de le relire, que le traitement standard, c'était tout de même plutôt de faire une consolidation avec allogreffe plutôt que de traiter au long cours. Le traitement était plus vu comme un *bridge*, un pont vers l'allogreffe. C'est ce qu'elle avait dit et ce qu'elle avait écrit dans son rapport. Alors que là, on nous dit que finalement on a retiré la greffe de la stratégie, sans aucune donnée. On ne sait pas, même dans l'étude qui a été allogreffé en rémission sous crizotinib. Je trouve que c'est assez compliqué de se faire une idée de l'efficacité au long cours, ou il faut croire sur parole, puisque les patients sont suivis, mais ils ne sont pas dans l'étude. On n'a pas de données, ce sont les paroles d'experts.

**M<sup>me</sup> Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- C'est vrai que sur le problème de l'allogreffe. Historiquement, quand j'avais revu la littérature, il y avait un groupe d'Allemands qui avait pas mal préconisé la chimio de rattrapage et l'allogreffe pour essayer de guérir ces enfants quand ils étaient en recrudescence de la première chimiothérapie. C'est vrai que c'était mis dans les comparateurs, éventuels.

Peut-être, je ne me souviens plus, notre précédente experte de Gustave Roussy, je n'ai pas l'impression non plus qu'elle avait insisté forcément sur l'allogreffe. Mais ce qui est vrai, que....

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- C'est marqué deux fois dans mon rapport.

**M<sup>me</sup> Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- Oui, mais je n'ai pas relu.

**M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.**- C'est marqué comme *bridge*.

**M<sup>me</sup> Le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.**- Ce qui est vrai, c'est que c'est un peu ce que l'on avait dit. Ce que j'avais compris de tout cela et de la littérature, c'est que c'était à la carte. C'est-à-dire qu'on a un très petit nombre d'enfants traités et après, c'est la carte, on s'oriente au mieux. Finalement, c'est vrai que c'est très difficile de dire qu'il y a des comparateurs qui vont être les mêmes, dans tous les cas de figure, etc. Il y a un flou artistique, et il y a un flou

au niveau du suivi, mais qui est lié aussi au développement de protocoles finalement un peu consensuels chez ces enfants, qui a l'air très difficile.

Aujourd'hui, c'est vrai que quand elle décrit la stratégie, il y a des choses qui ont un peu changé par rapport à ce que nous avait dit la première experte, alors que c'est la même équipe. Je suis d'accord avec toi. C'est-à-dire qu'effectivement, l'allogreffe ne vient plus en première rechute, mais on essaye de la repousser. Elle nous a parlé aussi des formes réfractaires d'emblée où là, c'est très important de mettre le crizotinib pour essayer de les refroidir, pour essayer de faire plus après. Puis quand ils ont développé certaines choses, par exemple c'est vrai que l'étude était un développement pédiatrique, ce qui est plutôt effectivement un bon point. On n'en avait pas trop parlé la première fois. C'est ça que j'ai retenu.

Par contre, les expertes sont d'accord toutes les deux pour dire que c'est pour elles une révolution dans la thérapeutique. Après, on est toujours dans le même cas de figure, c'est-à-dire qu'on a des petites données sur des essais mono-bras, une population très rare. Après, il y a tout de même certainement un effet important du médicament, mais on a du mal à déterminer la bonne ASMR. C'est exactement, d'ailleurs, la même discussion qu'on avait eue.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Serge.

**M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.**- Je suis frappé en entendant ce que dit l'expert du jour, de la similitude des postures par rapport aux autres sous-groupes de pathologies drivées par ALK dans la pédiatrie. C'est assez frappant.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- D'accord. Il y a un point complémentaire qu'ils ont dit, je ne sais pas ce que vous en pensez, c'est tout de même qu'ils allaient essayer, peut-on faire plus que les faire essayer, mais les contraindre à avoir la possibilité de les faire rentrer soit dans SACHA, soit dans une étude de suivi de cohorte avec une réévaluation. Je ne sais pas combien il y a d'enfants et combien il y a d'adultes traités par an, mais par exemple pour une réévaluation dans trois ans. Qu'en pensez-vous ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Si je peux me permettre, effectivement, il y a une demande de données qui est précisée dans l'avis sur le fait que compte tenu des incertitudes sur les données cliniques, la commission souhaitait disposer de données supplémentaires issues d'un suivi de cohorte. On avait évoqué l'étude SACHA. C'est une demande qui a été faite dans l'avis pour les TMI d'ailleurs aussi dans les deux cas,

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Avec une réévaluation à combien ?

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Avec une réévaluation à cinq ans.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- D'accord. Très bien. Lorsque nous en avons discuté en réunion de bureau, nous étions aussi à IV et demi. Nous allons d'abord voter maintien ou pas maintien. Si c'est maintien, ce sera V. Si ce n'est pas maintien, on revote.

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Pour le maintien ou non de l'avis.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

**Un chef de projet, pour la HAS.**- On était 17 votants pour ce vote, 12 contre le maintien de l'avis, 1 pour le maintien de l'avis, 4 abstentions.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- On revote l'ASMR.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Un chef de projet, pour la HAS.**- Toujours 17 votants, vous étiez 11 votants pour un ASMR V, 6 votants pour une ASMR V. C'est donc une ASMR IV.

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

## Index

*Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :*

Karine Goga .....4

univers .....

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