



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. SPECTRILA – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- M^{me} Simonin doit quitter la salle.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous voyons la demande d'inscription de SPECTRILA, asparaginase recombinante, aux collectivités. La spécialité a une AMM depuis janvier 2016 dans le cadre d'une polychimiothérapie anticancéreuse dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les enfants et adolescents et chez les adultes.

C'est la première asparaginase recombinante disponible. Actuellement, nous disposons de trois autres spécialités à base d'asparaginase : KIDROLASE, asparaginase extraite d'*Escherichia coli*, ONCASPAR, formulation pégylée, et ERWINASE, issue d'une autre souche ayant une AMM uniquement en cas d'hypersensibilité à l'asparaginase native ou pégylée, donc elle se situe dans une autre ligne de traitement.

ONCASPAR avait été évalué par la Commission en 2016. Il avait obtenu un SMR important dans le traitement de la LAL nouvellement diagnostiquée ou en rechute chez les enfants et adultes n'ayant pas présenté d'hypersensibilité à l'asparaginase native issue d'*E. coli*. En termes d'ASMR, elle avait obtenu une ASMR V en termes d'efficacité et tolérance par rapport à l'asparaginase native.

Dans le cadre du dossier, le laboratoire a fourni trois études, deux de phase II et une de phase III de non-infériorité, randomisées en comparaison à l'asparaginase native. Le critère d'évaluation était un critère pharmacodynamique et portait sur la déplétion complète en asparagine.

Pour le dossier, nous avons fait appel à Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je n'ai pas fait de présentation PowerPoint, mais j'ai fait un rapport écrit. Je ne reviens pas sur les leucémies aiguës lymphoblastiques. Leur gravité a déjà été discutée.

Les asparaginases ne sont pas de nouveaux médicaments. Elles sont utilisées depuis les années 60 dans le traitement des LAL. La plupart des cellules tumorales lymphoblastiques ne sont pas capables de synthétiser l'enzyme ASNS qui permet de fabriquer de l'asparagine, qui est un acide aminé important pour synthétiser des protéines et faire vivre une cellule. Ces blastes sont dépendant de l'apport de l'asparagine à l'extérieur de la cellule. Ils ne peuvent pas en fabriquer eux-mêmes. C'est pourquoi si nous dégradons l'asparagine à l'extérieur de la cellule, les blastes n'ont plus de quoi manger et sont affamées et n'ont plus d'asparagine pour la synthèse protéique. C'est connu depuis longtemps.

L'asparaginase est une enzyme qui est retrouvée dans un certain nombre de micro-organismes, notamment des bactéries et entérobactéries, mais aussi dans des champignons. Cette enzyme hydrolyse l'asparagine en acide aspartique et en ammonium.

Les effets de l'antiasparaginase sont connus depuis les années 60. Les effets anti-leucémiques de l'asparaginase sont connus depuis les années 60. Le traitement a montré à son introduction une amélioration, dans tous les essais où ils ont implémenté ce traitement, de la survie des patients, notamment des enfants atteints de LAL.

Il y a encore des questions sur ce vieux traitement autour de la façon de l'utiliser. On s'est rendu compte au cours du temps que les LAL sont des maladies très hétérogènes et la sensibilité à l'asparaginase est probablement différente en fonction des différents groupes. Il y a une question sur la posologie, car ce n'est pas un produit chimique mais une enzyme, donc le rapport entre la dose et l'effet n'est probablement pas très linéaire. C'est pourquoi la plupart des traitements des leucémies aiguës lymphoblastiques utilisent des schémas de posologie extrêmement différents les uns des autres, dans le monde.

Les deux principaux problèmes posés par ce traitement, c'est premièrement une immunisation. C'est une protéine. On peut s'immuniser contre cette enzyme, qui soit peut être vue cliniquement parce que les patients ont des symptômes d'allergie soit peut être silencieuse mais être tout aussi grave, puisque dans les deux cas, l'asparaginase est dégradée plus rapidement que les systèmes biologiques de dégradation et inefficace.

Le deuxième problème, c'est une toxicité, en dehors de cette immunisation, qui n'est pas nulle, notamment au niveau hépatique avec une diminution des facteurs de coagulation qui vont dans le sens d'une activation de la coagulation, de thrombose, d'hypo-albuminémie, d'élévation de la bilirubine, éventuellement des hyperamoniémies avec retentissement encéphalique, des pancréatites. L'importance des toxicités que l'on voit avec les asparaginases est extrêmement liée à l'âge d'utilisation avec un profil de toxicité beaucoup plus faible chez l'enfant que chez l'adolescent que chez l'adulte jeune, et l'utilisation des asparaginases chez l'adulte plus âgé est difficile.

Aujourd'hui, les asparaginases dont nous disposons sont dites natives. Nous extrayons de la bactérie la protéine, notamment d'*Escherichia coli*. Il y a un certain nombre de produits d'asparaginase native qui ont été commercialisés et qui le sont encore, qui parfois ont été retirés du commerce. En France, la seule asparaginase d'*Escherichia coli* native, c'est KIDROLASE, utilisée dans les protocoles de traitement de première intention des LAL de l'enfant et de l'adulte.

Deux autres asparaginases sont disponibles : une évolution de la KIDROLASE qui a été pégylée. C'est ONCASPAR, dont [REDACTED] a parlé, qui a comme principal intérêt d'augmenter sa demi-vie sans qu'il y ait eu de démonstration d'un avantage clinique. C'est pourquoi il y a eu une ASMR V en 2016, lors de l'évaluation de ce médicament.

La deuxième asparaginase native dont on dispose, c'est ERWINASE, une asparaginase issue d'une autre bactérie, *Erwinia chrysanthemi* qui est aussi une entérobactérie, qui est une protéine différente. L'intérêt de cette deuxième asparaginase native, c'est que les patients qui ont développé des anticorps contre l'asparaginase d'*Escherichia coli* généralement n'ont pas

d'allergie croisée (bien que ce ne soit pas toujours vrai) avec le deuxième produit qui permet d'avoir une activité asparaginase.

La demande actuelle concerne une nouvelle asparaginase, qui n'est pas nouvelle, car c'est une asparaginase d'*Escherichia coli* comme la KIDROLASE, mais avec un procédé de fabrication nouveau. C'est une asparaginase recombinante, fabriquée par génie génétique. Mais c'est la même protéine que celle utilisée habituellement. Les propriétés dans l'évaluation préclinique de cette enzyme montrent que la structure est la même. L'activité biologique est la même que le produit natif.

À l'appui de la demande du laboratoire, il y a plusieurs études, dont la principale est une étude de phase III. Elle a un certain nombre de limites assez importantes. C'est une étude ancienne, qui a été faite entre 2008 et 2012. C'était des enfants âgés de 1 à 18 ans ayant une leucémie aiguë lymphoblastique nouvellement diagnostiquée. Ils ont été randomisés entre l'administration de l'asparaginase native et l'administration de l'asparaginase recombinante au cours d'une seule phase de traitement, c'est-à-dire la période d'induction, sachant que l'asparaginase est donnée dans plusieurs phases de traitement et que la plupart des enfants ont reçu, à la suite de cette première randomisation, l'asparaginase native. D'emblée, c'est impossible de tirer de cette étude une analyse avec des critères cliniquement pertinents. Le critère de jugement principal n'est pas bon. C'est la déplétion en asparagine et l'objectif était de démontrer une non-infériorité avec une marge de 10 % et un seuil de significativité de 2,5%. Le critère n'est pas bon, car la déplétion en asparagine est difficile techniquement à faire, parce que quand on prélève un tube de sang de quelqu'un qui vient de recevoir une asparaginase, l'enzyme est toujours active à l'intérieur du tube. Il faut inactiver l'enzyme entre le moment du prélèvement le patient et le moment technique. Au moment où l'étude a été faite, ce n'était pas bien connu. Mais nous savons maintenant depuis quelques années qu'il faut refroidir immédiatement le tube, faire l'analyse le plus vite possible. Dans le cadre d'un essai multicentrique avec des transports de tube dans un autre hôpital, c'est extrêmement complexe à analyser. La bonne manière de mesurer l'activité biologique, c'est plus de mesurer l'activité enzymatique directement, l'activité asparaginase du sérum du patient.

Concernant les résultats de cette étude, le critère d'activité était un critère secondaire difficile à prendre en compte, bien qu'ils montraient en critère principal que la déplétion était bonne dans les deux groupes, était la même dans les deux groupes et en critère secondaire, sur l'activité, il y avait également une absence de différence, bien que le rapport de l'étude ne mentionnait pas très clairement le nombre de patients qui n'avaient pas d'activité inférieure au seuil défini de façon consensuelle en dessous de 100 U/ml comme étant considéré comme le seuil d'efficacité. Nous avons du mal à analyser ce critère-là.

Les deux autres études ne renseignent pas tellement plus. C'est une espèce de phase I, ou phase I-II qui évalue de façon non randomisée chez les enfants de moins d'un an d'utilisation de SPECTRILA. Et l'autre est une phase II avec 32 patients. Le critère principal était meilleur. C'était le ratio géométrique moyen d'activité asparaginase comparé entre les patients qui reçoivent

l'asparaginase recombinante et une asparaginase native. Cela concluait à une bioéquivalence avec pour limite que la marge prédéfinie d'équivalence n'est pas celle utilisée habituellement.

Donc, c'est un dossier assez faible. La revendication du laboratoire est une ASMR V en comparaison à l'asparaginase native. Globalement, je ne suis pas très inquiet de dire que vraisemblablement, on montre que ce n'est pas un nouveau médicament, seul le procédé de fabrication a évolué. La démonstration d'équivalence est là, bien que nous n'ayons pas de critère clinique. Il y a un gros intérêt à avoir sur le marché un produit concurrent à KIDROUSE, puisque dans certains pays, il n'y a plus aucune asparaginase native commercialisée et on doit utiliser l'asparaginase pégylée, comme c'est le cas aux États-Unis. Il y a un intérêt pour le clinicien de base d'avoir une nouvelle asparaginase.

On peut ouvrir le débat. J'ai appuyé sur les limites du dossier, mais je ne suis pas inquiet sur le produit, puisque le médicament est utilisé depuis les années 60.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un autre procédé de fabrication.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est la question que je me suis posée dans le dossier : dans quelle mesure, ce n'est pas considéré comme biosimilaire ?

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question, mais je pense que la réponse est dans le tableau où il y a 97 % de déplétion complète. Cela fait référence à LEVOTHYROX où il y a eu une étude de bioéquivalence avec une moyenne dans les plous, et quand on voit la dispersion en histogramme, il y a des outliers. 97 % de déplétion complète, c'est la loi de tout au rien. Il n'y a pas d'état d'âme à avoir sur le fait qu'il y ait des outliers et le cas où il n'y ait pas eu du tout de déplétion.

M. le D^r LENGLINÉ.- Dans l'analyse de la déplétion, je suis assez circonspect. En effet, même quelqu'un qui a une activité asparaginase faible dans son sérum, si vous prenez le tube et vous attendez trois heures, il n'y a plus d'asparagine dans le tube. La mesure de la déplétion, nous avons abandonné. La communauté des hématologues l'a abandonnée. Nous le faisons à l'époque. L'activité a été analysée en critère secondaire. Cela semble quand même avoir la même activité.

M. le D^r KOUZAN.- Je repose la question sur l'activité. Quand nous voyons l'histogramme des répartitions d'activité, ce n'est pas bimodal par hasard ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Non. Quasiment tous les patients obtiennent des activités supérieures à 100 U/ml, ce qui est considéré comme le seuil d'efficacité.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous avez abandonné la mesure de la déplétion. Y a-t-il une autre technique pour mesurer l'efficacité ou est-ce uniquement la libération des blastes ?

M. le D^r LENGLINÉ.- La mesure de l'activité asparaginase est extrêmement importante à faire. Il y a un certain nombre de patients qui développent une immunisation contre l'asparaginase qui

peut être silencieuse cliniquement. Vous continuez à administrer l'asparaginase, mais il n'y a plus d'activité. Le phénomène survient chez probablement entre un tiers et la moitié des patients qui reçoivent de l'asparaginase de façon régulière. C'est très cliniquement pertinent. L'asparaginase est un produit anti-leucémique essentiel. Il y a un excès de risque de rechute chez des patients chez qui vous allez pendant une phase de traitement ne pas avoir d'activité asparaginase. Nous mesurons l'activité asparaginase pendant les séquences. Ce sont des médicaments qui s'administrent tous les deux jours pendant les séquences d'asparaginase.

M^{me} le P^r BRAGUER.- J'insiste sur le fait que c'est un moyen d'éviter les problèmes d'approvisionnement qui, avec les asparaginases, sont fréquents. Après, c'est un produit ancien dont on connaît l'efficacité et les limites d'évaluation.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je l'avais évoqué dans le rapport. Il y a un problème important d'approvisionnement en ERWINASE en France. Cela a conduit l'ANSM et l'INCa à donner des recommandations de priorisation de traitement d'utilisation de ce médicament. C'est quasiment impossible d'en avoir aujourd'hui plus qu'un flacon par un flacon.

M. le P^r GUEYFFIER.- La peg, ce n'est pas le produit de référence ? Celui donné le plus souvent ? Pourquoi utiliser la native plutôt que la peg ?

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est une bonne question. Le protocole de traitement aujourd'hui de première ligne des LAL de l'adulte utilise de l'asparaginase native. Le protocole de traitement de première ligne des LAL de l'enfant qui est en cours, donc traitement expérimental, teste plusieurs doses d'asparaginase pégylée. Aux États-Unis, il n'y a plus que de l'asparaginase pégylée. La vraie difficulté d'utilisation de l'asparaginase pégylée, notamment chez l'adulte, c'est la rançon du bénéfice : la durée de déplétion est importante, donc non modulable. À partir du moment où vous avez injecté le PONCASPAR, pendant 15 jours, le patient est déplété. En cas d'apparition d'une toxicité, c'est beaucoup plus maniable d'avoir une asparaginase injectée toutes les 48 heures. Il n'est pas rare chez l'adulte que les dernières injections prévues soient annulées pour cause de toxicité. Ces produits ont des marges thérapeutiques assez faibles. Le bénéfice d'avoir une demi-vie importante peut se transformer en danger chez les patients les plus fragiles.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous pouvons passer au vote si vous voulez bien. Le SMR demandé est important. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

L'ASMR par rapport à l'asparaginase native...

M. le D^r LENGLINÉ.- Oui, les données que nous avançons en comparaison avec l'asparaginase native.

M. LE PRÉSIDENT.- Il est demandé un ASMR V. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : unanimité.

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