



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 avril 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. Examen extension d'indication : XALKORI 200 - 250 mg (TMI) - (ALK) (crizotinib) (CT-20115) PFIZER PFE FRANCE**

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Nous allons faire rentrer l'experte pour XALKORI.

**M<sup>me</sup> LUZIO.**- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été de liens susceptibles de passer Madame Minard en situation de conflit d'intérêts.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Bonjour, Madame Minard. On va voir l'extension de l'indication de XALKORI qui va nous être présentée par notre chef de projet. On vous passera ensuite la parole, puis Sylvie Castaigne et échanges avec la commission.

**Une chef de projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous. Vous allez évaluer la demande d'extension d'indications de XALKORI, crizotinib, en gélule de 200 et 250 mg. Pour rappel, XALKORI, le 666, est un inhibiteur de tyrosine kinase qui a une activité inhibitrice sélective du récepteur ALK (anaplastic lymphoma kinase). Cette demande d'extension d'indications porte sur les deux listes : la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées aux collectivités dans l'indication suivante : Traitement des patients pédiatriques âgés de 0 à 18 ans ayant une tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI) ALK-positif non résecable en rechute ou réfractaire.

Pour rappel, cette spécialité avait obtenu une AMM initiale par procédure centralisée en octobre 2012 dans le cancer bronchique non à petites cellules chez l'adulte. Il a bénéficié d'une expansion d'indications dans deux indications : le lymphome anaplasique à grandes cellules dans la même population pédiatrique que vous avez évaluée lors de la dernière commission et dans les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires chez l'enfant. Il bénéficie actuellement d'un accès précoce dans le LAGC pédiatrique.

Le laboratoire revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu du niveau IV dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

Je laisserai nos experts parler de cette pathologie et de la stratégie thérapeutique. Ces TMI sont des tumeurs mésoenchymateuses classées comme néoplasies intermédiaires, qui ont une prédilection pédiatrique. Le pilier de ces traitements, c'est la chirurgie conservatrice si elle est réalisable. Si les TMI sont non résecables, en première ligne, il y a des anti-inflammatoires type INS ou corticoïdes. Ensuite, en cas d'échec, le crizotinib ou des chimiothérapies sont mis en place.

Ce sont les mêmes études que pour le LAGC que l'on a détaillées la semaine dernière. Ce sont des études non comparatives.

Étude ADVL0912 du *Children's Oncology Group*

C'est une étude de phase I/II non comparative multicentrique incluant des enfants et des jeunes adultes de 12 mois à 21 ans qui avaient des tumeurs solides, dont des TMI ou un LAGC en rechute ou réfractaire. Pour les patients TMI, tous étaient des enfants. Ils avaient bénéficié, dans la majorité, d'une chirurgie ou un traitement systémique antérieur :

- Le traitement à l'étude est le crizotinib à la dose de 165 ou 280 mg/m<sup>2</sup>, deux fois par jour. C'est la dernière dose qui correspond à celle de l'AMM.
- Le critère de jugement principal, c'était la tolérance et la pharmacocinétique.

- En critères de jugement secondaires, l'activité antitumorale a été évaluée.
- Le nombre de patients TMI ALK + était de 14, tous des enfants. Le taux de réponse objective était de 85,7 %.
- Pour la posologie de l'AMM, il y avait 12 patients, dont cinq patients en réponse complète, six patients en réponse partielle et un patient en maladie stable.
- Pour les autres posologies, il y avait un patient en réponse partielle et un patient avec une maladie stable.
- La durée médiane de réponse était de 14,8 mois, avec un minimum de 2,8 mois et un maximum de 48,9.

#### Étude A8081013 menée par le laboratoire

C'est une étude de phase IB toujours en cours. Il s'agit d'une analyse intermédiaire. C'est une étude de phase IB non comparative multicentrique qui inclut des patients de plus de 15 ans – on est chez les adolescents ou les adultes – avec des tumeurs malignes avancées type TMI avec altération ALK autre que cancer bronchique non à petites cellules :

- Le traitement à l'étude, c'est toujours le crizotinib à la posologie de 250 mg deux fois par jour. C'est la posologie adulte. Pour les adolescents, elle est légèrement sous-dosée.
- 9 patients TMI ALK + inclus dont deux adolescents. Il y a eu un patient avec une réponse complète, cinq patients avec une réponse partielle, dont un des deux adolescents, et trois patients avec maladie stable, dont le deuxième adolescent.
- La durée médiane de réponse était de 67,7 mois chez les quatre patients répondeurs.
- Parmi les autres patients, un patient en réponse complète est décédé ultérieurement avec une durée de réponse de 6,9 mois, un patient en réponse partielle a eu une progression ultérieure de la maladie avec une durée de réponse de 6,8 mois.

À la date d'extraction des données, trois patients avaient eu une progression de la maladie et trois patients étaient décédés.

On précise que le laboratoire a également fourni les résultats d'une étude de phase II, l'étude académique CREATE multicentrique non comparative. Elle n'a pas été retenue parce qu'elle n'a inclus que des adultes. Le taux de réponse objectif pour information était de 66,7 % chez 12 patients adultes, avec une TMI ALK +.

En termes de tolérance, les données sont assez limitées chez l'enfant en termes de durée de recul avec un suivi médian de moins d'un an. Elles montrent néanmoins un profil de tolérance jugé acceptable et assez similaire à celui déjà connu chez l'adulte.

Les EI les plus fréquents :

- des EI hématologiques avec les neutropénies, notamment en pédiatrie, c'est pour cela qu'une numération de formule sanguine est réalisée pendant le traitement qui est mentionné dans le RCP ;
- des cas d'élévation des transaminases également spécifiés dans le RCP ;
- des troubles gastro-intestinaux ;
- des troubles de la vision transitoire qu'on avait évoqués lors d'évaluation du LAGC, généralement non graves et transitoires et spécifiés dans le RCP, exigeant un examen ophtalmologique si les troubles persistent. Une lettre aux professionnels de santé avait été envoyée par l'ANSM à ce sujet en novembre 2022.

Les points de discussion, les TMI sont une pathologie pédiatrique très rare. Selon notre experte, la population cible de XALKORI pourrait concerner un à cinq patients par an en France, patients en pédiatrie de moins de 18 ans. On peut noter le faible échantillon inclus et une méthodologie non comparative qui ne permettent pas de tirer une conclusion robuste sur l'apport thérapeutique du crizotinib par rapport aux alternatives disponibles, des données de tolérance limitées mais jugées acceptables et la toxicité oculaire et la neutropénie de grade 3-4, effet indésirable connu qui nécessite une surveillance renforcée dans la population pédiatrique. C'est inscrit dans le RCP et suivi dans le PGA.

Je laisse la parole à nos expertes que je remercie : le Professeur Véronique Minard-Colin, pédiatre oncologue à l'Institut Gustave Roussy, et notre membre référent, le Professeur Sylvie Castagne.

**M<sup>me</sup> MINARD.**- Nous discutons de nouveau du crizotinib dans cette indication très particulière de tumeurs myofibroblastiques inflammatoires que l'on appelle TMI. Ce sont des tumeurs mésenchymateuses de malignité intermédiaire dans le sens de la classification OMS, avec surtout un risque de récurrence locale et très peu de risques de récurrences ou de présentation métastatique. Comme son nom l'indique, ce sont des tumeurs difficiles de diagnostic pour les pathologistes puisque c'est plus un contingent fibroblastique ou myofibroblastique souvent minoritaire. Sur la biopsie, on retrouve essentiellement des cellules inflammatoires.

Je me suis permis de mettre quelques scanners pour vous montrer la présentation clinique qui est très variable et qui peut toucher les enfants à tout âge, souvent l'enfant adulte jeune, de la naissance, comme cette petite fille qui à la naissance est née avec une très volumineuse tumeur myofibroblastique inflammatoire dans l'abdomen, jusqu'à l'âge de 9, 10, 11 ans, plus jeunes ou plus âgés. Plus de 60 % des localisations sont au niveau du thorax dans des régions inopérables, des régions pulmonaires très étendues, parfois les régions pelviennes, vésicales, vaginales. Tous les sites sont possibles dans cette maladie. Dans plus de 90 % des cas, une altération moléculaire driver est identifiée qui, dans 50 à 75 % des cas, concernent les jeunes adultes.

Le diagnostic peut être difficile parce que la biopsie est souvent peu contributive. Il y a de nombreux synonymes, comme pseudo-tumeur inflammatoire. L'incidence de cette maladie est très difficile. Elle est certainement sous-estimée. On le voit bien dans les études les plus récentes avec l'aide de la biologie moléculaire, l'incidence augmente et on peut en évaluer, ces dernières années, deux par an en Île-de-France. À Gustave Roussy par exemple, sept cas ces trois dernières années. L'incidence est

sous-estimée dans la littérature. L'âge médian est autour de l'enfance, l'adulte jeune, mais encore une fois, vous touchez les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de l'adolescence.

La stratégie thérapeutique, le point clé, c'est la chirurgie. C'est le traitement de la référence. Plus de la moitié des enfants peuvent être opérés au diagnostic et les récurrences après chirurgie sont très mal évaluées, de l'ordre de 30 %, mais dans mon expérience, plus faibles que 30 %. Le principe de cette chirurgie, c'est qu'elle doit être conservatrice non-mutilante. La majorité de cette tumeur se développe au niveau du thorax. Jusqu'à l'arrivée des traitements ciblés, les enfants avaient une pneumonectomie dans ce type de tumeur myofibroblastiques pleuropulmonaires.

Si la chirurgie n'est pas possible ou en cas de rechute de progression, les anti-inflammatoires sont proposés en première intention, qu'il s'agisse de corticoïdes ou d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens, toujours dans l'esprit de permettre que l'enfant soit opéré. C'est seulement en cas d'échec, si la chirurgie conservatrice n'est pas possible, que l'on peut proposer deux options : soit une chimiothérapie à faible dose dont on va rediscuter ensuite, soit un traitement par crizotinib, notamment en cas de remaniement d'ALK. C'est toujours le même esprit d'un bridging, c'est-à-dire un traitement qui nous permet d'aller vers la chirurgie ou de rares situations où la tumeur n'est jamais opérable, notamment cette jeune fille avec une tumeur paratrachéale. Elle n'était pas opérable même après réponse. De façon conservatrice, elle a reçu deux ans de crizotinib. Ou en cas de tumeur métastatique, ce qui est exceptionnel.

À la différence des lymphomes anaplasiques dont nous avons parlé il y a quelques semaines, il y a très peu de récurrences à l'arrêt du traitement. La survie des patients est très bonne, 98 % dans la dernière série européenne. L'objectif dans cette maladie, même en cas de maladies métastatiques où la survie est très bonne, c'est la guérison en préservant la qualité de vie et les séquelles. Je reviens sur la pneumonectomie. J'ai vu malheureusement un enfant avoir une gastrectomie pour une tumeur myofibroblastique inflammatoire.

En termes de comparateurs cliniques pertinents, c'est très difficile. Quand le diagnostic était difficile, l'incidence est mal évaluée. Il n'y a aucune étude comparative. On a développé plusieurs chimiothérapies, notamment les chimiothérapies dans les dernières années à faible dose, comme le méthotrexate à faible dose en  $\text{mg/m}^2$ , la vinblastine ou la vinorelbine avec des taux de réponses très variables dans les toutes petites cohortes, allant de 30 % dans l'expérience de nos collègues allemands jusqu'à 80 % sur une dizaine de patients européens. On a beaucoup parlé de la chimiothérapie plus intense, avec des alkylants, des anthracyclines, etc., mais elle n'est plus recommandée aujourd'hui et ne doit pas être considérée comme un comparateur.

À la question est-ce que le besoin médical est couvert, partiel. Encore une fois, le standard et la chirurgie. Le crizotinib est une option pour les patients qui présentent une tumeur au diagnostic ALK + non opérable ou en récurrence après échec aux anti-inflammatoires.

Je vous remets les recommandations de la Société française des cancers de l'enfant qui ne sont pas publiées. Je l'ai dit dans mon rapport, mais les recommandations européennes sont décalées parce qu'elles dépendent des plateformes moléculaires auxquelles les pays ont accès.

En cas de tumeur myofibroblastique plastique inflammatoire localisée, on discute toujours de la chirurgie conservatrice :

- Si elle est faisable, le patient est opéré et même en cas de résidus macroscopiques ou microscopiques, on propose une simple surveillance. Je connais plusieurs patients qui ont un résidu qui n'a jamais évolué.

- En cas de chirurgie non conservatrice, on propose un anti-inflammatoire corticoïde ou anti-inflammatoire non-stéroïdien, puis une chirurgie. On en est dans le même diagramme de prise en charge.
- Si la chirurgie non conservatrice n'est pas possible, c'est l'option TKI ou chimiothérapie de faible intensité, importance du screening moléculaire à plus de 90 % des nouvelles lignes moléculaires actionnables.

Sur les données disponibles, comme on l'a très bien dit dans la présentation précédente, il est indiscutable que le crizotinib apporte, de façon majeure dans l'arsenal thérapeutique des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires dont plus de la moitié est associée à un remaniement de ALK, du fait de son profil favorable activité/tolérance. Il n'y a bien sûr aucune donnée de tolérance à long terme avec ce médicament. Nous avons des taux de réponse de l'ordre de 80 à 90 % c'était la réponse secondaire des études qui vous ont été présentées et qui est parfaitement pertinente. La réponse et ce que l'on attend (inaudible son 4, 00'53'43) la chirurgie.

Il n'y a pas eu d'étude comparative sur les 16 patients pédiatriques rapportés par le laboratoire dans les deux études. De nouveau, un essai randomisé paraît difficile, d'une part du fait de la rareté de la maladie et que plus de la moitié des patients seront guéris après chirurgie conservatrice. J'ai estimé de façon très grossière un à cinq patients par an pédiatriques comme population d'intérêts pour le crizotinib. D'autre part parce que le crizotinib a une activité de l'ordre de 80 à 90 %. La chimiothérapie intense n'est plus adaptée et la chimiothérapie faible pose à une activité probablement plus faible. Troisièmement, du fait du profil de tolérance et de l'impact sur la qualité de vie, c'est une prise orale versus la chimiothérapie, même si cette chimiothérapie est peu intense, mais elle nécessite des hôpitaux de jour réguliers pour des perfusions.

En conclusion :

Le bénéfice/risque du médicament me semble favorable.

La toxicité n'est pas nulle. On a déjà discuté la fois précédente des troubles visuels avec des recommandations qui nécessitent une surveillance attentive.

L'expérience en vie réelle est limitée.

Un traitement de courte durée doit être privilégié pour permettre la réponse et la chirurgie. La toxicité à long terme n'est pas connue.

En comparaison avec la chimiothérapie, la facilité de prise, l'activité, le profil de toxicité et l'impact sur la qualité de vie font aujourd'hui privilégier, pour la majorité des médecins, un traitement entre chimiothérapie et traitement ciblé.

Le traitement ciblé, qui est toujours discuté avec les patients et leurs familles, en cas d'échec de la chirurgie et d'échec des anti-inflammatoires toutes causes, toujours si nécessaire des anti-inflammatoires si la chirurgie n'est pas possible.

Les recommandations des sociétés savantes ne sont pas encore toutes actualisées. C'est un point qui avait été noté. Les recommandations européennes dépendent de l'accès aux plateformes de screening moléculaires.

La forte activité du crizotinib est vraiment révolutionnaire. Ce sont des enfants qui, avant les années 2010, avaient des pneumonectomies dans la prise en charge de ces tumeurs myofibroblastiques inflammatoires non opérables de façon conservatrice. Je reviens sur la chirurgie qui était mutilante. Les rares patients avec une maladie métastatique n'avaient aucune option thérapeutique, la chimiothérapie permettant exceptionnellement de guérir ces patients.

Mon avis est plutôt favorable avec deux recommandations. Les essais cliniques disponibles à l'évaluation sont les mêmes que ceux qui ont inclus les patients avec un lymphome anaplasique avec une cohorte spécifique, mais très limitée. La question d'une cohorte prospective du suivi de l'activité et de la tolérance du médicament dans le SH1 ou dans une autre cohorte prospective, ce n'est peut-être pas la question d'aujourd'hui, mais l'indication n'est demandée que pour les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires ALK +, 50 à 75 %, mais 10 à 20 % son ROS + et le crizotinib est très actif contre les TMI remaniés. On est en train de publier l'expérience européenne et je trouve dommage que cette indication ne soit pas proposée par le laboratoire.

Je vous remercie.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci beaucoup. Sylvie Castaigne.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CASTAIGNE, pour la HAS.-** Je vais aller vite parce que l'essentiel a été dit. C'est une tumeur très rare. En plus, le diagnostic est difficile et parfois sous-estimé et l'incidence sera peut-être un peu plus forte avec la biologie moléculaire qui met en évidence les anomalies de ALK et qui permet de redresser le diagnostic. C'est une maladie localement grave avec une faible fréquence des métastases. Les deux cohortes que j'ai mises dans mon rapport écrit sont une cohorte allemande sur 38 patients inclus entre 2000 et 2014, pour vous dire que c'est une tumeur de fréquence faible. Les deux cohortes rétrospectives, l'allemande et l'europpéenne, montre qu'il y a très peu de décès dans cette maladie. Finalement, les patients ont des durées de survie à cinq ans supérieures à 90 % et des EFS de 70 à 80 %.

Le premier traitement, c'est la chirurgie. Avec la chirurgie, on peut estimer que 50 % environ des enfants seront guéris. Quand la chirurgie n'est pas possible immédiatement ou n'est pas totale avec la réserve qu'a dite Véronique, c'est-à-dire que l'on pouvait surveiller les enfants qui n'avaient pas eu une chirurgie totale ou s'il y a une reprise évolutive après la chirurgie, les traitements de choix sont la corticothérapie ou les anti-inflammatoires non-stéroïdiens et des chimiothérapies plutôt de faible dose qui ne vont pas obérer l'avenir, et maintenant le crizotinib.

Les données présentées dans le dossier, c'est l'étude pivot Ib avec une augmentation des doses et une phase II chez 14 enfants qui avaient une TMI. On voit une efficacité très importante du produit, 86 % de réponses, 56 % de réponses complètes, un délai de réponse très rapide en un mois et une tolérance semblable à celle connue pour le crizotinib chez les adultes, avec la réserve que chez les enfants, surtout si le médicament est utilisé au long cours, qu'il faudra faire très attention aux effets secondaires possibles sur la croissance, la puberté et la fertilité. C'est pour cela qu'il y a des études observationnelles en cours pour bien connaître la tolérance du crizotinib, en particulier au long cours chez l'enfant.

Dans les données qui nous sont présentées dans le dossier sur cette étude pivot, il y avait 14 patients. 11 patients ont arrêté le traitement au moment de la clôture de l'étude et trois patients sont encore sous traitement. Les raisons les plus fréquentes d'arrêt sont les aspects indésirables pour quatre patients, la non-observance pour deux patients, la décision du médecin pour quatre patients, le refus de continuer l'étude pour un patient, sans qu'on ait tellement de données supplémentaires. C'est une étude faite par un groupe coopératif américain. On peut imaginer que le suivi n'a peut-être pas été très détaillé.

Sur la diapositive suivante, il y a des données additionnelles concernant les enfants dans l'indication pour deux patients pédiatriques dans l'étude ancillaire de sécurité. Ces enfants avaient obtenu une réponse partielle et une maladie stable après 51 mois, des patients qui étaient toujours sous traitement au moment où la base a été gelée.

Nous avons des données additionnelles pour des patients de plus de 18 ans avec des TMI, dont 67 % de réponses aux traitements et une médiane de survie sans progression de 18 mois. C'est donné à titre traditionnel puisque cela ne correspond pas à l'indication pédiatrique que nous voyons aujourd'hui.

Il est très difficile de déterminer la place du crizotinib dans la thérapeutique des TMI. La chirurgie est toujours le traitement de première intention recommandé. Ensuite, le crizotinib se plaçait comme traitement initial après les anti-inflammatoires permettant d'accéder à une chirurgie, soit en ayant une reprise évolutive importante après chirurgie. Il n'y a pas eu d'étude randomisée dans cette indication qui permet de déterminer exactement la place du crizotinib par rapport au traitement historique, les anti-inflammatoires ou la chimiothérapie de faibles doses.

Pour discuter du SMR et de l'ASMR, les points négatifs du dossier sont :

- l'absence de données comparatives, mais elles étaient difficiles à faire ;
- la modestie des données puisqu'on a un faible nombre de patients dans le dossier, peu de détails sur le suivi ;
- l'incertitude sur la tolérance du crizotinib s'il est utilisé au long cours chez l'enfant.

Les points positifs sont :

- le caractère innovant et la pertinence de ce traitement puisque les inhibiteurs de ALK sont régulièrement efficaces dans les tumeurs ALK + ;
- les taux importants et la rapidité des réponses observée ;
- une tolérance connue et gérable ;
- un traitement qui s'effectue per os à domicile qui préserve la qualité de vie de l'enfant.

Le laboratoire revendique un SMR important qui paraît justifié quand on voit les taux de réponse, l'intérêt dans la stratégie a été bien décrit et un rapport bénéfice/risque connu et favorable. L'ASMR sera à discuter entre une ASMR V et une ASMR IV. L'ASMR V ne pourra être retenue car il n'y a pas de comparaison dans ces études. Compte tenu de la qualité modeste des données, une ASMR IV pourrait être retenue en tenant compte de la rareté de cette maladie, de l'absence de traitement de référence en dehors de la chirurgie initiale et de l'amélioration du parcours de soins qui est apporté par ce traitement per os à domicile. Je n'ai pas discuté sur le fait que le laboratoire avait demandé un ISP, dont ce sera à discuter. Merci beaucoup.

**M. le Pr COCHAT, Président.**- Merci à vous deux. Est-ce qu'il y a des questions ou des commentaires ?  
Serge.

**M. le Dr KOUZAN.**- Oui, J'ai deux questions. La première, vous parlez d'anti-inflammatoires. Je voulais

savoir si les anti-inflammatoires avaient dans cette pathologie une action antitumorale directe et si elle a une action par quel mécanisme ? C'est ma première question.

La deuxième question porte sur la durée du traitement par crizotinib. Il y a des enfants qui ont plus que 12 mois de traitement. Je voulais savoir quel était le déterminant de la durée du traitement. Est-ce que ce sont des agressivités différentes ? Est-ce que dans la plupart des cas, on peut envisager qu'on arrête le traitement au bout de quelques mois ?

**M<sup>me</sup> MINARD.-** Merci beaucoup pour ces questions importantes. Sur les anti-inflammatoires, dans la littérature, il y a quelques *case report*, qu'il s'agisse d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou de corticoïdes qui ont permis la rémission complète des lésions, notamment de TMI pulmonaires. C'était surtout avant l'époque de la biologie moléculaire. Pareil pour le papier des Allemands, la moitié a eu accès à un screening moléculaire. C'est une sorte de mélange de vraies TMI, de pseudo-tumeurs inflammatoires, etc. C'est pour le traitement anti-inflammatoire. Dans mon expérience qui est celle des chirurgiens, on a souvent peu de réductions volumétriques mais les chirurgiens restent persuadés que cela aide le geste opératoire, probablement en limitant l'inflammation. C'est parfois 90 % de cellules inflammatoires et 10 % de cellules tumorales. On peut imaginer que cela a une action anti-inflammatoire directe, même si on observe peu de réponses volumétriques. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question sur les anti-inflammatoires.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Tout à fait, merci.

**M<sup>me</sup> MINARD.-** Pour la durée du traitement, le moins qu'on puisse dire, c'est qu'il n'y a aucun consensus d'experts français, européens ou internationaux. Nos collègues nord-américains qui ont développé la première phase I/II du CCOG, à l'époque en avait peu d'expérience des TKI en général chez l'enfant. Ce qu'on recommande, c'est le traitement le plus court pour aller à la chirurgie. C'est le principe. Même quand on ne va pas à la chirurgie, la petite fille que je vous ai montrée avait 32 semaines. Quand elle est née, elle avait une énorme tumeur myofibroblastique inflammatoire. On a tout tenté pour ne pas la traiter, corticoïdes, échec, chimiothérapie faible dose, échec. Elle avait à peine un âge corrigé de quelques jours quand on a commencé le crizotinib. Je l'ai traité juste six mois, le plus court possible, c'était il y a trois ans. Elle n'a jamais reprogressé avec une réponse remarquable. Aucun consensus d'experts jusqu'à la chirurgie quand le patient est opérable. Si le patient n'est pas opérable, je pense que les traitements courts peuvent suffire pour un certain nombre d'entre eux et pour d'autres, non. Je suis désolée, il n'y a aucune donnée pour guider la durée du traitement.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Merci. Hugues Blondon.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** Ce que vous venez de dire me met un petit doute, mais si je comprends bien, le traitement est une espèce de traitement néoadjuvant avant la chirurgie de façon systématique. Est-ce que dans la cohorte, on observe des taux de réponse très spectaculaires ? Est-ce qu'on sait clairement le nombre de jeunes patients qui ont été opérés et s'ils ont été opérés à zéro ? Ce qui est le but.

**M<sup>me</sup> MINARD.-** Même R1 ou R2, c'est très particulier, je ne sais pas pourquoi dans cette maladie, des chirurgies incomplètes d'une tumeur évolutive peuvent permettre de contrôler très longtemps la maladie. Vous avez bien compris, l'idée, c'est d'abord la chirurgie, pour plus de la moitié des patients. Si elle n'est pas possible, on bridge avec un anti-inflammatoire. Si cela ne marche pas, avec le crizotinib, et le plus court possible. Comme l'a dit Sylvie, comme la réponse est rapide et de très bonne qualité, on bridge un, voire deux mois, puis le patient est opéré. Finalement, une exposition la plus courte possible. Dès que le chirurgien nous dit OK, on arrête et il opère. Pour ceux qui ont une tumeur inopérable métastatique, j'en connais quelques-uns, mais c'est exceptionnel, notamment cet enfant avec la tumeur paratrachéale, on a poursuivi le crizotinib pendant deux ans. En l'occurrence, on a arrêté au bout de deux ans et elle a récidivé deux mois plus tard. La maladie a de nouveau répondu de

façon remarquable et est toujours sous crizotinib. On n'a pas les chiffres. Dans les cohortes, on n'a absolument pas ces informations sur le nombre de patients qui ont été opérés. On n'était pas dans une stratégie de bridging. Ces papiers sont un tout petit peu anciens. J'ai regardé, je crois qu'on n'a pas cette information.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci beaucoup. J'ai une question finale à vous poser. Quel est votre point de vue sur l'utilité d'un registre de suivi pour cette tumeur ? Vous connaissez le registre SACHA. On se pose quelques questions sur ce que l'on fera de ces données.

**M<sup>me</sup> MINARD.**- C'est une très bonne question. Cela fait suite aux questions qui viennent de m'être posées. En termes d'effectifs, 16 patients seulement sur ce registre, cela paraît très faible. Je trouve que ce registre peut avoir comme objectif d'une part l'activité, cela ne fait aucun doute. Le profil de tolérance, on a eu plusieurs questions autour des troubles visuels, cela me paraît essentiel. C'est exactement la question que vous posez, c'est-à-dire la vraie durée médiane de traitement, combien ont été bridgés avec quelle durée de traitement, combien ont eu un traitement prolongé, pour combien cela a contrôlé la maladie. Finalement, des objectifs très, très clairs, d'une part, d'activité, d'autre part, de tolérance, et troisièmement, de suivi qui nous manque tout de même dans ces études. Elles n'avaient pas cet objectif, c'étaient des essais précoces. Une cohorte prospective me paraîtrait intéressante. Je connais bien SACHA et je trouve que cela est parfaitement raccord à la question.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- On sera dans du descriptif dur mais cela vous semble important.

**M<sup>me</sup> MINARD.**- Il me semble. Les recommandations sont récentes.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- C'est important d'avoir votre avis, tout à fait. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne journée.

Jean-Christophe Mercier.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- La question que je voulais poser est en écho avec ce que nous a montré Sylvie Castaigne. Le SMR important ne semble pas discutable. L'ASMR, on peut hésiter entre IV et V, je comprends les arguments. Est-ce que le fait de mettre une ASMR V avec un ISP permet de rattraper les incertitudes de façon à respecter mieux l'adéquation de l'ASMR V parce qu'il n'y a pas de données comparatives ? J'hésite entre une ASMR IV et V, en fonction de cette ISP que je voterai. Quel est votre sentiment globalement à ce groupe ?

**M<sup>me</sup> KELLEY.**- Sous le contrôle de Thierno qui est spécialiste de l'ISP, je ne suis pas sûre que l'ISP soit fait pour introduire la notion d'incertitude et relever les questionnements d'incertitudes qu'on peut avoir dans l'ASMR.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- On avait dit, dans le groupe de réflexion pédiatrique, que l'ISP permettait de rattraper une ASMR V de façon à valoriser au maximum ce médicament, pour tout médicament pédiatrique puisque le nombre de patients est important et ainsi de suite. C'est ce qu'on avait conclu.

**M. DIATTA.**- C'est complémentaire. L'ISP ne remplace pas l'ASMR.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Par contre, il peut compenser la valorisation de ce médicament si on lui donnait une ASMR V compte tenu de l'absence de données comparatives.

**M. DIATTA.**- Exactement, indépendamment de l'ASMR. Si vous voulez valoriser le fait que l'on a un impact sur le parcours de soins, comme il me semble cela a été relevé par les experts, cela peut être un élément de valorisation de l'ISP, mais au-delà des alternatives disponibles, bien sûr. Pour l'ASMR,

je ne sais pas si cela remplacera.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- On voit difficilement comment on peut faire mieux pour démontrer la vertu de ce médicament compte tenu des faibles effectifs.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Jean-Christophe, ce qui m'a beaucoup frappé, c'est une comparaison historique sur un coin de table, c'est quand l'experte a dit qu'il y avait l'ère pré-crizotinib où il faisait des pneumonectomies et l'ère post-crizotinib où les pneumonectomies ont disparu. Pour moi, c'est un argument assez fort pour une ASMR IV.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- La chef de projet veut intervenir.

**Une chef de projet, pour la HAS.**- Pour vous rappeler qu'à la dernière extension d'indication que vous avez évaluée à la CT du 22 mars, vous aviez voté pour un ISP dans le lymphome anaplastique à grandes cellules compte tenu d'une amélioration potentielle des conditions de soins pour le patient avec une prise par voie orale en gélule à domicile.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Ce qui est le cas ici.

**Une chef de projet, pour la HAS.**- Ce qui est le cas ici également. C'est une ASMR V.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- L'argument que vient de donner Serge, moi aussi, j'ai été marqué par le commentaire. Finalement, Sylvie, tu t'es fait l'avocate, à mes yeux, de l'ASMR IV.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CASTAIGNE, pour la HAS.**- C'est un dossier qui a été monté à partir d'une étude académique, une étude du CCOG. On sent qu'il manque beaucoup de choses pour qu'on ait un dossier classique. En plus, ils rajoutent la rareté, etc. Soit on juge un dossier, c'est ce que je me suis dit en voyant ce dossier, soit on juge un médicament. Si on juge le crizotinib et si on croit ce qu'a dit Véronique, je ne vois pas pourquoi on ne la croirait pas, le crizotinib est un médicament qui marche très bien. Elle nous dit que cela a amélioré considérablement la stratégie thérapeutique. C'est ce qu'elle dit. Cela fait une ASMR qui peut être un peu meilleure qu'une ASMR V, si on l'entend. Après, si on regarde les données qu'on nous présente, on reste sur sa faim. Ce sont des données très partielles sur des petits effectifs, etc. Les petits effectifs, je crois qu'on ne peut pas en tenir rigueur au dossier parce que c'est une maladie rare. En plus, on voit qu'il y a des difficultés de diagnostic.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- On n'aura jamais de comparaison de toute façon. On peut l'oublier, on n'en aura pas et on ne pourra pas en avoir.

Sylvie Chevret.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.**- Le suivi dans cette étude est très court, moins d'un an de suivi. Les données présentées m'ont semblé étonnantes sur la durée de réponse. On nous dit au départ qu'il y a six répondeurs sur neuf dans la deuxième étude et tout d'un coup, la durée médiane de réponse n'est présentée que sur quatre répondeurs avec une petite note en dessous disant que les deux autres sont décédés et ils ont progressé à 6,9 mois. Après, on te dit que globalement, il y a eu trois progressions. J'imagine que c'est parmi les quatre répondeurs du début. Les données sont présentées de manière...

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CASTAIGNE, pour la HAS.**- C'est parce qu'en permanence, ils mélangent. Tu parles de la deuxième étude, l'étude ancillaire de sécurité, qui était l'étude annexe si l'on peut dire.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.**- Je parle de l'étude ancillaire.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CASTAIGNE, pour la HAS.**- Si tu regardes les patients qui pouvaient être inclus de moins de  
Commission de Transparence **Examen extension d'indication** : XALKORI 200 - 250 mg (TMI) - (ALK)  
(crizotinib) (CT-20115) PFIZER PFE FRANCE

25 ans, tu en as quatre. Et si tu regardes les moins de 18 ans qui correspondent à l'indication dont on parle aujourd'hui, tu n'en as que deux, etc. C'est pareil pour la première étude de phase IB/II. Suivant le nombre de patients inclus, c'était 16, puis 14 dans notre indication. C'est pour cela que les chiffres semblent varier toujours un petit peu, mais c'est vrai. On n'a pas de détail. J'ai mis le détail de ce pour quoi les enfants avaient arrêté le traitement. Quatre, c'était pour l'événement secondaire, quatre par décision du médecin, deux par décision des parents. Cela ne nous coûte pas grand-chose. Il y en a qui ont arrêté le traitement parce que le traitement avait bien marché. Ensuite, il y a eu une chirurgie. On ne peut pas très bien savoir, je suis d'accord. Sinon, la variation des chiffres, c'est parce qu'il regarde tout le temps des cohortes différentes à un ou deux patients près. Globalement, il y a une bonne réponse.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, pour la HAS.-** C'était juste pour préciser que dans ces situations particulièrement rares, si le jugement que l'on doit porter ne concerne que la croyance que l'on peut avoir dans ce que dit l'expert, je ne vois pas pourquoi on mettrait en doute son expertise et son expérience. À ce moment-là, pourquoi on nous présente des résultats d'études en nous demandant d'avoir la même attitude que dans une maladie non rare. C'est comme si les données des études, on ne les utilise quasiment pas. On est en train de ne juger que ce que nous a dit l'expert.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> CASTAIGNE, pour la HAS.-** Dans mon esprit, j'ai regardé les deux, ce que disait Véronique et ce que présente le dossier.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Une dernière question d'Albert.

**M. le D<sup>r</sup> TRINH-DUC.-** Je voudrais aller dans le sens de Sylvie. Est-ce qu'on peut remettre la diapositive du diaporama de Sylvie Castaigne reprenant les 16 patients ? Sur les 14 patients, on nous a dit tout à l'heure que c'est très bien toléré, alors que plus d'un quart l'arrête parce que ce n'est pas bien toléré. Après, Sylvie nous dit que si le médecin a décidé d'arrêter le traitement, c'est parce que le traitement est efficace. Je ne crois pas qu'on arrête un traitement parce qu'il était efficace et qu'on le mette dans les raisons d'arrêt du traitement. On dit que c'est efficace, mais on ne dit pas qu'on l'a arrêté parce que le traitement est trop bien. En général, on l'arrête pour des raisons plutôt négatives que des raisons positives. On nous dit que le traitement est efficace à 80 %, on voit que la réponse complète est de 35. Et surtout, Sylvie, pourquoi dire que le traitement est efficace alors qu'il a été arrêté dans 80 % des cas, notamment avec des effets indésirables, alors qu'on nous a dit qu'il était très bien toléré ? Je ne comprends pas. Sur la chirurgie, là non plus, vous n'êtes pas capables de répondre si les enfants ont été opérés ou pas, alors que vous dites en premier, c'est du bridging pour les faire opérer. Finalement, ils ne sont pas opérés. Qu'est-ce qu'on en tire comme conclusion ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Madame la chef de projet, un dernier commentaire.

**Une chef de projet, pour la HAS.-** Il y a un bémol dans cette étude. On ne sait pas si ces patients ont bénéficié d'une chirurgie ou pas. Il n'y a pas d'éléments. C'est ce qui manque effectivement, est-ce que les arrêts de traitement sont liés chez les patients qui ont pu faire une chirurgie. On n'a pas du tout ces éléments.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** À ce stade, on n'avancera pas plus. Je propose qu'on vote l'ISP puisqu'il est demandé, le SMR et l'ASMR. Le Bureau se prononçait pour un SMR important et l'ASMR, on hésitait entre IV et V.

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

**M<sup>me</sup> LUZIO.-** 22 votants

- ISP : 10 voix pour, 12 voix contre ;
- SMR : 21 voix pour important et une voix pour modéré.
- ASMR : 12 voix pour une ASMR IV, 10 voix pour une ASMR V.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci. Pas d'ISP, SMR important et une ASMR IV.

**M. le D<sup>r</sup> LENGLINÉ, pour la HAS.**- On n'a pas statué sur l'étude.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- On s'était dit entre nous qu'on en parlerait au moment de l'adoption, mais qu'on serait favorable à un registre SACHA.

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