

Avis n° 2018.0033/AC/SEM du 29 août 2018 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'intérêt pour la santé publique de la recherche « Etude INTREALL »

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 29 août 2018,

Vu les articles L. 1121-16-1 et R. 1121-3 du code de la santé publique ;

Vu la demande du promoteur, Charité – University Medicine Berlin (CHU Nice : co-promoteur en France), adressée aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale le 5 juin 2018, en vue de la prise en charge à titre dérogatoire du médicament bortezomib faisant l'objet de la recherche « IntReALL HR 2010 – Etude internationale pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à haut risque » ;

Vu la demande d'avis des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale adressée à la HAS en date du 7 juin 2018;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

Au regard des éléments détaillés dans l'annexe du présent avis, le collège de la Haute Autorité de santé considère que la recherche « Etude INTREALL » présente un intérêt pour la santé publique.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 29 août 2018.

Pour le collège :
La présidente,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

ANNEXE AVIS N°2018.0033/AC/SEM DU 29 AOUT 2018

INTERET POUR LA SANTE PUBLIQUE D'UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

Titre de la recherche	IntReALL HR 2010 – Etude internationale pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à haut risque
Motif de l'examen	Saisine de la HAS par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale en vue de la prise en charge à titre dérogatoire des médicaments faisant l'objet de la recherche citée ci-dessous (art. L. 1121-16-1 du code de la santé publique)
Nom du promoteur	Charité – University Medicine Berlin (CHU Nice : co-promoteur en France)
Médicament concerné	VELCADE 3,5mg, poudre pour solution injectable (bortezomib)

Conclusion	Intérêt de la recherche impliquant la personne humaine pour la santé publique <input checked="" type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
-------------------	---

01 CONTEXTE

Saisine de la HAS par les ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale le 7 juin 2018 suite à la demande de la prise en charge à titre dérogatoire du bortezomib faisant l'objet de la recherche «IntReALL HR 2010 – Etude internationale pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à haut risque».

En application de l'article L. 1121-16-1 du code de la santé publique, la HAS rend un avis sur l'intérêt de cette recherche pour la santé publique.

Suite à la décision du Collège du 9 novembre 2016, le Collège a délégué à la commission de la Transparence l'évaluation de l'intérêt pour la santé publique d'une recherche impliquant la personne humaine.

02 MEDICAMENTS/PRODUITS CONCERNES

Le médicament concerné par la demande de prise en charge dérogatoire par l'assurance maladie est :

Nom de la spécialité	VELCADE 3,5 mg, poudre pour solution injectable (bortezomib)
DCI	bortezomib
Indication remboursable	<p>VELCADE, en monothérapie ou en association à la doxorubicine liposomale pégylée ou à la dexaméthasone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple en progression, ayant reçu au moins 1 traitement antérieur et ayant déjà bénéficié ou étant inéligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>VELCADE, en association au melphalan et à la prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>VELCADE, en association à la dexaméthasone, ou à la dexaméthasone et au thalidomide, est indiqué pour le traitement d'induction des patients adultes atteints de myélome multiple non traité au préalable, éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.</p> <p>VELCADE, en association au rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone, est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau non traité au préalable, pour lesquels une greffe de cellules souches hématopoïétiques est inadaptée. »</p>
Statut eu égard au remboursement ou à la prise en charge	Prise en charge aux collectivités dans les indications de l'AMM

03 RATIONNEL ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

03.1 Rationnel

La leucémie est la plus fréquente des affections malignes de l'enfant, dont elle représente environ 30% des cas. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont celles dont le pronostic est le meilleur.

Le délai de la rechute par rapport au traitement initial, le site de cette rechute et le sous-type immunologique sont des facteurs de risque qui influencent le pronostic. Ils permettent de distinguer les patients qui ont un pronostic acceptable avec la seule chimiothérapie de ceux dont le traitement devra comporter une allogreffe. Les patients sont stratifiés en deux groupes de risque : patients à risque standard (SR) et à haut risque (HR).

L'étude IntReALL HR 2010 porte sur les patients pédiatriques à haut risque de rechute ; ces patients ont de faibles taux de réponse au traitement d'induction standard, un taux élevé de deuxième rechute et une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT) leur est nécessaire.

Le traitement est à visée curative et il repose aujourd'hui sur une polychimiothérapie intensive comportant successivement une phase d'induction puis de consolidation. La phase d'induction a pour objectif l'obtention d'une rémission complète hématologique et la phase de consolidation de prévenir la survenue d'une rechute. Le traitement comporte une (ou plusieurs) cure(s) de polychimiothérapie et peut être suivi d'une allogreffe de CSH, seul traitement curatif.

Plusieurs protocoles de polychimiothérapies existent, sans que l'on puisse les hiérarchiser. Les plus couramment utilisés en Europe sont à base de fludarabine, anthracycline, cytarabine, agents alkylants, vincristine et clofarabine.

Cependant, 15 à 20% des enfants atteints de LAL rechutent en cours ou après la fin du traitement¹.

Le bortezomib (Velcade) a montré une activité synergique et une toxicité acceptable lorsqu'il est combiné à la dexaméthasone, doxorubicine, vincristine et asparaginase chez les enfants atteints de LAL réfractaire ou en rechute^{2,3}.

Le RCP de Velcade mentionne une étude de phase II conduite afin d'évaluer l'activité de l'ajout du bortezomib à une polychimiothérapie de réinduction chez les enfants et les jeunes adultes atteints d'hémopathies malignes lymphoïdes. L'âge médian était de 10 ans (intervalle de 1 à 26 ans). Chez les patients en rechute d'une LAL de la lignée B dans les 18 à 36 mois après le diagnostic (n = 33), le taux de survie sans événement à 4 mois a été de 73 %. Chez les patients en rechute d'une LAL de la lignée T (n = 22), le taux de survie sans événement à 4 mois a été de 67 %.

L'étude IntReALL HR 2010 vise à évaluer l'efficacité du bortezomib associé au protocole ALL-R3 (chimiothérapie comprenant notamment dexaméthasone, vincristine et asparaginase) comme traitement d'induction des patients pédiatriques ayant une LAL à haut risque pour améliorer les taux de seconde rémission complète.

03.2 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer le taux de seconde rémission complète après induction avec ALL R3 avec bortezomib versus sans bortezomib dans les rechutes de LAL de l'enfant.

¹ Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. Br J Haematol.2005;131:579-587.

² Messinger Y. et al., Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): a report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. Pediatr Blood Cancer 2010;55(2):254-9.

³ Messinger Y. et al. TACL. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia & Lymphoma (TACL) Study. Blood 2012;120(2):285-290.

03.3 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont notamment d'évaluer :

- le taux de survie sans évènement
- la survie globale
- la toxicité de l'induction avec ou sans bortezomib.

04 INTERET DE LA RECHERCHE POUR LA SANTE PUBLIQUE

- **Gravité de la maladie :**

En rappel, les critères pour définir la gravité de la maladie sont: mortalité à court terme, morbidité à court terme, maladie conduisant à un handicap ou maladie chronique.

La leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant est une hémopathie maligne grave caractérisée par une prolifération monoclonale de précurseurs hématopoïétiques lymphoïdes peu différenciés, bloqués à un stade précoce et incapables d'achever leur maturation. La conséquence est l'envahissement progressif de la moelle osseuse, du sang, voire de certains autres organes. Cet envahissement est à l'origine du tableau clinique d'insuffisance médullaire qui engage le pronostic vital du patient.

Chez les enfants à haut de rechute, le taux de survie à 4 ans est inférieur à 40%.

La maladie concernée est donc très grave.

- **Objectif de la recherche**

En rappel, l'objectif de la recherche doit viser à prévenir ou diminuer la mortalité ou la morbidité, ou augmenter la qualité de vie, ou améliorer ou réduire la consommation de soins, ou participer à l'efficacité des soins ou du système de santé, ou répondre à des questions des autorités de santé.

Cette étude a pour objectif de déterminer l'efficacité et la tolérance du bortezomib versus placebo, après induction avec ALL R3 chez les enfants ayant une LAL.

Cette étude a donc pour objectif d'améliorer la prise en charge thérapeutique de cette population pédiatrique en échec d'un traitement de première ligne de LAL.

L'étude vise donc à baisser la morbidité.

- **Capacité de la recherche à répondre à un besoin de santé publique**

- Besoin médical

En rappel, la capacité de la recherche doit répondre à un besoin de santé publique avec l'existence d'un besoin médical.

En cas d'absence de seconde rémission, le pourcentage de survie des enfants n'excède pas 15% à un an.⁴ Pour les patients à haut risque il est nécessaire d'évaluer l'efficacité de nouveaux produits associés aux chimiothérapies habituelles.

Il existe un besoin médical non couvert dans la prise en charge des rechutes des LAL appartenant au groupe à haut risque de l'enfant.

- Schéma d'étude

En rappel, les éléments méthodologiques suivants doivent être adaptés à l'objectif : rationnel et schéma d'étude, critères d'inclusion/de non inclusion, durée de l'étude, critères de jugement.

⁴ Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. Von Stackelberg A, Völzke E, Kühl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, Henze G, Tallen G; ALL-REZ BFM Study Group. Eur J Cancer.2011;47(1):90-7.

Il s'agit d'une étude ouverte randomisée de phase II en 2 phases : une phase d'induction et une autre de consolidation.

La phase d'induction (composée de 1 bloc) est randomisée, en ouvert, en 2 groupes parallèles. La randomisation en 2 groupes, avec ou sans bortezomib, est effectuée selon un rapport 2 :1.

Les patients randomisés avec bortezomib recevront un total de 4 administrations à la posologie de 1,3 mg/m².

Après 4 semaines, les patients dont le myélogramme montre une rémission complète ou partielle poursuivent l'essai avec la phase de consolidation.

La phase de consolidation est une chimiothérapie intensive composée de 3 blocs, sans bortezomib. Les 3 blocs correspondent à 3 protocoles de chimiothérapies différents successifs (de la semaine 5 à 8, puis de la semaine 8 à 11 et de la semaine 11 à 14). Puis le traitement se poursuit par une allogreffe de cellules souches à la semaine 15, hors du cadre de l'étude IntReALL HR 2010.

Une période de suivi de 3 ans est prévue pour évaluer la survie sans événement et la survie globale.

Après la seconde phase de consolidation (2^e bloc), les patients peuvent participer à une autre étude (« the investigational window »). Dans ce cas, les patients sortent alors de l'étude IntReALL HR 2010 et sont inclus un autre essai thérapeutique.

Le schéma est adapté à l'objectif de l'étude malgré le caractère ouvert de l'étude.

- Critères d'inclusion et de non inclusion :

Les critères d'inclusion spécifiques de cette étude sont en particulier les suivants :

- Enfants âgés de moins de 18 ans à l'inclusion
- Diagnostic d'une 1^{ère} rechute de LAL B ou T morphologiquement confirmée respectant les critères HR.

Les critères de non inclusion spécifiques de cette étude sont en particulier les suivants :

- LAL positive t(9,22)
- Rechute suite à une greffe de moelle
- Neuropathie de grade CTC-AE > II

Les critères d'inclusion et de non inclusion sont adaptés à l'objectif de l'étude.

- Critères de jugement et durée de l'étude :

Le critère de jugement principal est le taux de réponse complète à la semaine 4.

Les critères de jugement secondaires sont notamment la survie sans progression, la survie globale et la tolérance du bortezomib associé au protocole de chimiothérapie.

La durée de l'étude est de 10 ou 14 semaines, selon que les patients sortent de l'étude après le 2^e ou après le 3^e bloc de chimiothérapie.

Les critères de jugement et la durée sont adaptés à l'objectif de l'étude.

05 CONCLUSIONS DU COLLEGE

Compte tenu de l'ensemble de ces informations, le Collège considère que la recherche « IntReALL HR 2010 – Etude internationale pour le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant à haut risque » présente un intérêt pour la santé publique.

Le Collège alerte sur le fait qu'il aurait été préférable de réaliser cette étude en double aveugle plutôt qu'en ouvert.