



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mars 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 - Examen – Extension d’indication

Pierre Cochat, Président.- Nous allons reprendre avec XALKORI.

(Véronique Minard-Colin rejoint la séance.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de déport. Il n’a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Minard-Colin en situation de conflit d’intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame Minard. Merci de nous avoir rejoints. Nous allons voir le dossier de XALKORI, avec vous comme experte. Il va nous être présenté par notre chef de projet. Nous allons le voir d’abord dans le cadre d’une extension d’indication puis dans le cadre d’une continuité de prise en charge. Nous avons aussi comme rapporteur interne Sylvie Castaigne, pour la première partie.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez évaluer la demande d’extension d’indication de XALKORI, le crizotinib, en 200 et 250 milligrammes sous forme de gélule.

Pour rappel, le crizotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase avec une activité inhibitrice sélective du récepteur à activité tyrosine kinase ALK (anaplastic lymphoma kinase). L’inscription porte sur les deux listes, la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées aux collectivités, dans l’indication du traitement des patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans ayant un lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) anaplastic lymphoma kinase positif systémique en rechute ou réfractaire.

Pour rappel, cette spécialité XALKORI a obtenu une AMM initiale par procédure centralisée en octobre 2012 dans le cancer bronchique non à petites cellules chez l’adulte. Il a ensuite bénéficié d’une extension d’indication de son AMM en octobre dernier dans le lymphome anaplasique à grandes cellules et dans les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires chez l’enfant à partir de 6 ans.

Avant cette extension d’AMM, la HAS lui a octroyé un accès précoce pré-AMM en juillet 2022 dans le lymphome anaplasique à grandes cellules chez l’enfant à partir de 6 ans mais également chez le jeune adulte. Cette population des jeunes adultes a été exclue de l’AMM réglementairement puisque le laboratoire a fourni un dossier pédiatrique.

Dans cette indication, les revendications du laboratoire sont les suivantes. Il revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu de niveau IV, donc mineure, dans la stratégie thérapeutique. Il revendique également un intérêt de santé publique.

En termes de données disponibles, vous allez le voir, il s’agit uniquement d’études non comparatives. La première étude, l’étude ADVL0912, a été menée au niveau international par le Children’s Oncology Group. C’est une étude de phase 1-2 multicentrique et donc non comparative, comme je vous l’ai dit, qui a inclus des enfants et des jeunes adultes dont l’âge allait de 12 mois à 21 ans, qui présentaient un lymphome anaplasique à grandes cellules ou d’autres tumeurs solides en rechute ou réfractaires avec, pour la phase 2, une altération ALK.

Le traitement à l'étude était le crizotinib à une posologie de 165 ou 280 milligrammes par mètre carré, deux fois par jour.

Le critère de jugement principal était la tolérance et les critères de pharmacocinétique, notamment la dose maximale tolérée.

Au niveau des critères de jugement secondaires dans la population d'intérêt qui était celle des patients LAGC ALK+, qui étaient comptés au nombre de 26, 22 enfants et 4 jeunes adultes, cette étude a rapporté un taux de réponse objective de 88,5 % dans cette population et un taux de réponse complète de 80,8 %.

On s'aperçoit qu'en fonction de la posologie, que ce soit 280 milligrammes par mètre carré deux fois par jour, qui était la posologie de l'AMM, ou celle inférieure à 165, les taux de réponse objective ne variaient pas beaucoup. La durée médiane de réponse était de 3,9 mois avec un minimum à 0 et un maximum à 18,6 mois, mais il est à noter que cette durée médiane de réponse était difficilement évaluable puisque sur les 26 patients LAGC ALK+, il y en a 11 dont 10 enfants qui ont stoppé le crizotinib pour recevoir une greffe.

La deuxième étude, l'étude A8081013, a été menée par le laboratoire PFIZER dans le cadre du développement de ce produit. C'était une étude de phase 1b multicentrique non comparative qui a inclus des patients de plus de 15 ans, donc des adolescents ou des adultes, avec des tumeurs malignes avancées avec altération ALK autres que le cancer bronchique non à petites cellules. Ici, le crizotinib était donné à la posologie de 250 milligrammes deux fois par jour.

Cette étude est toujours en cours, donc il s'agit de données de l'analyse intermédiaire. 17 patients LAGC ALK+ ont été analysés, dont 3 adolescents. Cette étude a suggéré un taux de réponse objective de 56,3 % et un taux de réponse complète de 50 %. La durée médiane de réponse chez les 8 patients en réponse complète a été de 51,2 mois. Il est à noter qu'à la date d'extraction des données, 5 patients avaient eu une progression de la maladie et 5 patients étaient décédés.

Le troisième type de données qui nous ont été fournies par le laboratoire, ce sont les données du projet AcSé crizotinib, qui est un projet mené par l'INCa. Il s'agit d'une étude prospective de phase 2 non comparative qui inclut des enfants et des adultes ayant des tumeurs avec des altérations des gènes ALK mais aussi des gènes MET, RON ou ROS 1. Dans cette étude, la posologie du crizotinib est de 165 milligrammes par mètre carré deux fois par jour en pédiatrie ou de 250 milligrammes per os deux fois par jour chez les adultes.

La première extraction des données en 2017 chez 15 patients LAGC ALK+ dont 6 enfants a suggéré un taux de réponse objective de 67 % et un taux de réponse complète de 60 %. La deuxième extraction, en 2018 sur 24 patients pour lesquels nous n'avions pas la répartition entre adultes et enfants, a suggéré un taux de réponse objective de 54 % et un taux de réponse complète de 50 %.

Les données de tolérance de ces études sont assez limitées chez l'enfant en termes de recul, avec un suivi médian de moins de 1 an qui montre néanmoins un profil de tolérance jugé acceptable et assez similaire à celui déjà connu chez l'adulte. Parmi les effets indésirables les plus fréquents, on note la neutropénie, notamment de grade 3-4 qui est particulièrement

suivie. Au niveau du RCP, il est bien précisé qu'une numération de formule sanguine était réalisée pendant le traitement si c'était cliniquement indiqué et qu'il y a un tableau d'adaptation de la posologie en fonction de la survenue éventuelle d'une neutropénie.

Il y a également des cas d'élévation des transaminases qui est spécifiée dans le RCP puisqu'un bilan de la fonction hépatique mensuel doit être effectué pendant le traitement. Des troubles gastrointestinaux ont également été rapportés ainsi que des troubles de la vision transitoires. Il s'agit essentiellement de troubles jugés comme non graves par les investigateurs, qui sont transitoires et qui généralement cessent à l'arrêt du traitement voire même pendant le traitement.

Néanmoins, le RCP stipule bien qu'un examen ophtalmologique initial doit être réalisé chez les enfants qui sont traités par crizotinib et que cet examen doit être ensuite réalisé tous les trois mois pendant le traitement. Une lettre aux professionnels de santé a également été envoyée par l'ANSM en novembre 2022 au sujet de cette toxicité oculaire pédiatrique.

Les points de discussion sur ce dossier sont les suivants. Le lymphome anaplasique à grandes cellules, nos expertes vous le diront en détaillant plus tard la pathologie, est une pathologie pédiatrique très rare. On compte environ 20 cas par an. Il y a 12 % à 35 % de rechutes donc 5 à 6 cas environ de rechute par an. Ceci explique le faible échantillon et la méthodologie non comparative des études, qui ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du crizotinib par rapport aux alternatives disponibles dans ces populations pédiatriques.

Les données de tolérance sont limitées en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins de 1 an dans l'étude fournie.

Il y a donc des cas de toxicité oculaire et de neutropénie de grade 3-4 à noter qui sont des effets indésirables connus qui ont déjà été identifiés chez l'adulte mais qui surviennent apparemment de façon plus fréquente chez l'enfant et qui nécessitent donc une surveillance renforcée dans la population pédiatrique. C'est inclus dans le RCP et c'est également suivi au niveau du PGR.

Je vais maintenant laisser la parole à nos expertes, tout d'abord notre experte externe, le Professeur Véronique Minard-Colin, qui est pédiatre oncologue PU-PH à l'Institut Gustave Roussy. Ensuite nous laisserons la parole à notre experte interne, notre membre référente qui est le Professeur Sylvie Castaigne.

Véronique Minard-Colin.- Merci beaucoup. Nous avons déjà discuté l'année passée pour l'accès précoce du lymphome anaplasique à grandes cellules, qui est une maladie rare. On estime à peu près qu'il y a 20 nouveaux cas par an en France. C'est plus qu'une maladie rare, c'est une maladie extrêmement rare chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans. Cela représente à peu près 15 % à 20 % des lymphomes non hodgkiniens pédiatriques et à peine 1 % à 2 % des lymphomes non hodgkiniens adultes. Nous sommes donc vraiment dans le contexte d'une maladie extrêmement rare. Cinq à six rechutes par an sont attendues. L'âge médian dans la population pédiatrique est autour de 11 ans. C'est important, cela concerne très peu les très jeunes enfants.

C'est un lymphome de haut grade, agressif, avec un pronostic vital vraiment engagé au diagnostic dans plusieurs cas, notamment par des troubles respiratoires et une activation macrophagique. Il y a une présentation clinique très variée avec une atteinte ganglionnaire mais aussi extraganglionnaire et des signes généraux fréquents.

Comme cela a été dit, il est associé à une altération de ALK. On ne va parler que des lymphomes anaplasiques ALK+, puisqu'on parle du crizotinib qui est un ALK inhibiteur, liés à une fusion entre deux parties chromosomiques qui implique ALK avec une activation consécutive de ALK. La particularité est qu'il y a des voies d'activation intracellulaires et notamment une réponse immune très particulière. Vous allez voir que dans les options thérapeutiques, l'immunothérapie joue un rôle important.

En première ligne par chimiothérapie standard, nous sommes aujourd'hui à plus de 90 % de survie, 97 %. Ici, c'est la plus grande cohorte publiée de lymphome anaplasique avec un recul de 10 ans. Il y a quelques rechutes tardives ou peut-être des seconds lymphomes anaplasiques. Il est à noter que 30 % des décès à l'époque, puisque c'était une série de 1999 à 2006, étaient liés à la toxicité des traitements en rechute, notamment à l'allogreffe. C'est un point important que je dois vous souligner, les décès aujourd'hui de patients pédiatriques présentant un lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ sont tout à fait exceptionnels. À ma connaissance, il y a eu un seul décès ces 5 dernières années, qui était un décès post-allogreffe. On a vraiment transformé le pronostic à la rechute de ces maladies par l'apport des nouveaux médicaments.

La dernière cohorte que je n'avais pas rapportée l'année dernière est celle de l'étude américaine qui avait randomisé la chimiothérapie avec du brentuximab vedotin versus la chimiothérapie et du crizotinib. Ils ont dû arrêter la randomisation puisque le bras avec crizotinib a été associé à une toxicité thromboembolique vasculaire importante, mais ils ont quand même rapporté une survie sans événement à 79 % avec ALCL99 et brentuximab et une survie globale, pour ces enfants, de 97 %. Comme je vous le disais, les décès sont devenus exceptionnels.

Un facteur pronostic majeur dans cette maladie dont nous ne discuterons pas, mais qui stratifie notre traitement de première ligne et de la rechute, c'est la maladie minime moléculaire au diagnostic et après une cure de chimiothérapie.

Nous devons donc nous concentrer sur le traitement des rechutes. Il y a une étude européenne qui a été développée dans toute l'Europe et qui rapportait des survies sans événement et des survies globales :

- de la vinblastine en monothérapie, qui était recommandée pour les rechutes tardives, avec des résultats tout à fait remarquables ;
- de l'autogreffe en rechute précoce ou de l'allogreffe.

Il y a vraiment un échec de l'autogreffe dans cette maladie. C'est une maladie très immunogène donc l'autogreffe n'est plus considérée comme une recommandation, en tout cas pour nous dans la communauté pédiatrique internationale.

Pour l'allogreffe, il y a des survies sans rechute après allogreffe qui sont quand même encore à 60 % et des survies globales qui sont finalement satisfaisantes pour tous les bras de traitement, puisqu'on a des nouveaux médicaments au-delà de la chimiothérapie.

Les taux de survie en rechute sont de plus de 80 %. J'avais remis ici qu'un tiers des décès étaient liés à la toxicité des médicaments, mais j'insiste de nouveau sur le fait que ces décès sont aujourd'hui exceptionnels.

L'enjeu est donc de proposer, puisque nous avons maintenant des guérisons très élevées pour ces enfants, un traitement permettant d'obtenir de bonnes chances de guérison tout en réduisant au maximum le risque de complications immédiates et à long terme, et notamment le risque de décès liés au traitement. Nous avons donc une stratégie en rechute qui est adaptée aux facteurs de risque et qui est vraiment la moins agressive possible pour une première rechute, en sachant qu'on peut avoir plusieurs rechutes possibles et qu'on est dans une maladie qui devient une maladie chronique.

Plusieurs chimiothérapies à base de sels de platine, d'alkylants, etc. peuvent être proposées en deuxième ligne. Elles sont le plus souvent actives, avec de bons taux de réponse, sauf pour les maladies réfractaires primaires, mais elles nécessitent une consolidation après obtention de la rémission complète par une allogreffe. Nous en revenons donc à la question. En rechute, certes, on peut proposer une chimiothérapie pour aller vers l'allogreffe en rémission complète. C'est la première stratégie.

La deuxième est basée sur le brentuximab vedotin. Je ne vais pas en parler beaucoup puisqu'il n'a pas d'AMM pédiatrique. Les taux de réponse sont autour de 80 % avec à peu près 70 % de réponses complètes. C'est assez similaire à notre expérience avec la vinblastine. Je ne vais pas développer. Nous l'utilisons très peu en monothérapie, c'est souvent en combinaison avec la chimiothérapie, avec donc une nécessité de consolidation avec l'allogreffe. L'autre point important, c'est que c'est un médicament qui diffuse mal dans le système nerveux central et il y a donc des rechutes neuroméningées.

La vinblastine est un médicament tout à fait remarquable qui est d'ailleurs très immunostimulant, qui est peu coûteux et très bien toléré, avec des taux de réponse en rechute non de haut risque qui sont tout à fait satisfaisants. On peut le continuer de façon prolongée pour deux ou trois ans chez les enfants il qui a donné des résultats tout à fait remarquables pour les rechutes tardives.

Nous avons parlé de chimiothérapie de deuxième ligne, de brentuximab combiné à la chimiothérapie et de la vinblastine pour les rechutes tardives. Enfin, il y a les ALK inhibiteurs. Vous avez vu les données qui ont été rapportées par le chef de projet, avec des taux de réponse autour de 80 %.

Il est à noter, et c'est d'ailleurs l'expérience d'AcSé crizotinib ou de la cohorte de PFIZER, qu'il y a des taux de réponse dans les lymphomes anaplasiques ALK+ qui sont probablement différents dans les formes pédiatriques et dans les formes de l'adulte sans qu'on ait bien compris quelle était la biologie qui drivait cette résistance relative des formes adultes, mais les taux de réponse pédiatriques sont tout à fait remarquables.

Le profil de tolérance, pour moi en tant que clinicienne, est satisfaisant. D'abord, il s'agit d'une prise orale versus la chimiothérapie dont on a discuté, ce qui simplifie vraiment la qualité de vie de ces patients. C'est une toxicité limitée et de faible grade. La toxicité hématologique est rarement de grade élevé et est tout à fait manageable.

Les troubles visuels dans la réalité quotidienne sont assez variables. Cela peut être des phosphènes, des diplopies, des flous visuels. On suit ces enfants de façon attentive, mais ce sont souvent des grades très limités et réversibles à l'arrêt du traitement. Je dois dire que nous avons une bonne expérience du crizotinib et que je n'ai pas l'expérience de troubles visuels, à part un flou qui était à peine de grade 1 chez une grande enfant.

Vous avez compris que les études qui ont été réalisées concernent un nombre limité de patients avec une réponse clinique qui est vraiment très rapide, de quelques heures. En réalité, on a traité un enfant la semaine dernière le samedi, et le dimanche il était mieux. Il y a 75 % de réponse complète et c'est aussi l'expérience que nous avons en vie réelle.

Le crizotinib est bien toléré. Il n'y a pas de données sur la toxicité à long terme, je trouve que c'est un point important. Cela fait à peu près 10 ans qu'il a été introduit pour la première fois chez un enfant. La durée optimale de traitement n'est pas établie. Il y a d'exceptionnelles résistances primaires ou secondaires dans les lymphomes anaplasiques pédiatriques, peut-être à la différence des formes adultes. Il y a quelques cas de rechute très rapide à l'arrêt du crizotinib. Il y a vraiment ce que l'on appelle une drug addiction comme avec les inhibiteurs de tyrosine kinase.

On peut l'utiliser dans deux options, soit comme un bridge pour aller vers l'allogreffe, c'est-à-dire qu'on induit la rémission complète puis on fait l'allogreffe, soit en traitement prolongé, qui est plutôt notre recommandation actuelle pour éviter l'allogreffe en première rechute.

Il n'y a pas d'étude comparative. Pour moi et pour nous tous, un essai randomisé n'est pas faisable a priori, d'une part du fait de la rareté de la maladie, puisqu'encore une fois ce sont 5 à 6 rechutes par an en France, et d'autre part du fait d'une activité importante du médicament, bien supérieure à celle de la chimiothérapie en deuxième ligne, notamment pour les rechutes précoces ou les maladies réfractaires. Pour les patients, il est très complexe de proposer une randomisation versus une chimiothérapie intense suivie d'une allogreffe.

Il y a d'autres ALK inhibiteurs qui sont en développement en phase 1-2. Je n'en parlerai pas.

Il y a l'immunothérapie anti-PD1. C'est une maladie très immunogène. Il y a des taux de réponse tout à fait remarquables. L'étude de phase 2 internationale est en cours.

Au total, nous avons émis des recommandations de la Société française des cancers de l'enfant qui ont été discutées à l'échelle française et européenne et publiées. Je vous ai mis les références de publication.

Le crizotinib, ou un autre ALK inhibiteur, est proposé soit en bridging en rechute pour induire la rémission avant l'allogreffe, soit par la poursuite prolongée du crizotinib à la place de l'allogreffe pour éviter la morbidité de la greffe allogénique. Je crois qu'il ne faut pas mettre l'un et l'autre en compétition, ce sont deux options possibles. On distingue les maladies

réfractaires ou en rechute précoce sous traitement. Dans ces cas-là, un ALK-inhibiteur est proposé et on va vers la greffe ou on continue le traitement par ALK inhibiteur en cas de réponse complète.

Il y a aussi des rechutes un peu plus tardives pour lesquelles on propose également le crizotinib, soit pour bridger soit en traitement continu. Pour les rechutes tardives, on propose plutôt la vinblastine puisqu'on sait qu'il y a des taux de réponse tout à fait remarquables. Pour les deuxièmes et troisièmes rechutes, c'est pareil, on a la même option, c'est-à-dire l'ALK inhibiteur pour aller vers l'allogreffe ou l'ALK inhibiteur de façon prolongée.

Concernant la population cible, vous l'avez bien compris, nous sommes dans le cadre d'une maladie très, très rare avec 20 nouveaux cas par an et 5 à 6 rechutes. Environ deux tiers pourraient recevoir du crizotinib, puisque le dernier tiers concerne des rechutes tardives pour lesquelles la vinblastine pourrait tout à fait être discutée. Cela représente donc à peine 4 à 5 patients pédiatriques par an.

En conclusion, le crizotinib est indiscutablement un médicament très actif, avec plus de 80 % de taux de réponse, en particulier dans les formes pédiatriques de lymphome anaplasique ALK+, avec un profil d'efficacité et de tolérance qui est élevé. Je reviens sur la prise orale et la qualité de vie pour ces enfants.

Il n'y a pas d'étude comparative disponible mais pour les raisons que j'ai soulevées dans les diapositives précédentes, une étude randomisée ne paraît non faisable. C'est le premier des ALK inhibiteurs qui a été développé dans les lymphomes anaplasiques et franchement, il a révolutionné pour nous le pronostic de cette maladie, notamment en rechute, avec des décès qui sont devenus exceptionnels.

Le crizotinib peut être indiqué soit en bridging pour aller vers l'allogreffe soit en traitement prolongé.

J'ai une position plutôt favorable à son remboursement en France dans cette indication. Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT. - Merci beaucoup. Je vais aller assez vite parce que la majorité des choses ont été dites.

Sur la première diapositive, vous avez le calendrier. Nous avons vu ce dossier en juillet pour l'accès précoce et nous le voyons maintenant pour l'inscription. Je ne reviens pas sur ce qui a été dit, c'est une maladie très rare. C'est une maladie grave parce que maintenant, grâce aux nouveaux traitements, on a 97 % de survie sur les courbes de survie, mais c'était un peu moins auparavant, avec des EFS à 5 ans qui étaient de 60 % à 70 %. Quand les patients rechutaient, on avait des EFS qui étaient inférieurs à 50 %. Il y avait donc évidemment un besoin médical d'avoir de nouveaux médicaments.

Comme vous l'avez entendu, en rechute, plusieurs thérapeutiques sont possibles mais elles sont de nature et de toxicité tellement différentes qu'il paraît tout à fait difficile de les

comparer puisqu'entre la vinblastine au long cours et une allogreffe de moelle, il n'y a pas beaucoup de choses identiques au niveau toxicité.

Concernant les traitements ciblés, comme vous l'avez vu, il y a les anti-CD30 mais qui ne sont pas indiqués chez l'enfant et les anti-ALK dont nous parlons aujourd'hui, et bientôt l'immunothérapie.

Je reviens sur les éléments du dossier. Le dossier est assez compliqué parce qu'il est constitué de trois études qui sont à chaque fois des petites études, des études de phase 1 et de phase 2 mélangées et des études de cohorte.

Si on regarde simplement l'indication, c'est-à-dire chez l'enfant, et qu'on additionne tous les patients qui ont été traités, parfois avec des doses variables mais quand même des doses relativement proches de crizotinib, on peut simplement voir qu'il y a une efficacité majeure du produit puisqu'on a 25 réponses complètes ou partielles, mais dans la majorité des réponses complètes, sur 31 patients traités dans l'indication.

Cela donne donc des taux de réponse autour de 70 % ou 80 % et une majorité de réponses complètes. Ce sont des réponses qui surviennent très rapidement, et c'est important à considérer dans le cadre d'une maladie agressive, évidemment, puisque cela peut sauver le patient très rapidement.

Pour ce qui concerne la tolérance, comme cela a été dit, c'est celle habituelle, déjà connue du crizotinib dans ses autres indications pour la tolérance immédiate. Chez l'enfant, par contre, il y a une incertitude si on utilise ce médicament au long cours avec des études qui sont en place pour vérifier l'absence de toxicité sur la croissance, la puberté ou la fertilité. D'autre part, il y a une étude observationnelle qui est en cours chez tous les enfants traités par crizotinib en France pour observer la tolérance de ce médicament. C'est l'étude SACHA.

Effectivement, il faut continuer les études de sécurité pour ce médicament.

Dans ce dossier, en ce qui concerne le suivi, on connaît bien les taux de réponse mais on ne peut pas dire que les suivis soient très précis. C'est-à-dire qu'il est difficile de savoir quelle a été ensuite la durée de réponse chez les enfants qui ont répondu. Ceci est lié au fait, comme cela a été dit, que beaucoup de ces patients soient switchés vers l'allogreffe. Dans l'étude pivot, 10 patients ont été allogreffés sur 22. C'est un nombre important. On voit qu'il n'y avait pas de décès sur la courbe d'EFS, mais le recul est court. On voit que simplement deux patients ont continué le crizotinib. C'est pour vous donner les éléments de l'étude pivot.

Quand on regarde les deux autres études qui ont été ajoutées dans le dossier, il y a une étude ancillaire qui comporte à la fois des enfants et des adultes, avec une médiane d'âge de 25 ans. Sur 16 patients, on voit qu'il y a eu 9 réponses dont 8 rémissions complètes, donc il y a un peu moins de réponses, mais on avait des patients plus âgés.

Par contre, on voit qu'il était observé des durées de réponse qui étaient beaucoup plus importantes puisque la médiane de durée de réponse était de 51 mois. Cela veut dire que le crizotinib peut entraîner des durées de réponse très longues. Dans l'étude AcSé de l'INCa, où là aussi étaient considérés des patients non pédiatriques avec un âge médian un peu plus

élevé de 21 ans, on voit là aussi qu'il y a un taux de réponse important de 67 % sur 15 patients évaluables dont 9 rémissions complètes et 1 rémission partielle.

Là aussi, 5 patients étaient consolidés par allogreffe donc avec un recul court et 3 autres patients ont reçu d'autres traitements qui ne sont pas précisés. Cela veut dire que quand on a utilisé le crizotinib dans ces études, c'est souvent avec un traitement qui est venu ensuite, l'allogreffe ou d'autres chimiothérapies. Cela nous montre que le crizotinib est un élément de traitement des rechutes comme l'exprimait le Professeur Minard.

Ces données, qui sont avec des études de petite taille de phase 1 ou 2 non comparatives et des suivis qui sont variables, rendent difficile de placer le crizotinib dans la thérapeutique des rechutes de ces lymphomes. Compte tenu de la rareté de cette maladie et de l'absence de traitement de référence, de l'hétérogénéité des comparateurs possibles, aucune étude randomisée n'a été réalisée dans cette indication ni n'est envisagée par les patients.

Suivant les recommandations, comme vous l'a expliqué Véronique, le crizotinib est finalement indiqué à plusieurs niveaux pour permettre, dans les rechutes rapidement évolutives, un contrôle de la maladie et une diminution de la masse tumorale rapide avant la possibilité d'effectuer une allogreffe ou bien, dans des rechutes plus tardives ou moins évolutives, comme monothérapie suivie éventuellement d'allogreffe ou non, ou bien en traitement d'entretien après une rémission obtenue par un autre médicament.

Passons à la discussion, pour aller plus vite. Les points négatifs du dossier sont l'absence de comparaison, la modestie des données avec un faible nombre de patients traités, le peu de détails sur le suivi et l'incertitude sur la tolérance chez l'enfant du crizotinib au long cours. Inversement, les points positifs sont le caractère clairement innovant du traitement ciblé, les taux importants et la rapidité de réponse observés chez des patients déjà lourdement traités, une tolérance immédiate qui est connue et gérable, et bien sûr un traitement per os à domicile qui préserve la qualité de vie de l'enfant.

Pour la discussion du SMR et de l'ASMR, le SMR paraît tout à fait justifié comme étant important vu :

- les taux de réponse ;
 - l'intérêt dans la stratégie dont le bridge-to-transplant ou bien la maintenance de la rémission ;
- un bénéfice/risque qui est favorable.

L'ASMR est plus difficile à évaluer et sera à discuter entre IV et V. Une ASMR V pourra être retenue en raison de l'absence de comparaison et compte tenu de la qualité des données. Une ASMR IV pourrait être retenue en tenant compte de la rareté de la maladie, de l'absence de traitement de référence et de l'hétérogénéité des comparateurs possibles, et de l'amélioration de la qualité des soins pour ce traitement per os et à domicile.

J'ai terminé.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup à toutes les deux pour votre analyse. Nous n'avions pas de contribution d'association. On a pas mal de questions, avec Albert Trinh Duc, d'abord.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Merci. Madame Minard, je n'ai pas bien compris quelle était la stratégie qui était proposée dans les rechutes précoces avant le que le crizotinib soit à disposition. On a parlé de l'allogreffe mais j'imagine que pour faire l'allogreffe, il faut faire un bridging, il faut quelque chose qui permette de préparer pour l'allogreffe. Quelles étaient les pratiques avant crizotinib ?

Véronique Minard-Colin.- Je suis allée rapidement. Avant l'ère des ALK inhibiteurs, la pratique était celle d'une chimiothérapie de deuxième ligne intense, avec des combinaisons variables basées sur des sels de platine et des alkylants pour obtenir une rémission idéalement complète avant l'allogreffe. C'était vraiment ce qu'il se passait de 1999 jusqu'en 2005 ou 2006.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Avec quels résultats ?

Véronique Minard-Colin.- Je vous les ai montrés. Nous avions des survies globales de ces patients qui n'étaient pas mauvaises, autour de 80 %, donc quand même la majorité des rechutes pouvaient être guéries. C'était très mauvais en terme d'EFS pour l'autogreffe, avec des EFS à 30 %. On avait autour de 60 % à 70 % d'EFS pour l'allogreffe et 80 % ou 85 % d'EFS pour la vinblastine, mais on ne réservait pas l'allogreffe aux mêmes patients que la vinblastine. J'ai vu des rechutes post-allogreffe rattrapées par la vinblastine avant l'ère des ALK inhibiteurs.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai compris qu'il n'y avait pas de plan de développement du laboratoire derrière et que probablement, si nous voulions avoir des réponses supplémentaires, nous serions obligés de passer par les fameuses MAIC si chères à Sylvie Chevret pour avoir un semblant de comparaison.

Par ailleurs, je trouve que vous balayez assez rapidement les effets ophtalmologiques. Or, l'ANSM envoie cette DHCP qui informe quand même l'ensemble de la communauté médicale sur les troubles ophtalmologiques.

Il n'est pas fréquent que l'ANSM informe sur des effets indésirables de chimiothérapie qui représentent, d'après les chiffres qu'on retrouve sur le document, plus de 60 %. Cela s'arrête quand on arrête le traitement, mais j'ai bien compris aussi que c'était un traitement de fond si on ne faisait pas de bridging et qu'on pouvait donner ce médicament à très long terme, et on ne sait pas combien de temps aujourd'hui.

S'il y a ces fameux événements indésirables de trouble de la vue, qui ne sont pas aussi minimes que les phosphènes que vous pouviez présenter tout à l'heure, on diminue la dose, sauf que si on diminue la dose, on ne sait absolument pas si l'effet est le même. Pourquoi éluder cela aussi facilement alors que cela représente 60 % des enfants qui prennent ce médicament ?

Véronique Minard-Colin.- Je n'ai pas souhaité éluder. J'ai dix minutes, donc j'ai essayé de tenir le temps. J'ai bien noté l'alerte de l'ANSM et nous sommes attentifs au fait de faire suivre ces enfants par des examens ophtalmologiques avant, puis pendant le traitement.

Je parle de mon expérience clinique et la réalité est qu'encore une fois, j'ai des enfants qui reçoivent du crizotinib au long cours et que j'en ai vu un dans toute mon expérience depuis dix ans. Je vous fais part de mon expérience clinique, et nous donnons le crizotinib dans d'autres indications. C'est le premier point. Je ne le balaie pas et ce n'est certainement pas quelque chose d'anodin. Je dis juste que dans la balance on discute du crizotinib versus une chimiothérapie très intense et une allogreffe. L'un ne va pas contre l'autre. Le crizotinib peut être pris comme bridge.

Ces troubles visuels sont une toxicité rapportée, une alerte auprès de la communauté médicale. Je parlais juste de mon expérience en vraie vie, et je suis désolée, elle est limitée. Je ne peux pas vous dire autre chose. J'avais une jeune fille qui faisait de la danse qui me disait qu'elle avait parfois des phosphènes ou des flous visuels, mais elle continuait à faire de la danse classique toutes les semaines. Je ne peux pas vous dire autre chose. Je ne le balaie pas.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Sommes-nous d'accord qu'après l'allogreffe le traitement est terminé ?

Véronique Minard-Colin.- Vous l'avez vu, nous avons 60 % à 70 % d'EFS post-allogreffe. Cela veut dire qu'il y a 30 % à 40 % des enfants qui vont rechuter après l'allogreffe et qui peuvent être parfaitement rattrapés, notamment par de la vinblastine, ce qui est quand même très particulier. Je dois dire qu'en France aujourd'hui, dans la communauté pédiatrique et de plus en plus maintenant dans la communauté internationale, l'allogreffe reste le standard.

Quand vous discutez avec un patient, entre la morbidité de l'allogreffe et le fait de dire « je prends le crizotinib per os, je vais à l'école à temps plein et je viens à l'hôpital à peine tous les mois », il est très complexe de proposer l'allogreffe en première rechute. En tout cas, ce n'est plus du tout notre recommandation.

Je dirais que l'un ne va pas contre l'autre. Le crizotinib est aussi utilisé pour bridger vers l'allogreffe. Les ALK inhibiteurs sont quand même le meilleur bridging aujourd'hui pour aller vers l'allogreffe versus la chimiothérapie de deuxième ligne, notamment pour les formes réfractaires ou en rechute précoce, en termes de taux de réponse.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Je suis désolé, je vous fais accélérer un peu. J'avais dit qu'on s'arrêtait après Jean-Christophe Mercier. Je passe la parole à Michel Clanet.

Michel Clanet, Vice-Président.- Comme Albert pose toutes les questions, je vais arrêter là. Je voulais discuter un peu les problèmes visuels, mais je passe.

Pierre Cochat, Président.- Etienne Lengliné ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- J'ai une question très rapide. Je voulais savoir s'il y avait des cohortes qui étaient constituées. J'ai bien compris que nous n'avons pas de comparaison directe, mais avons-nous des cohortes, notamment internationales, qui vont permettre de résoudre dans le futur les questions de positionnement, notamment sur la nécessité de faire une greffe en rémission après crizotinib ou pas, sur la durée de traitement chez les patients qui sont en rémission prolongée ?

En fait, on voit bien quand même que la place n'est pas claire. Je voulais savoir comment elle allait pouvoir se clarifier dans le futur. Notamment, avez-vous des cohortes qui permettront éventuellement de faire des comparaisons indirectes de patients traités ou non traités ?

Véronique Minard-Colin.- Est-ce à moi que vous posez la question ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui.

Véronique Minard-Colin.- Il y a 30 à 35 patients pédiatriques qui ont été traités et rapportés dans le rapport entre l'étude pivot, l'étude AcSé crizotinib et l'étude qui comporte essentiellement des patients au-delà de 15 ans. Ces patients vont être suivis, mais presque plus de la moitié ont été allogreffés, point.

Maintenant, on a vraiment changé le paradigme de cette maladie. Je vous assure, proposer de l'allogreffe en première rémission me paraît vraiment non recevable pour un patient pédiatrique. Je ne parle même pas des patients adultes.

Nous avons des études de phase 1-2 qui sont développées avec d'autres ALK inhibiteurs et nous avons comme objectif de pouvoir suivre ces patients. La recommandation est de poursuivre les ALK inhibiteurs à la place du bridge de l'allogreffe. On va donc apprendre la durée de traitement nécessaire pour ces patients, essentiellement dans ces cohortes, et dans les études qui ont été rapportées par le laboratoire pour ceux qui n'ont pas été allogreffés. Nous avons aujourd'hui des patients guéris par crizotinib seul. Je suis une patiente qui a été guérie par un ALK inhibiteur sans avoir été allogreffée après un traitement prolongé de plus de 3 ans.

Je ne sais pas si la discussion d'aujourd'hui doit être la compétition entre le bridge vers l'allogreffe ou le crizotinib de façon prolongée.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Dans ce qu'on nous demande, il y a l'évaluation de la place dans la stratégie et la dimension de comparaison avec le traitement habituel. On nous demande d'évaluer la quantité d'effet par rapport au traitement habituel. C'est ce qui est demandé à la commission. C'est pour cela que nous sommes évidemment dans une certaine forme de difficulté.

Véronique Minard-Colin.- Je n'ai pas été claire, pardon. Si on doit comparer, c'est à la chimiothérapie de deuxième ligne pour aller vers l'allogreffe, parce qu'on peut aussi utiliser le crizotinib pour aller vers l'allogreffe, et en termes de taux de réponse, avec la chimiothérapie de deuxième ligne, on a des taux de réponse complète qui sont entre 40 % et 60 % à peine et encore moins bon dans les formes réfractaires.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ma question tourne autour du même sujet. Vous n'avez probablement pas les réponses au long cours, mais quels sont les traitements qui ont une visée curative définitive versus les traitements suspensifs ? Voyez-vous le crizotinib comme suspensif, ou suspensif puis curatif au bout de X années ? Nous n'avons probablement pas la réponse, mais quelle est votre opinion quant à savoir quels sont les traitements curatifs versus suspensifs ?

Véronique Minard-Colin.- Je pense que c'est une question centrale. Je le vois avant tout comme un médicament très actif dans cette maladie et qui a révolutionné le pronostic de cette maladie dans le sens où on avait des patients en rechute précoce, réfractaires, pour lesquels les possibilités de les mettre en deuxième rémission complète étaient faibles.

Pour moi, c'est avant tout un médicament très actif et très bien toléré. Après, je suis pédiatre, oncologue, et on discute avec les patients. Nous avons d'abord un enjeu de qualité de vie. Pour ceux qui sont hématologues, vous savez que les chimiothérapies de deuxième ligne proposées dans cette maladie sont très intenses. C'est de l'ICE, des cures de CC, c'est vraiment très intense. C'est sûr qu'entre du crizotinib en gélule versus une chimiothérapie très intense, c'est une discussion de qualité de vie avec les patients.

L'autre enjeu, c'est celui de l'allogreffe. Je ne sais pas si c'est vraiment le débat, mais versus une maladie chronique pour un traitement de 3 à 4 ans avec des chances de contrôler la maladie, on le met dans la balance avec la morbidité, la mortalité et les résultats un peu décevants de l'allogreffe, qui sont autour de 60 % à 70 % de rechute sans progression.

Après les échecs d'allogreffe, on traite ces patients soit par vinblastine soit par ALK inhibiteurs. En tout cas, pour nous, il y a l'enjeu des séquelles à long terme. Là, on parlait des troubles visuels que je ne souhaitais absolument pas balayer, mais versus la stérilité définitive et 3 % à 5 % de mortalité de toxicité de l'allogreffe, il est certain que dans la balance, pour nous c'est une discussion importante avec les patients et leur famille.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Bonjour, Véronique. Tu as très brillamment plaidé ce dossier pédiatrique et je voulais juste faire remarquer qu'il n'a pas été demandé par le laboratoire un intérêt de santé publique. Or, pourtant, le fait de balancer entre une chimiothérapie lourde préparant une greffe et au contraire le crizotinib qui est pris per os et qui permet aux enfants d'aller en classe, cela me paraît justifier un ISP, bien qu'il n'ait pas été demandé.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Si, il est demandé.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Au temps pour moi.

Pierre Cochat, Président.- Nous prenons extrêmement vite la dernière question de Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'étais surprise parce que vous parlez de 80 % de taux de réponse, mais dans les données que nous avons eues tout à l'heure, cela se promenait plutôt entre 54 % et 88 %, et puis vous avez donné aussi des taux de réponse énormes pour la vinblastine. Je ne suis pas sûre d'avoir compris quelle était la place de ce médicament par rapport à la vinblastine.

Véronique Minard-Colin.- Encore une fois, je pense que nous avons des options. Concernant les taux de réponse, je persiste à penser que les lymphomes anaplasiques ALK+, quand on regarde le détail des cohortes, ont des taux de réponse au crizotinib meilleurs dans les formes pédiatriques que les formes adultes, donc les cohortes qui rapportent des taux de réponse entre 50 % et 60 % comportent une majorité de formes adultes. J'ai vu des adultes traités par

crizotinib avec une résistance primaire. Clairement, nous avons des maladies drivées par le même marqueur moléculaire mais avec une résistance indiscutable plus importante chez l'adulte.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je faisais référence aux études que nous a montrées tout à l'heure le chef de projet. Je n'ai peut-être pas compris, mais il me semblait que c'était des études pédiatriques également.

Véronique Minard-Colin.- La seule qui soit exclusivement pédiatrique est celle du COG. C'est la première, avec 22 à 24 patients. Je peux me tromper.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je confirme. L'étude qui a montré des taux d'environ 80 % concerne uniquement des enfants. Par contre pour les deux études, je précisais bien qu'il y a dans la deuxième étude 4 adolescents et que le reste ce sont des adultes. Pour l'accès crizotinib, ce sont majoritairement des adultes. C'est pour cela que les taux tournent plutôt autour des 50 % à 60 % alors qu'ils sont à 80 % dans la première étude qui concerne uniquement les enfants.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je confirme.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Et par rapport à ce que vous disiez pour la vinblastine en donnant des taux de réponse de 80 % ?

Véronique Minard-Colin.- Tout à fait. La vinblastine, c'est en France qu'elle a été développée par mes collègues qui m'ont précédée. C'est un médicament tout à fait remarquable en rechute tardive, c'est-à-dire une rechute au-delà de 1 an. On a guéri des patients avec la vinblastine seule avec des taux de réponse qui sont assez similaires au brentuximab vedotin d'ailleurs. Ils sont probablement assez proches en mécanisme d'action.

Pour des rechutes précoces en thérapie en maladie réfractaire, on sait que la vinblastine ne fonctionne pas, et on l'a publié dans la phase 2 qui date d'il y a dix ou quinze ans maintenant. Ce sont donc plutôt des ALK inhibiteurs dans la première année et plutôt la vinblastine dans les rechutes tardives, en sachant que certaines équipes recommandent aussi les ALK inhibiteurs pour les rechutes tardives.

C'est un point important dont nous avons discuté. J'ai un enfant qui est menacé. Le délai d'action dans les études est rapporté au bout de 1 mois mais cliniquement, c'est en quelques heures, donc chez un enfant en réanimation qui a une rechute tardive, je vais débiter un ALK inhibiteur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, c'est très intéressant. Nous allons vous demander une petite gymnastique. Nous allons voter pour le droit commun sans vous et si vous pouvez rester dans les parages, nous vous reprenons.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est un renouvellement d'accès précoce, donc nous n'avons pas eu recours à l'expertise de Madame Minard.

Pierre Cochat, Président.- Pourtant, il me semblait que c'était sur le programme.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est juste un renouvellement, donc ce n'est pas prévu.

Pierre Cochat, Président.- Nous vous remercions beaucoup. C'est vrai que vous n'êtes pas prévue pour la deuxième partie où nous devons renouveler l'accès précoce, donc nous vous remercions beaucoup pour votre présentation qui était parfaite et vos réponses à nos questions.

(Véronique Minard-Colin quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Désolé. Je vous propose que nous votions le droit commun. Avez-vous des questions ou des commentaires résiduels ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Nous n'avons aucune donnée sur l'EFS ou la survie. Nous avons juste des données de réponse, ou est-ce que j'ai raté quelque chose ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est ce que j'ai essayé de dire dans mes diapositives. Effectivement, sur les études qui sont présentées uniquement chez l'enfant, nous avons des données de réponse.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a à peu près 35 % de progression et 5 décès sur 17, mais ils n'ont pas donné de courbes.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Attends, je n'ai pas fini de répondre. Si tu regardes le dossier, il y a une courbe d'EFS qui est plate, c'est-à-dire qu'il y a 0 décès, mais on voit que le recul est court. Cela s'arrête vers 13-14 mois. C'est pour cela que j'ai dit que nous n'avons pas un long suivi, etc.

Après, c'est pour cela que j'avais ajouté les deux études ancillaires. Il y a l'étude ancillaire de sécurité et l'étude de l'INCa où il y a des adultes, et c'est pour cela que les taux de réponse sont un peu moins importants, et on voit qu'il y a un peu plus de données, surtout dans l'étude ancillaire de sécurité de PFIZER. On a un peu plus de recul et on voit qu'il y a de longues réponses à 51 mois en médiane, donc on se dit qu'il y a quelque chose qui dure plus longtemps comme réponse, en sachant que dans les autres études, en particulier les études de l'enfant, la moitié des enfants étaient allogreffés, le suivi a été arrêté à ce moment-là, et ils ne recevaient plus le crizotinib, évidemment.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'insistais sur le fait que nous ne disposons en définitive que de mesures de taux de réponse, certes assez importants et très rapides, mais nous n'avons pas tellement de suivi s'ils sont allogreffés. Ma question est celle de la durée de l'effet.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui. C'est pour cela que j'ai insisté sur cet aspect du dossier en disant que nous avons un dossier moyen, ou modeste. C'est-à-dire qu'il y a à la fois peu de patients traités, mais c'est une maladie rare donc on ne peut pas leur en vouloir, et des suivis qui ne sont pas très bien détaillés. On comprend en lisant le dossier ou en lisant des articles que la plupart du temps, ces patients en rechute ont reçu plusieurs traitements.

C'est-à-dire qu'ils n'ont pas reçu que le crizotinib. Ils ont reçu le crizotinib, puis ils ont été vers l'allogreffe, ou ils ont reçu une autre chimiothérapie qu'on ne connaît pas d'ailleurs, ou bien de la vinblastine. Le suivi est très hétérogène, donc cela donne des difficultés, à la fois pour placer le médicament dans la stratégie thérapeutique mais aussi pour étudier la tolérance au long cours, etc., et tout ce que nous avons dit. C'est un dossier qui est moyen.

Quant à l'absence de comparaison, honnêtement, en retournant le problème dans tous les sens, je ne vois pas comment on aurait pu construire des études qui se tiennent et dans lesquelles auraient été inclus ces enfants entre le crizotinib et l'allogreffe. Cela paraît très difficile à faire.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Indépendamment de la comparaison, je trouvais que nous n'avions que des données précoces.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est vrai.

Pierre Cochat, Président.- Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Sylvie Castaigne, tu essaies de défendre une ASMR IV ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne défends rien.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si nous mettons une ASMR IV, c'est par rapport à quoi ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Les taux de réponse, c'est plutôt le SMR. Ensuite, il y a la durée d'action rapide qui permet visiblement de sauver quelques patients, sans vouloir aller dans le pathos, c'est-à-dire de récupérer des enfants qui sont en train d'évoluer très rapidement. Le crizotinib agissant très rapidement et étant très régulièrement efficace, on « rattrape » des patients, pour parler dans notre jargon.

Ensuite, quand le traitement est utilisé en maintenance d'une rémission ou d'emblée au long cours parce que la forme est moins évolutive, cela permet une qualité de vie tout à fait importante dont elle a parlé. Encore une fois, cette maladie est tellement rare et les études sont tellement petites qu'on entre très vite dans des cas particuliers. C'est vrai que c'est très difficile à juger. Mais, je ne dis pas qu'il faut faire une ASMR V ou IV. Je pense que l'ASMR IV pourrait être justifiée par l'importance de ce médicament qui a visiblement révolutionné la prise en charge thérapeutique mais au vu du dossier, on peut dire ASMR V, évidemment.

Pierre Cochat, Président.- J'étais assez parti pour l'ASMR V aussi, mais l'ASMR IV pourrait se justifier à mon avis puisqu'elle a dit que le comparateur selon elle serait la chimiothérapie de deuxième ligne. Or, quand on voit les retombées de la chimiothérapie de deuxième ligne et les modalités d'administration, tout cela chez les enfants, je trouve cela fait une sacrée différence pressentie. On ne l'a pas démontrée, c'est sûr.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ne peut-on pas le valoriser par l'ISP ?

Pierre Cochat, Président.- Cela peut être sur les deux, mais je trouve que c'est quand même considérable.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- La chimiothérapie ne les guérit pas ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On ne sait pas si cela les guérit, puisqu'ils ont été allogreffés en plus.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'est un bon bridge-to-transplant. C'est ainsi qu'il a été utilisé visiblement dans ces différentes cohortes d'enfants. Dans le dossier, ils n'insistent pas tellement sur cet aspect-là alors que quand on lit le dossier et les études, cela apparaît assez évident.

Pierre Cochat, Président.- Catherine Simonin ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- J'ai entendu Madame Minard qui disait que pour aller vers une allogreffe derrière, c'était versus chimiothérapie et qu'il y avait un avantage à donner ce médicament pour rattraper les enfants.

Dans notre doctrine, nous avons fait évoluer la pédiatrie et je pense quand même que vu la rareté de la maladie, on peut se donner une ASMR IV dans le cadre du rattrapage d'enfants en vue de greffe versus chimiothérapie. Là, c'est une ASMR IV, mais que cela fait mieux. Peut-être que je me trompe, mais personnellement je le ressens comme cela d'après les discussions que nous avons eues.

Pierre Cochat, Président.- Etienne ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Je voulais juste dire quand même que les données dont nous disposons sont des données d'une étude de phase 1-2. Les niveaux de preuve de ce dont nous discutons sont très faibles. Il y a énormément d'incertitudes et notamment une question que j'avais posée lors de l'évaluation de l'accès précoce. Dans la stratégie de chimiothérapie de rattrapage suivie d'une greffe en rémission versus une stratégie crizotinib suivie d'une greffe en rémission, on n'est même pas certain qu'on obtienne des niveaux de maladie plus faibles et qu'il n'y ait pas une perte de chance à utiliser crizotinib.

Je fais un peu de la provocation, mais là on compare de façon naïve et brute des petites cohortes qui n'ont pas des durées de suivi très importantes. Je trouve que c'est un médicament qui a un niveau de preuve d'accès précoce, qui a une présomption de bénéfice, mais ce bénéfice n'est pas prouvé. D'ailleurs, je suis un peu inquiet du fait que nous ne disposerons pas forcément de cohortes de patients parce que je n'ai pas eu l'impression qu'il y avait d'effort, notamment international, pour pouvoir avoir des cohortes de patients qui permettront d'avoir une idée plus précise du devenir de ces enfants.

Sur le dossier, je pense que le médicament est très intéressant, mais compte tenu des données du dossier dont nous disposons, je ne vois pas comment nous pouvons le valoriser avec une ASMR IV. Je trouve notamment que la question de Michel, qui est de savoir ce versus quoi on donnerait une ASMR IV, est assez pertinente.

Pierre Cochat, Président.- Tu évoques presque un risque accru pour les patients alors que l'experte le présente comme révolutionnaire, donc bon.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est un avis d'expert. C'est le problème. C'est le niveau de preuve. J'ai tout à fait confiance en son expertise. Néanmoins, les données que nous avons sont plus des présomptions que des démonstrations fondées sur des preuves.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a peut-être 4 cas par an en France donc je me suis demandé combien elle avait eu de ces enfants.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est vraiment le centre qui a la plus grosse expertise.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Tous les enfants sont référés à Gustave Roussy avec cette maladie. Du temps de Madame Brugières c'était comme cela, je pense que cela doit continuer.

Pierre Cochat, Président.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je me pose la même question que Sylvie Chevret. J'ai du mal à positionner ce médicament par rapport à la vinblastine. On nous dit que c'est un médicament d'une efficacité remarquable, qui est utilisé depuis longtemps avec des effets indésirables relativement faibles, bien connus et bien maîtrisés.

Si j'ai bien compris, on ne l'utilise pas en rechute précoce. Néanmoins, il rattrape en troisième ligne les patients qui rechutent en deuxième ligne, donc cela a quand même l'air d'être une alternative qui est très intéressante et qui semble être le comparateur pertinent. Je me pose vraiment la question de la place par rapport à ce médicament.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Ta question est celle du crizotinib versus la vinblastine en deuxième rechute. C'est cela ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- J'ai l'impression que maintenant, le crizotinib est utilisé en première rechute quelle que soit l'évolutivité de la rechute, y compris dans les rechutes agressives puisqu'il marche très rapidement. Ensuite, la vinblastine est quand même un développement très franco-français. Cela a été porté par Gustave Roussy et c'est resté un peu à ce niveau-là. Je ne crois pas qu'il y aura un jour de comparaison de vinblastine contre crizotinib.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Elle a dit que les taux de réponse étaient aussi de l'ordre de 80 %.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui. Il y a une étude rétrospective des patients de Gustave Roussy dans la littérature qui montre cela.

Francis Bonnet, membre de la CT.- C'était moins contraignant avec le crizotinib, si j'ai bien compris.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- C'était déjà moins contraignant parce qu'avec la vinblastine ils viennent une fois par semaine recevoir le produit et voilà. C'était moins contraignant que la polychimiothérapie.

Pierre Cochat, Président.- Avec le même nombre d'enfants de moins de 18 ans dans les deux groupes ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Tu parles d'une comparaison ?

Pierre Cochat, Président.- Non, il n'y a pas de comparaison, mais dans l'étude dont tu parles, était-ce uniquement des moins de 18 ans ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, c'était chez l'enfant. Je ne me souviens plus du détail.

Pierre Cochat, Président.- Je donne la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je voulais ajouter que Madame Minard différencie bien deux types de rechutes. Elle distingue les rechutes précoces avant 1 an après le diagnostic, dans lesquelles le crizotinib est fortement utilisé, notamment pour les rechutes on-thérapie pendant la chimiothérapie. Elle situe plus la vinblastine pour les rechutes tardives puisqu'apparemment les études montrent que cela ne marche pas très bien en rechute précoce. C'est plutôt en rechute tardive qu'est l'étude dont parle également Sylvie Castaigne, et effectivement c'était chez les enfants. C'est ce qu'il faudra bien spécifier dans la stratégie thérapeutique, mais elle situe effectivement le crizotinib plutôt dans les rechutes précoces et la vinblastine dans les rechutes tardives.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans l'essai du COG, était-ce des rechutes précoces ? Est-ce que c'était dans l'année, dans les critères d'inclusion ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans la première étude de XALKORI ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Y avait-il une restriction sur le délai ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, il n'y avait pas du tout de restrictions. Il apparaît que c'est effectivement plutôt des rechutes précoces mais c'est plutôt par rapport à la vinblastine qui a démontré plutôt son efficacité sur les rechutes tardives. Il n'y avait pas de restriction dans l'étude du COG.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ceux qu'ils ont inclus, c'était tout venant ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Oui, c'est tout venant. En plus, tu sais, c'était une phase 1b/2 donc il y avait en plus l'étude de dose au début. Ils ont pris toutes les rechutes. Même si le COG a plus de patients en France, cela ne fait pas des tonnes de patients à chaque fois.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Je propose que nous passions au vote sur le SMR, l'ASMR et l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Pour l'ISP, il y avait 19 voix pour, 2 voix contre et 1 abstention. Pour le niveau de SMR, il y a 21 voix pour un SMR important et 1 voix

pour un SMR modéré. Concernant l'ASMR, il y a 14 voix pour le niveau V, 8 pour le niveau IV. C'est donc un ISP, un SMR important et une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.

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