



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 juillet 2022

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 — Pré-AMM — Première demande

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons donc à XALKORI. L'experte est Madame Minard-Colin.

(Véronique Minard-Colin rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Madame Minard-Colin. Nous allons aborder l'examen de l'accès précoce de XALKORI. Notre chef de projet va le présenter. Ensuite, nous vous donnerons la parole.

Élisabeth Gadea Bouvet.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer notre expert en situation de conflit d'intérêts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. 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). Ce sont donc des gélules avec une prise par voie orale.

L'indication faisant l'objet de cet accès précoce pré-AMM est la suivante. XALKORI est indiqué dans le traitement du lymphome T anaplasique à grandes cellules (LAGC) ALK-positif en rechute ou réfractaire à partir de la deuxième ligne de traitement chez les patients pédiatriques à partir de 6 ans et chez les jeunes adultes.

Il est à noter qu'une demande d'AMM pour XALKORI a été faite auprès de l'Agence européenne du médicament en mai 2022 et que l'AMM est attendue pour fin août 2022.

L'AMM est superposable à l'indication faisant l'objet de l'accès précoce. Néanmoins, elle est un peu plus large puisque n'apparaît pas la mention « à partir de la deuxième ligne de traitement ».

XALKORI a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans la même indication que celle faisant l'objet de la demande d'accès précoce, mais cette ATU de cohorte s'est terminée le 30 juin dernier.

En ce qui concerne le rapport bénéfice/risque de XALKORI, l'ANSM a rendu un avis positif le 13 juillet dernier.

En ce qui concerne la pathologie, en termes cliniques, le lymphome anaplasique à grandes cellules est un lymphome non hodgkinien à cellules T périphériques, mais je laisserai le Professeur Minard-Colin développer cette pathologie tout à l'heure, puisqu'elle la connaît très bien.

Cette demande d'accès précoce pré-AMM repose sur les données suivantes. Ce sont des données principalement issues d'études de phase 1-2 et de données issues du projet AcSé Crizotinib qui a été réalisé par l'INCa.

La première étude est l'étude ADVL0912 qui a été menée par le groupe international d'essais cliniques pédiatriques, le Children's Oncology Group. C'est une étude de phase 1-2

multicentrique, non randomisée et non comparative qui a inclus des enfants et des jeunes adultes avec des enfants de plus de 12 mois et jusqu'à l'âge de 21 ans pour les jeunes adultes. Ces patients présentaient un LAGC ou des tumeurs solides en rechute ou réfractaires.

Le traitement à l'étude était le crizotinib à des doses variant de 165 à 280 milligrammes par mètre carré à prendre deux fois par jour. Il s'agissait d'études non comparatives, je le rappelle. Le critère de jugement principal pour cette étude était la tolérance et la pharmacocinétique, avec notamment l'évaluation de la dose maximale tolérée.

En ce qui concerne les critères de jugement secondaires exploratoires, chez les patients ALK+ inclus qui étaient au nombre de 26, les résultats suggéraient un taux de réponse objective de 88,5 %, avec une proportion de patients en réponse complète de l'ordre de 80,8 %.

Il est à noter que la posologie qui correspond à celle du RCP, qui est de 280 milligrammes par mètre carré deux fois par jour, du moins pour les enfants, donnait un taux de réponse objective de 90 %. La durée médiane de réponse était de 3,9 mois, mais elle a été très certainement sous-estimée du fait que parmi ces 26 patients inclus, 11 ont arrêté le traitement par crizotinib précocement pour réaliser une greffe de cellules souches, ce qui était possible et prévu par le protocole.

La deuxième étude était l'étude A8081013 qui a été réalisée par le laboratoire PFIZER. C'était une étude de phase 1b multicentrique, non randomisée, non comparative, qui est toujours en cours à l'heure actuelle, qui a inclus des patients de plus de 15 ans avec des tumeurs malignes avancées avec altération ALK autres que le cancer bronchique non à petites cellules, et qui a donc inclus des patients LAGC.

Le traitement à l'étude était le crizotinib 250 milligrammes deux fois par jour, qui correspond à la posologie du RCP pour les patients adultes et les jeunes adultes. Au niveau du critère de jugement principal exploratoire qui mesurait l'activité antitumorale, et chez les patients LAGC ALK+ qui étaient au nombre de 17, les résultats suggéraient un taux de réponse objective de 56,3 %, avec une proportion de patients en réponse complète de l'ordre de 50 %.

Au niveau des critères de jugement secondaires exploratoires, la survie sans progression à 6 mois était de l'ordre de 60,5 % en sachant que la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte selon l'estimation de Kaplan-Meier. La survie globale à 6 mois était de 76,5 %. La survie globale à 1 an était de 70,6 %. La durée médiane de réponse était de 222,7 semaines.

Le troisième set de données est celui des données issues du projet AcSé Crizotinib, qui est un projet qui a été mené par l'INCa. Il s'agit d'une étude prospective de phase 2 non comparative qui a inclus des enfants et des adultes qui avaient des tumeurs avec altération des gènes ALK mais aussi l'altération d'autres gènes comme MET, RON ou ROS 1.

Le traitement à l'étude était le crizotinib à la dose d'initiation de 165 milligrammes par mètre carré deux fois par jour pour la population pédiatrique ou à la posologie de 250 milligrammes deux fois par jour pour les adultes. Une première analyse a été réalisée en 2017. Il y avait 15 patients LAGC ALK+ pour lesquels l'évaluation de la réponse tumorale a pu être effectuée. Les résultats suggéraient un taux de réponse objective de l'ordre de 67 %, avec une proportion

de réponses complètes de 60 %. Un an plus tard, une autre analyse de suivi avec 24 patients LAGC ALK+ inclus a suggéré un taux de réponse objective de 54 % et un taux de réponse complète de 50 %. Voilà pour les données disponibles.

Au niveau du plan de développement, il est à noter qu'aucune autre étude n'est prévue pour XALKORI dans l'indication qui fait l'objet de cette demande d'accès précoce.

Au niveau de la sécurité du produit, les données de tolérance sont limitées en termes de durée de recul, puisqu'on a un suivi médian de moins de 1 an. Néanmoins, le profil de tolérance issu des études précitées montre un profil de tolérance du crizotinib plutôt favorable et similaire à celui déjà connu chez l'adulte, notamment dans son indication dans le cancer bronchique non à petites cellules.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans cette étude sont des effets indésirables qui étaient déjà listés dans le RCP de XALKORI, à savoir la neutropénie notamment. Le RCP précise bien qu'une NFS est à réaliser pendant le traitement si c'est cliniquement indiqué. Il y avait également une élévation des transaminases avec plusieurs cas rapportés, mais le RCP dans la mise en garde précise bien qu'un bilan de la fonction hépatique mensuel doit être réalisé pendant le traitement.

Il y avait des troubles gastrointestinaux à base notamment de nausées, de vomissements et de diarrhées, et des troubles de la vision transitoires qui sont des effets indésirables connus du crizotinib. Le RCP mentionne qu'un examen ophtalmologique est recommandé si ces troubles persistent ou s'aggravent, mais ce sont plutôt des troubles transitoires qui cessent à l'arrêt du traitement. Il faut noter qu'il y a une lettre aux professionnels de santé, une DHPC, qui est associée à cette demande d'accès précoce et qui sera envoyée.

Je vais laisser maintenant la parole à notre experte, le Professeur Véronique Minard-Colin, qui est Professeur des universités et praticien hospitalier à l'Institut Gustave Roussy.

Véronique Minard-Colin. - Bonjour à tous. Merci de me recevoir pour cette audition. Je dis juste quelques mots à la demande de la HAS pour remettre en perspective le lymphome anaplasique, qui est une maladie rare que nous connaissons assez bien en pédiatrie, puisque cela représente à peu près 15 % à 20 % des lymphomes non hodgkiniens pédiatriques, mais seulement une vingtaine de cas par an en France chez l'enfant avant 18 ans.

C'est une maladie dont nous discutons souvent avec nos collègues adultes. Chez l'adulte, c'est vraiment un lymphome extrêmement rare qui représente moins de 2 % des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte, mais comme vous le savez, il y a beaucoup plus de lymphomes chez l'adulte que chez l'enfant donc au total le nombre absolu est assez similaire par an en France entre les moins de 18 ans et les adultes.

L'âge médian dans les populations pédiatriques est autour de 11 ans. Ce sont des lymphomes agressifs de haut grade. C'est un point important pour nous. Parfois, la présentation clinique met vraiment en jeu le pronostic vital dès le diagnostic. La présentation clinique est très variée, avec des atteintes ganglionnaires et des signes généraux souvent présents au diagnostic.

Comme cela a été dit, c'est une prolifération qui est associée à une anomalie génétique, une mutation avec translocation impliquant ALK, pour anaplastic lymphoma kinase, qui est donc activée de façon consécutive avec un ensemble de cascades moléculaires, et notamment une réponse immune très spécifique anti-ALK. C'est une maladie assez remarquable. Comme vous allez le voir, il y a plusieurs options thérapeutiques en rechute, parce que c'est une maladie qui est très sensible notamment à la réponse immunitaire ou à divers médicaments.

En première ligne, il y a les études européennes qui ont été récemment publiées et nos collègues américains qui ont également publié leur grande cohorte de patients traités par chimiothérapie et brentuximab. On a une survie des patients de plus de 90 % et même 96 % dans la cohorte la plus récente. On a une survie sans progression autour de 70 % à 75 % et une survie globale autour de 90 % à 95 %.

Un point important et sur lequel je reviendrai est que près d'un tiers des décès à la rechute sont liés à la toxicité des traitements de la rechute et notamment à l'allogreffe.

Je dis juste un mot pour vous dire qu'il y a un paramètre pronostique. Finalement, les paramètres cliniques, radiologiques, histologiques ont été tous surpassés par la maladie minime présente au diagnostic ou la maladie résiduelle moléculaire après une cure, et on observe une très bonne stratification des patients sur cette donnée de maladie minime moléculaire.

Nous allons donc nous concentrer sur le traitement des rechutes. Ici, c'est la plus grande cohorte qui fait vraiment référence et qui a d'ailleurs été rapportée dans le dossier qui a été déposé à la HAS par PFIZER. C'est l'étude ALCL rechute, qui a été conduite en Europe par le groupe européen des lymphomes non hodgkiniens pédiatriques. On voit des survies sans événement et des survies des patients qui sont très variables en fonction des différentes approches. Un point à retenir est que l'autogreffe était vraiment très décevante en termes de résultats. Chez l'adulte, je crois qu'elle fait encore débat, mais en pédiatrie, de façon assez consensuelle, il n'y a plus de place pour l'autogreffe en rechute.

On a aussi beaucoup utilisé la vinblastine pour les rechutes de bas risque. Cela peut paraître très particulier, c'est un médicament très peu coûteux, très peu toxique et très actif en rechute. Enfin, l'allogreffe était considérée comme le standard pour les rechutes de haut risque.

Au total, la survie après rechute est entre 75 % et 90 %. Il y a donc une survie au-delà de 80 %. Il y a un point important, et c'est ce qui va déterminer notre stratégie lorsque nous allons discuter des indications de crizotinib. C'est qu'encore une fois, la survie après rechute est élevée chez ces patients. Nous avons surtout un enjeu de toxicité et l'idée est bien sûr d'aller vers la guérison tout en minimisant le risque de complications immédiates et à long terme, et notamment le risque de décès lié au traitement.

Nous avons donc une stratégie de prise en charge en rechute des lymphomes anaplasiques adaptée aux facteurs de risque, et qui soit la moins agressive possible pour une première rechute. Aujourd'hui, c'est une maladie que l'on considère quasiment comme une maladie chronique. Parfois, on arrive vraiment à guérir dès la première rechute, mais il y a des patients

qui reçoivent de multiples lignes de traitement avec une qualité de vie qui est la meilleure possible.

La première proposition standard était celle de la chimiothérapie en cas de rechute. La chimiothérapie est active sauf pour les rechutes qu'on appelle réfractaires ou les progressions « on therapy », et il y a une bonne efficacité de la chimiothérapie. Il y a de multiples protocoles qui peuvent être proposés. Je les ai listés de façon non exhaustive.

L'idée est que s'il y a une rechute qui n'est pas une rechute réfractaire, c'est-à-dire pas une rechute qui survient « on therapy », la chimiothérapie fonctionne, mais qu'après, il faut consolider la rémission complète par une allogreffe. Or, l'allogreffe est associée à une morbidité et une mortalité. Finalement, nous retenons très peu l'indication de la chimiothérapie en première rechute d'un patient avec un lymphome anaplasique en pédiatrie.

L'autre option est celle du brentuximab vedotin, qui est un médicament anti-CD30 couplé à un poison du fuseau, avec des taux de réponse très intéressants. Nous avions écrit une lettre un peu provocatrice pour montrer que les taux de réponse étaient assez similaires à la vinblastine, autour de 80 %. C'est une injection toutes les trois semaines par voie intraveineuse, avec des durées de réponse prolongées. Il y a un vrai enjeu de neuropathie et de toxicité neurologique du médicament, donc c'est un médicament qu'il est difficile de poursuivre et qu'on utilise surtout en bridge vers allogreffe et en combinaison avec la chimiothérapie, mais il n'y a pas d'AMM pédiatrique pour ce médicament dans cette indication.

Le brentuximab vedotin en rechute est un médicament qui est actif, mais encore une fois, en bridging pour aller vers une consolidation par allogreffe, allogreffe qu'on ne retient pas en première rechute.

La vinblastine, dont j'ai parlé rapidement, peut paraître être un très vieux médicament, mais c'est un médicament qui est très immunorégulateur et très intéressant dans le lymphome anaplasique avec un taux de réponse autour de 80 %, une très bonne tolérance, un profil de toxicité parfaitement connu, et que l'on utilise vraiment comme indication dans les rechutes tardives, avec un traitement prolongé parfaitement toléré par les patients.

J'en viens aux ALK inhibiteurs. Je suis désolée de lister un peu ces différentes options thérapeutiques, mais je crois qu'il faut les avoir à l'esprit pour réfléchir au traitement des rechutes de ces lymphomes.

Le premier est le crizotinib, dont on vous a montré les différentes études avec des taux de réponse autour de 80 %. Un point important dans notre stratégie est que crizotinib a une très faible pénétration neuroméningée, de moins de 1 %, évaluée à 0,5 %. Les rechutes de lymphome anaplasique de haut risque sont à risque de dissémination neuroméningée. Vous allez voir qu'on le positionne pour les rechutes ou non de maladies réfractaires. Je ne reviendrai pas sur l'activité du médicament, dont on vient de vous montrer les trois principales études.

Il y a donc un profil de tolérance sur lequel je ne reviendrai pas. En pratique courante pédiatrique, il y a tout de même une tolérance qui est très bonne, mais le point est que nous n'avons aucune donnée sur une vraie toxicité à long terme chez l'enfant. Le premier essai chez l'enfant était en 2009, donc nous avons 13 ans de recul, et la médiane de suivi dans les essais qui ont été rapportés est limitée.

La vraie question, c'est qu'on ne connaît pas la durée optimale de traitement. Les taux de réponse sont tout à fait remarquables à ce médicament, notamment dans les lymphomes anaplasiques pédiatriques, et peut-être un peu différents des lymphomes anaplasiques de l'adulte. On a observé des rechutes très rapides à l'arrêt du médicament. C'est-à-dire que quand on a une réponse complète et qu'on arrête le médicament, on a une rechute.

Il est utilisé soit comme bridge pour aller vers l'allogreffe, soit comme traitement prolongé sur le même modèle que l'imatinib dans les leucémies myéloïdes chroniques, mais la question aujourd'hui est de savoir pour combien de temps. Est-ce que deux ans suffisent, trois ans, quatre ans ? On vient d'avoir des rechutes de patients qui ont été deux ans traités pendant deux à trois années donc probablement que ce n'est pas suffisant.

Enfin, il y a d'autres ALK inhibiteurs sur lesquels je ne reviendrai pas mais qu'on recommande aujourd'hui dans des rechutes de haut risque et notamment à risque neuroméningé avec une étude qui est en cours, notamment depuis quelques jours, avec le brigatinib.

Je finirai dans les options thérapeutiques avec la chimiothérapie active, pour aller vers l'allogreffe, et non active dans les maladies réfractaires.

Il y a donc le brentuximab vedotin en bridging pour aller vers l'allogreffe, la vinblastine pour les rechutes de bas risque et les ALK inhibiteurs, et c'est là que l'on va positionner le crizotinib. Enfin, il y a l'immunothérapie avec les anti-PD1. La translocation est associée à une activation de stade III, puis une hyperexpression de PD-L1. On est dans une maladie qui est très proche du Hodgkin et l'expression de PD-L1 est vraiment une marque de cette maladie. Il y a une activité tout à fait remarquable des anti-PD1 dans cette maladie avec une phase 2 qui est en cours actuellement.

Je reviens juste sur les questions de l'indication du crizotinib chez les enfants de plus de 6 ans en rechute après plus d'une ligne de traitement avec un lymphome anaplasique ALK+. Dans le rapport que j'ai fait et les diapositives que je vous ai transmises, j'ai mis les recommandations que nous avons mises à jour en juin 2022 dans la Société française des Cancers de l'enfant. Elles n'ont pas encore été validées donc je les ai diffusées à la HAS, mais je vous remercie de ne pas les diffuser au-delà.

Pour nous, la meilleure indication du crizotinib, ce sont ce qu'on appelle les rechutes de risque standard, c'est-à-dire les rechutes qui sont précoces dans l'année qui suit le diagnostic, sans atteinte neuroméningée ni forme leucémique au diagnostic. La survie de ces patients est assez bonne et la première option thérapeutique est celle du crizotinib soit dans le cadre d'un essai, soit hors essai. C'est vraiment là que le traitement par ALK inhibiteur est privilégié en première option. On pourrait aussi discuter d'une chimiothérapie mais le seul point est que cette chimiothérapie doit être utilisée comme bridging jusqu'à l'allogreffe.

On retient aussi comme indication, peut-être moins présente, celle de crizotinib en première rechute de haut risque, donc dans une progression « on therapy », mais ce sont des patients qui sont quand même à risque neuroméningé, donc pour nous, le crizotinib n'est pas la meilleure option, mais plutôt les autres ALK inhibiteurs.

Pour les rechutes tardives au-delà d'un an après le diagnostic, pour nous, aujourd'hui, il y a le crizotinib mais on privilégie plutôt la vinblastine. C'est bien sûr à la discrétion du clinicien, mais nos recommandations sont plutôt d'utiliser un médicament connu, peu coûteux et de toxicité très limitée.

Pour les rechutes ultérieures, le crizotinib au-delà de la deuxième rechute peut être tout à fait indiqué, sauf s'il y a vraiment un risque neuroméningé important.

J'avais juste mis ce « nota bene », mais ce n'est pas le sujet d'aujourd'hui. Le crizotinib est aussi un médicament tout à fait remarquable pour les enfants dont le pronostic vital est immédiatement en jeu au diagnostic et qui ne peuvent pas recevoir de chimiothérapie. Je ne reviendrai pas là-dessus.

La première question spécifique porte sur l'efficacité et la sécurité, mais je crois que ce n'est pas la question qui m'a été posée et elle a été très bien abordée dans la présentation précédente.

Le médicament est-il indiqué dans une maladie grave, rare ou invalidante ? On a bien sûr présenté le lymphome anaplasique, une maladie exceptionnelle et grave par cette prolifération de haut grade, qui met en danger le pronostic vital des patients immédiatement, et qui est parfois de progression très agressive à la rechute ou au diagnostic. La réponse est donc « oui ».

Il n'existe pas de traitement approprié, et je renvoie à ce que je viens de vous présenter. Pour les rechutes de haut risque, c'est-à-dire précoces ou récidivantes, et les maladies réfractaires, crizotinib peut être indiqué. Les autres inhibiteurs, notamment le brigatinib, sont en cours d'évaluation dans le cadre d'une phase 1-2. La chimiothérapie est peu active pour les rechutes précoces « on therapy », mais pourrait être une autre option thérapeutique pour les rechutes « off therapy » et dans l'année qui suit le diagnostic, mais cela nécessite encore une fois une consolidation par allogreffe. La première option pour nous est un traitement par ALK inhibiteur, et le crizotinib en l'occurrence.

La mise en œuvre du traitement ne peut être différée. Vous l'avez très bien vu, le lymphome anaplasique est un lymphome de haut grade dont la présentation est agressive, avec de fréquentes atteintes ganglionnaires et extraganglionnaires qui peuvent mettre en danger le pronostic vital immédiatement, donc le traitement ne peut pas être différé.

Ce médicament est-il présumé innovant ? Ma réponse est également « oui » au regard des autres comparateurs médicamenteux. Nous les avons tous abordés et je pense vraiment que dans les rechutes de haut risque, le crizotinib est un médicament adapté. Pour les rechutes et les maladies réfractaires, probablement que d'autres ALK inhibiteurs sont en cours d'évaluation.

Je crois que j'ai fini.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup. Il n'y a pas d'association qui se soit manifestée. L'ANSM veut-elle dire quelque chose ?

Anissa Benlazhar, pour l'ANSM.- Oui, bonjour. Je suis l'évaluatrice clinique et je me suis occupée de l'extension d'indication et de l'accès précoce de XALKORI dans l'indication du lymphome anaplasique. C'était très clair et nous sommes d'accord sur le bénéfice/risque.

Je voulais juste ajouter quelques précisions sur les discussions qui ont eu lieu au CHMP et au Comité de pharmacovigilance à l'Agence européenne du médicament. Ce n'est pas un dossier qui a été très facile parce que vu le design et le nombre de patients inclus, c'était un peu compliqué à justifier, du moins quand on parlait sur un bénéfice/risque présumé positif, vu la rareté de la pathologie.

Nous avons vraiment beaucoup discuté le design en comparatif, le nombre de patients inclus qui ne permettait pas vraiment de tirer des conclusions très claires et que statistiquement, on ne pouvait pas vraiment en tirer grand-chose. Par contre, le laboratoire a été assez coopératif en fournissant des données historiques pour essayer un tant soit peu de comparer les résultats obtenus.

Nous avons quand même réussi à avoir une étude post-autorisation qui va être menée, qui a aussi été demandée par la FDA. Nous pourrions donc avoir des données complémentaires d'efficacité et de sécurité dans les deux indications, puisque l'extension comporte aussi l'indication de tumeur myofibroblastique inflammatoire, qui est tout aussi rare. C'est en très bonne voie au CHMP. C'était assez mouvementé pour les trois premiers tours et nous sommes au quatrième tour. Normalement, nous aurons une opinion positive en septembre.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Sylvie Castaigne ?

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Je ne vais pas discuter de l'indication dans les rechutes parce que cela me paraissait clair, mais peut-être que d'autres vont en discuter. Par contre, je suis étonnée, dans le plan de développement, que l'on ne parle pas de l'associer à la chimiothérapie en première ligne.

Véronique Minard-Colin.- C'est une excellente question. En fait, cela a été associé en première ligne à la chimiothérapie par nos collègues américains qui ont randomisé la chimiothérapie standard avec brentuximab vedotin versus la chimiothérapie standard avec le crizotinib. Votre proposition est tout à fait intéressante, mais malheureusement, ils observaient une toxicité dans le bras crizotinib avec un excès de phénomènes thromboemboliques qui leur a fait arrêter le bras crizotinib + chimiothérapie.

Pour nous, la suite serait plutôt de le combiner peut-être au brentuximab ou aux anti-PD1 de façon séquentielle. En tout cas, avec la chimiothérapie, cela semble difficile. Il y a un excès significatif qui a fait arrêter l'essai par la FDA.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- D'accord, mais la chimiothérapie que vous utilisez est archi-toxique.

Véronique Minard-Colin.- Tout à fait, exactement. On pourrait proposer moins toxique, mais personne ne veut développer la vinblastine dans cette maladie, malheureusement. Je suis complètement d'accord avec vous.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ? Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous avez dit que c'était un médicament qui avait une faible pénétration dans le système nerveux, mais peut-on définir les patients qui sont à risque de progression neurologique ou pas du tout ?

Véronique Minard-Colin.- Tout à fait. Je n'ai pas été parfaitement claire. C'est là-dessus que nous avons stratifié nos recommandations en fonction des facteurs de risque, notamment de rechute ou de progression neuroméningée.

Dans les recommandations que j'ai fait suivre à la HAS, les patients réfractaires avec une maladie qui progresse « on therapy », c'est-à-dire ce que l'on appelle les rechutes de très haut risque, sont à risque neuroméningé et on met donc plutôt le crizotinib en deuxième ou troisième option. Après, c'est une recommandation d'experts. Certains diront que l'on a plus de recul avec le crizotinib qu'avec un autre ALK inhibiteur et que même si on sait qu'il y a un risque neuroméningé, il n'empêche que c'est un médicament que l'on connaît mieux que d'autres.

C'est une balance, mais vous avez tout à fait raison, on sait que les risques neuroméningés sont dans les formes leucémiques que l'on appelle des formes de très haut risque ou dans les rechutes très précoces « on therapy », on positionne donc plutôt le crizotinib en deuxième ou troisième option.

Michel Clanet, Vice-Président.- Étienne Lengliné ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup pour votre présentation. J'avais des questions sur la stratégie thérapeutique.

En première rechute, si j'ai bien compris, vous avez développé les options possibles qui sont la chimiothérapie, brentuximab vedotin et les ALK inhibiteurs. J'ai compris qu'il n'y avait jamais eu de comparaison directe ou indirecte des différentes options et que vous basiez votre décision et les recommandations actuelles sur des comparaisons de cohortes de patients qui ont été analysées avec l'efficacité et la toxicité, mais ce n'est pas forcément hyper clair.

Comment peut-on être sûr que finalement, on ne fait pas perdre des chances en ayant une stratégie avec un inhibiteur d'ALK dès la première rechute alors que les résultats de la chimiothérapie suivie de la greffe sont quand même plutôt bons et que par ailleurs, la toxicité est beaucoup portée par la greffe ? Par ailleurs, la décision de faire une greffe après rémission post-inhibiteur d'ALK n'est pas non plus extrêmement claire puisqu'une partie des patients a quand même été greffée après ALK inhibiteurs. C'était ma première question.

La deuxième est la suivante. Y a-t-il une influence de la maladie résiduelle obtenue sous traitement après une première rechute ? Est-ce que par exemple, on aurait pu mettre en

évidence des différences de maladie résiduelle en deuxième rémission, après différents types de traitements, qui pourraient éventuellement donner des arguments pour dire que l'un est meilleur que l'autre ? En gros, dans nos critères d'évaluation de l'accès précoce, nous ne devons donner un accès précoce que si nous considérons qu'il n'y a pas de traitement approprié dans l'indication. On a l'impression que finalement, il y a peut-être des traitements qui sont appropriés, au moins dans une partie de l'indication qui a été revendiquée pour l'octroi de l'accès précoce.

Véronique Minard-Colin.- Je comprends parfaitement ces deux questions qui sont très importantes. C'est une discussion que nous avons très souvent avec nos collègues hématologues adultes et une discussion que nous avons aussi beaucoup à l'échelle européenne et internationale.

Je pense qu'il y a un point pour nous qui est remarquable. C'est qu'on a une activité du crizotinib qui est tout à fait remarquable dans cette maladie et comme vous le savez très bien, c'est vraiment le driver oncogénique ALK et un effet d'ALK inhibiteur. On parlait de plus de 80 % de taux de réponse, mais c'est vraiment une réponse que l'on observe en quelques heures, très rapide, très profonde. C'est un premier point. C'est une réponse qui est plus importante dans les cohortes pédiatriques que dans les cohortes adultes.

Je pense qu'il y a aussi une discussion avec les adultes qui n'est pas tout à fait évidente, parce que quand nous avons utilisé le crizotinib chez les premiers patients en rechute, nous avons observé des réponses tout à fait exceptionnelles et très rapides et, encore une fois, avec plus de 80 % de taux de réponse complète. Quand on a des adultes qui sont dans les cohortes, on a moins de 80 %, mais dès qu'il y a une cohorte purement pédiatrique, j'avoue que je n'ai vu que des réponses complètes, sauf un patient qui devait avoir 17 ans. C'est donc un médicament ultra actif.

Le deuxième point, c'est qu'il y a deux options, et là, il n'y a pas de consensus. D'abord, il y a la France en pédiatrie, et notamment le Docteur Laurence Brugières qui est vraiment celle qui a développé dans cette maladie des approches tout à fait intéressantes et qui observe plus de 80 % ou 90 %. Je crois qu'aucun enfant n'est décédé en rechute d'un lymphome anaplasique, sauf un enfant à Nice il y a trois ans avec une rechute post-allogreffe hyper précoce. Cet enfant mis à part, sauf erreur de ma part, il n'y a pas eu de décès ces dernières années.

C'est une maladie qui est presque comme l'histiocytose langerhansienne ou le Hodgkin. C'est une maladie où on a quasiment gagné. Laurence Brugières est celle qui porte depuis vingt ans - et ma position est plus modeste puisque je suis son élève - le fait de ne pas allogreffer en première rechute ces patients parce que quel que soit le type d'allogreffe, même avec un conditionnement atténué, il y a quand même une toxicité. Encore une fois, ces enfants ne meurent pas de leur rechute, vraiment, sauf exception.

En fait, ceux qui meurent de leur rechute, c'est soit de la toxicité de l'allogreffe, soit parce que de toute façon ils vont être allogreffés et ils peuvent rechuter dans les semaines qui suivent si on a arrêté l'ALK inhibiteur.

Encore une fois, je pense que c'est une maladie où il faut que l'on réfléchisse à la morbidité des traitements. C'est pour cela qu'on a positionné l'allogreffe tard. Il y a encore deux centres pédiatriques en France qui allogreffent, voire même un en réalité.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans les données de l'étude, il y a des patients qui ont été allogreffés.

Véronique Minard-Colin.- Attention, c'est international. J'ai parlé de la France. Après, vous avez tout à fait raison, en Europe et aux États-Unis, il y a une place de l'allogreffe qui est encore présente, et notamment le crizotinib qui est utilisé comme un bridge pour aller à l'allogreffe.

Je ne parle que de la communauté pédiatrique et non pas de la communauté adulte, où je pense en plus que les ALK inhibiteurs sont moins puissants, mais c'est vraiment ce que l'on observe. Regardez AcSé Crizotinib. Les chiffres sont tout petits, mais c'est clairement ce que l'on a observé, même chez les jeunes adultes.

Dans la communauté pédiatrique, il y a deux options. C'est soit le crizotinib comme un bridge, soit le crizotinib longtemps. Je connais une forme leucémique de rechute de crizotinib qui a rechuté après deux ans. On a repris trois ans, on a arrêté, elle est en rémission prolongée et elle n'a jamais été allogreffée.

Après, il y a la place de la chimiothérapie intense de rattrapage en première rechute. Bien sûr, c'est une option. C'est un standard pour l'adulte pour aller vers l'allogreffe, vous avez raison. Quand vous avez un médicament qui donne plus de 80 % de taux de réponse complète, qui ne fait pas tomber les cheveux, qui permet d'aller à l'école et que vous avez un médicament qui est une chimiothérapie, qui doit donner à peu près 80 % de taux de réponse complète mais qui nécessite certainement une consolidation - et là-dessus il y a un consensus -, aujourd'hui, aucun pédiatre ne prescrira en première rechute de la chimiothérapie intense, vraiment.

Je dirais même que c'est le cas à partir du moment où l'on a accès à un ALK inhibiteur, excepté nos collègues anglais qui ont très peu accès, ou d'autres collègues qui croient vraiment très fort à l'allogreffe.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Et sur les données de MRD ?

Véronique Minard-Colin.- C'est une excellente question. Là, nous sommes en train de travailler dessus et nos données sont quand même encore un peu fragiles en rechute. Ce qui est sûr, c'est qu'il y a aussi une question de reproductibilité de la maladie résiduelle. Dans cette maladie, il faut vraiment que l'analyse soit faite de façon centrale. C'est Laurence Lamant à Toulouse qui le fait en France, et Laurence Brugières et Charlotte Rigaud travaillent beaucoup dessus.

Clairement, une maladie résiduelle positive « on therapy » d'une rechute est prédictive d'une nouvelle progression de la maladie et d'un échappement à un moment ou à un autre, mais nous n'avons pas fait de chimiothérapie en rechute en France depuis longtemps, donc je n'ai absolument pas de données de comparaison avec un end point « maladie résiduelle » comparant chimiothérapie et crizotinib, si c'était votre question.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'était pour donner des arguments pour dire qu'il n'y a pas de traitement approprié parce que c'est vrai que les données que nous avons ne sont pas extrêmement robustes pour pouvoir le dire.

Véronique Minard-Colin.- Il y a une question centrale pour nous si on n'allogreffe pas ces patients. Combien de temps va-t-on les traiter ? Je n'ai pas la réponse. Clairement, on est à deux ans de rémission moléculaire dans notre recommandation aujourd'hui, et là je viens de voir un enfant qui a été traité trois ans en rémission moléculaire et qui rechute. Encore une fois, est-ce que c'est mieux d'être traité longtemps ou d'être allogreffé ? Vu le profil de tolérance que l'on observe, de toute façon les patients ne sont pas très demandeurs d'aller vers l'allogreffe, en plus. Très sérieusement, c'est vraiment très complexe.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Combien avez-vous de patients traités par crizotinib et non greffés ?

Véronique Minard-Colin.- En France ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, dans les plus grandes cohortes, parce que là, on a des cohortes avec plutôt des patients greffés.

Véronique Minard-Colin.- Dans AcSé Crizotinib pédiatrique, il faudrait que vous regardiez en détail. Je ne connais pas le chiffre par cœur. Nous avons publié plutôt les nouvelles générations d'ALK inhibiteurs, avec l'expérience sur des compassionnels. Je pourrai vous donner les chiffres si vous le souhaitez après la réunion, parce que nous les enregistrons. Les avis sont assez centralisés à Gustave Roussy donc je pourrai vous donner ce chiffre, mais pour moi, c'est autour d'une vingtaine. Si on considère les autres ALK inhibiteurs, c'est autour d'une trentaine. Encore une fois, les chiffres sont minuscules mais vous avez bien compris qu'avec 15 à 20 cas par an et une EFS à plus de 80 %, c'est difficile d'avoir davantage.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Merci beaucoup.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. Nous vous remercions. Je crois qu'il n'y a plus de questions donc nous allons discuter de tout cela. Vous nous avez particulièrement bien éclairés.

Véronique Minard-Colin.- Merci beaucoup. Bon après-midi à tous.

(Véronique Minard-Colin quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Mon sentiment est qu'il y a une très forte présomption avec l'opiniâtreté sur les traitements appropriés, mais est-ce que cela doit interférer ? Voulez-vous me rappeler quelle est l'indication qu'on nous a proposée et sur laquelle nous devons voter ? C'est en rechute ou réfractaire à partir de la deuxième ligne de traitement. Effectivement, c'est ce qu'elle a présenté.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je reviens sur le problème de la pénétration neuroméningée. Elle a quand même dit que si c'était une rechute neuroméningée, elle ne le donnerait pas, par exemple.

Michel Clanet, Vice-Président.- Elle a dit que le risque de rechute neuroméningée était d'autant plus important qu'il y avait une maladie résiduelle, je crois. Après, en neurologue, je n'arrive pas à comprendre cette histoire de pénétration méningée parce que quand il y a une pénétration méningée d'un lymphome, un lymphome méningé, cela prend le contraste de manière massive. Il y a une barrière hématoencéphalique qui est rompue massivement et donc je n'arrive pas à comprendre que le produit n'entre pas dans la tumeur.

Julien Peron, membre de la CT.- Cela marche pour les boules, mais pour les quelques cellules isolées, non. Or, c'est celles-là qu'il faut avoir pour les guérir.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il y a des échecs cliniques, quand même.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'entends bien, mais s'agissant du concept de barrière imperméable, là, elle ne l'est plus. Cela doit être pareil dans tous les tissus.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je m'interroge quand même sur l'absence de traitement approprié. Au moins en rechute tardive, elle a clairement dit que le traitement approprié était la vinblastine. Après, sur les rechutes ultra précoces « on therapy » versus les rechutes précoces, en fait, leur stratégie est basée sur l'analyse de cohortes. On peut entendre que c'est lié au fait que ce soit moins toxique et qu'on peut peut-être ne pas greffer les patients, mais c'est quand même assez fragile. En tout cas, dans les rechutes tardives, il y a clairement des traitements appropriés. En tout cas, c'est ce qu'elle a dit.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je pense que nous pouvons jouer sur la toxicité quand même et sur ce qu'elle a dit. Elle a quand même dit qu'aucun pédiatre aujourd'hui n'irait vers l'allogreffe. Après, il y a la vinblastine.

Sylvie Castaigne, membre de la CT.- De temps en temps, je dis que nous ne faisons pas assez confiance aux groupes. Je pense qu'en pédiatrie, et surtout sur cette maladie, à Gustave Roussy cela fait tellement longtemps qu'ils travaillent que je leur fais confiance, et elle a dit des choses importantes.

Elle a dit des choses importantes comme la comparaison avec la LMC sous imatinib de ce lymphome sous crizotinib avec une dépendance. Quand on arrête les traitements, il y en a pas mal qui rechutent mais qui répondent de nouveau. C'est quand même très important et c'est un mécanisme d'action qui n'a évidemment rien à voir avec la vinblastine, même si la vinblastine marche bien. Elle a parlé de maladie chronique et je trouve cela très encourageant, tout comme la tolérance, puisqu'elle a aussi dit que la tolérance était très bonne. Je trouve que ce sont des arguments pour dire que c'est un médicament majeur dans les rechutes.

Alors après, effectivement, cela marche moins bien au niveau du système nerveux central. Pour répondre peut-être à la question sur la pénétration, quand on a de bonnes réponses avec des chimiothérapies dans des lymphomes ou des leucémies, en général on utilise des médicaments à très forte dose comme le méthotrexate ou l'ARACYTINE à très forte dose pour que cela passe la barrière méningée. Là, on n'utilise pas du crizotinib à très forte dose. C'est peut-être une des explications pour dire que cela ne marche pas.

C'est la seule réserve. Sinon, je suis assez convaincue de l'intérêt de ce médicament dans les rechutes des lymphomes anaplasiques ALK+. Je fais confiance aux pédiatres.

Michel Clanet, Vice-Président.- Est-ce que la vinblastine a une AMM dans le contexte ? Y a-t-il des données concernant la vinblastine ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a une AMM pour la vinblastine dans les lymphomes non hodgkiniens, qui inclut le LAGC. Il y a des données d'utilisation de vinblastine en monothérapie, notamment menées par l'équipe de Laurence Brugière et du Professeur Minard-Colin, qui démontrent un petit échec au niveau des rechutes précoces, pour l'utilisation plutôt dans les rechutes tardives. C'est même mentionné dans les recommandations américaines pédiatriques, qui utilisent également plutôt la vinblastine dans les rechutes tardives.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Dans les rechutes françaises, elle a dit qu'elle était le premier choix.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, pour les rechutes tardives, Étienne. Nous sommes bien d'accord.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je vous propose que nous votions sur les quatre critères. A priori, nous partons sur un vote pour, et si jamais c'est un vote contre nous revoterons question par question.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Alexandre Beaufils, pour la HAS.- Nous avons 16 votants pour ce vote. Nous avons 13 voix pour les quatre critères et 3 abstentions. C'est donc un avis favorable à l'accès précoce.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien.