



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 mai 2024

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. ENRYLAZE - Examen — Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à ENRYLAZE, qui va être présenté par notre chef de projet, avec la contribution de l'association ELLyE et Étienne Lengliné comme rapporteur. Je vous laisserai malheureusement très bientôt en passant la main à Michel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, et je vous demande s'il vous plaît dans la salle de mettre le micro quand vous parlez.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité ENRYLAZE, le crisantaspase, sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication suivante. ENRYLAZE est indiqué dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë et du lymphome lymphoblastique chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 1 mois et plus) ayant développé une hypersensibilité à (ou une inactivation silencieuse de) l'asparaginase issue d'E. coli, suite à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché européenne le 15 septembre 2023.

Il y a quelques éléments de contexte à ajouter. Ce développement intervient dans un contexte de tensions d'approvisionnement de la spécialité référencées en France de la spécialité ERWINASE, qui est la L-asparaginase issue de la bactérie Erwinia, conduisant l'ANSM à la mise en place d'un contingentement avec une distribution nominative de ce produit.

ENRYLAZE, qui est la crisantaspase recombinante, est une L-asparaginase recombinante issue de la souche bactérienne Erwinia, comme ERWINASE, sauf que c'est un processus de fabrication avec une bactérie recombinante. ENRYLAZE possède la même séquence d'acides aminés qu'ERWINASE. Il s'agit d'une spécialité qui a été évaluée par la commission de la transparence en 2015, qui lui a donné un SMR important et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique en cas d'hypersensibilité à asparaginase native ou pégylée, dérivée de E. coli.

Pour rappel, la CT avait déjà évalué un dossier semblable en 2019, celui de SPECTRILA, qui était aussi une asparaginase recombinante, l'asparaginase native de KIDROLASE. La CT avait rendu un SMR important et une ASMR de niveau V par rapport à la l'asparaginase native.

Pour cette inscription, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau V par rapport à ERWINASE, ou son nouveau nom commercialisé, le CRISANTASPASE PORTON BIOPHARMA.

Le laboratoire ne revendique pas d'ISP dans cette demande.

Cette demande d'inscription repose essentiellement sur les résultats d'une étude de confirmation de dose et de pharmacocinétique non comparative évaluant l'efficacité selon des critères de pharmacodynamique et la tolérance d'ERWINASE selon différentes modalités d'administration (intramusculaire et intraveineuse) et à différentes posologies. C'est donc une étude multicohorte chez 228 patients âgés entre 1 an et 25 ans atteints de LAL ou de lymphome lymphoblastique avec une hypersensibilité à l'asparaginase issue d'E. coli.

Les résultats de cette étude et la place dans la stratégie thérapeutique vous seront largement présentés par notre expert clinicien, le Professeur Étienne Lengliné. Avant de lui donner la parole, nous avons une contribution d'association de patients, Ensemble leucémie lymphome espoir.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Qui présente la contribution ?

Mme BARKA, membre de la CT.- C'est moi. C'est la contribution de l'associe ELLyE, Ensemble leucémie lymphomes espoir, que l'on connaît déjà, une association agréée au niveau national, qui recense 1 300 adhérents.

En ce qui concerne le fardeau de la maladie, ils indiquent que le lymphome lymphoblastique est un cancer rare, agressif, avec une évolution rapide. Les patients sont à la fois des enfants, de jeunes adultes et des adultes. La survie à 5 ans est de 54 %, avec une chute à 13 % pour les patients de plus de 80 ans.

Le traitement utilisé pour ce lymphome est, en première ligne, une association d'un protocole de chimiothérapie et d'asparaginase. L'asparaginase est un élément important pour contenir et limiter le développement du lymphome. Il est utilisé depuis quelques années. Cependant, une allergie est souvent déclenchée contre la bactérie hôte de l'asparaginase.

Ils citent une étude, l'étude Vrooman réalisée de 2000 à 2002 qui a montré que sur 215 patients, 21 % déclarent une allergie à E. coli dans les 5 premières semaines du traitement. Parmi ces 21 %, un tiers a également déclaré une allergie à une deuxième bactérie (Erwinia), dont l'asparaginase dérivée est commercialisée également depuis plusieurs années.

Ils citent également comme traitement la radiothérapie et la greffe de cellules, qui peuvent être également proposées.

Concernant le médicament érythraïne, ils indiquent que tout patient ayant fait une allergie ou ne réagissant pas à l'asparaginase fabriquée à partir d'E. coli ou d'Erwinia devrait pouvoir avoir un substitut. Toutefois, ils ajoutent que l'asparaginase dérivée d'Erwinia étant déjà commercialisée depuis plusieurs années, il serait préférable de donner l'ENRYLAZE aux patients ne supportant pas Erwinia utilisé en deuxième intention.

En conclusion, ils indiquent qu'il est important d'avoir une alternative à ces deux bactéries pour permettre de maintenir les traitements à une prise en charge optimale des patients.

Je vous remercie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Fatiha. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Je vais essayer d'être synthétique. J'ai envoyé un rapport assez tard. Je ne reviens pas sur la maladie. En effet, les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des pathologies très hétérogènes qui peuvent être liées à la transformation cancéreuse des précurseurs des lymphocytes B.

Ce sont les LAL B qui sont essentiellement des maladies de l'enfant, avec globalement des enfants entre 1 et 10 ans, qui sont des maladies qui généralement, chez l'enfant, sont assez

sensibles à la chimiothérapie quand ce sont les groupes oncogéniques les plus incidents, et les leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée T qui peuvent se présenter soit sous une forme leucémique avec un envahissement de la moelle, soit un envahissement plutôt du médiastin et des ganglions, et c'est ce que l'on appelle les lymphomes lymphoblastiques, qui sont quasiment toujours des lymphomes lymphoblastiques de la lignée T. Maintenant, selon l'OMS, c'est la même maladie que les LAL de la lignée T, donc on ne fait plus de différence entre LAL et lymphome lymphoblastique. C'est une différence complètement nosologique, liée à l'envahissement de la moelle.

Ce sont des maladies rares qui peuvent aussi toucher l'adulte. Ce ne sont pas exactement les mêmes formes génétiques chez l'adulte. Là, nous évaluons une asparaginase. Les effets anti-leucémiques des asparaginases sont connus depuis quasiment la fin des années 1960. Depuis, la plupart des protocoles de chimiothérapie ont ajouté dans les schémas de traitement par polychimiothérapie de l'asparaginase. C'est considéré aujourd'hui comme un médicament essentiel du traitement des LAL de l'enfance, et plus récemment, depuis la fin des années 1990 et le début des années 2000, de l'adulte. Ce sont certes de vieilles études, mais de façon systématique, l'adjonction d'asparaginase a montré qu'il y avait un bénéfice en taux de rémission complète, en PFS, en survie globale. C'est un médicament considéré comme absolument essentiel.

D'ailleurs, quand on est obligé de l'interrompre ou qu'il y a une immunisation — c'est-à-dire quand il n'y a plus d'efficacité du produit —, les résultats cliniques sont moins bons.

C'est une enzyme protéique avec assez peu de modifications post-traductionnelles, parce que je m'étais demandé aussi s'il était possible de changer de mécanisme de fabrication et si c'était exactement le même produit. A priori, oui. C'est une protéine qui jusqu'à récemment était extraite d'une bactérie avec un procédé de fabrication d'extraction de la bactérie qui, semble-t-il, est assez compliqué et surtout qui conduit à ce qu'il y ait fréquemment des difficultés. Ils sont obligés de le faire lot par lot, de ce que j'ai compris.

Il y a globalement deux sortes de produits qui sont possibles. Il y a une asparaginase qui était extraite d'E. coli, qui jusqu'à il n'y a pas très longtemps était une asparaginase native, donc extraite de la bactérie, et nous avons vu en commission de la transparence il n'y a pas longtemps, il y a quelques années, la forme recombinante de cette asparaginase d'E. coli. C'est l'asparaginase qui est utilisée globalement dans tous les protocoles de traitement des leucémies lymphoblastiques de l'adulte et de l'enfant en première ligne, avec une forme qui peut être utilisée qui est une forme pégylée de cette asparaginase, ce qui permet d'avoir une activité asparaginase plus prolongée.

Le problème qui est rencontré fréquemment, c'est qu'il y a un certain nombre de patients qui, du fait de la nature protéique du médicament, peuvent développer des réactions allergiques associées quasiment systématiquement à une inactivation du médicament. Il y a des anticorps contre le médicament. Cela peut se détecter facilement, puisqu'on est capable de mesurer dans le sérum l'activité asparaginase. On sait donc si le produit est actif biologiquement. Les gens qui font une allergie ont quasiment toujours une inactivation. C'est assez fréquent. C'est jusqu'à un tiers des malades.

Il y a d'autres patients qui développent une inactivation du médicament liée aussi à des anticorps, mais qui ne parlent pas cliniquement, donc sans avoir d'allergie. C'est pour cela qu'il est préconisé, dans toutes les guidelines, de mesurer fréquemment la mesure de l'activité asparaginase quand on traite les patients avec l'asparaginase, parce qu'on peut éventuellement détecter qu'il y a des inactivations dites silencieuses, et donc une perte d'efficacité du médicament.

Ce qui était préconisé en cas de survenue d'une allergie ou d'une inactivation silencieuse, c'était de changer d'asparaginase, d'utiliser une autre protéine qui a les mêmes propriétés enzymatiques, mais contre laquelle on suspecte que les patients ne se sont pas immunisés, puisqu'ils ne l'ont pas reçue antérieurement, et qui est extraite d'une autre bactérie, qui est *Erwinia*. C'est pour cette situation qu'on avait ERWINASE. C'est de la forme native du médicament que nous évaluons aujourd'hui. C'est une molécule qui avait obtenu une AMM dans les années 1980 au Royaume-Uni, et en France en 2015 par une procédure de reconnaissance mutuelle. Elle était disponible en ATU depuis 1996 en France, et elle a finalement été évaluée par la CT après l'AMM française en 2015, chez des patients qui sont immunisés contre l'asparaginase d'*E. coli*, avec la possibilité de retrouver des activités asparaginases, alors qu'on sait que chez ces patients, on n'avait pas vraiment d'alternative pour leur permettre d'avoir à nouveau de l'asparaginase.

Aujourd'hui, nous évaluons la forme recombinante d'ERWINASE. La demande s'appuie sur des données cliniques relativement faibles, avec une étude présentée comme une phase 2-3, mais qui en réalité est plutôt une phase 1-2, avec trois cohortes, des patients qui ont reçu le produit par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. Le critère de jugement était un critère de jugement basé sur l'activité asparaginase, ce qui est plutôt mieux que ce que l'on a vu pour SPECTRILA, où c'était de la déplétion en asparagine, qui est quelque chose qui a été abandonné depuis longtemps. On n'a pas de comparaison à la forme native.

Après, ce sont deux protéines qui sont exactement les mêmes, avec simplement le procédé de fabrication qui diffère. Je ne sais pas s'il était forcément logique de randomiser la forme native contre la forme recombinante. Il était possible de le faire, mais à mon avis, cela aurait été assez difficile puisque cela aurait été une étude de non-infériorité dans une population spécialement rare, puisque ce sont uniquement les patients immunisés, donc un tiers des patients qui ont des LAL traitées par asparaginase. Nous n'avons pas de données comparatives et il n'aurait pas été logique de le comparer versus la poursuite d'une asparaginase d'*E. coli*, bien sûr. On ne s'attend pas à ce qu'il y ait une activité asparaginase en poursuivant une asparaginase d'*E. coli*.

Ils ont fait une hypothèse statistique qui était que la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la proportion de patients qui avaient une activité asparaginase dans les bornes d'efficacité habituelles soit supérieure à 90 %. C'est une hypothèse qui était quand même assez optimiste, selon moi, surtout qu'elle n'est pas très bien expliquée dans le protocole.

D'ailleurs, cela n'a pas marché, puisque sur les 49 patients qui sont évaluable, c'est-à-dire qui ont reçu la dose de l'AMM, il y en a 44 qui avaient une activité asparaginase mesurable, ce qui est assez satisfaisant, puisqu'en l'absence d'asparaginase d'*Erwinia*, il n'y aurait pas eu d'alternative, mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance était à 81 %.

Vous avez compris que l'inactivation de l'activité asparaginase d'E. coli est un problème assez fréquent en clinique et probablement assez péjoratif sur le pronostic des malades. Nous avons un produit qui couvrait ce besoin, mais avec d'énormes difficultés d'approvisionnement, voire des pénuries depuis déjà de nombreuses années. Il était quasiment impossible d'en avoir à certains moments, à tel point que l'ANSM et l'INCa ont dû ordonner une priorisation des traitements. C'était d'abord ceux qui en recevaient pour la continuité de traitement, puis les enfants, puis les adultes. C'était très compliqué d'avoir accès à de l'ERWINASE native, et ce partout dans le monde. Ce n'était pas un problème français.

Là, nous avons l'évaluation de cette forme recombinante, qui est exactement la même protéine, le même médicament, avec des données cliniques. Je m'étais posé la question de savoir si cela ne pouvait pas avoir un statut de biosimilaire, puisque c'est la même molécule. Selon le laboratoire, cela n'a pas de statut de biosimilaire parce que cela n'a pas le même procédé de fabrication. Bon. Je ne sais pas si quelqu'un de l'ANSM souhaite réagir sur ce point.

Sur la valorisation, je pense qu'il faut faire comme si c'était un biosimilaire. Je ferais un SMR important et une ASMR V versus la forme native, puisque c'est la même chose.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était très clair, en tout cas. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Éventuelle, est-ce que l'ANSM veut apporter une réponse à Étienne, si réponse il y a ?

Mme HADDAD, pour l'ANSM.- Je n'ai pas de réponse. La seule chose, c'est que le dossier a été déposé au sein de l'EMA comme dossier complet. Après, sur le statut des biosimilaires, je peux éventuellement demander, mais je n'ai pas de réponse aujourd'hui.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Je m'étais posé la même question quand nous avons vu SPECTRILA, qui pour le coup avait une toute petite différence en termes de séquence d'acides aminés. C'est vrai que compte tenu du fait que c'est une protéine pour laquelle il n'y a pas de modification post-traductionnelle, le produit fini est le même. D'ailleurs, il a été reconnu par l'EMA comme le même médicament. Je ne sais pas si cela fait une différence réglementaire. Peu importe.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Il n'y a pas de question ni de commentaire ? Dans la salle, y a-t-il des questions ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Puis-je faire un commentaire, Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien sûr.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- En fait, Étienne, tu nous demandes de voter un SMR important surtout parce qu'il y a une difficulté d'approvisionnement pour le comparateur, parce qu'en termes de qualité de démonstration, c'est quand même assez faible. Normalement, cela n'aurait pas mérité un SMR important, mais si on craint que si on lui met un SMR par exemple modéré, alors le laboratoire ne demandera pas le remboursement, cela va vous mettre en difficulté. Rationnellement, il est difficile de mettre un SMR important avec les données qui nous sont présentées aujourd'hui.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Là, le niveau de données était le même que celui qu'on avait pour l'ERWINASE. L'ASMR, je la donnerais versus la forme native. En gros, c'est le même médicament. Après, c'est un médicament qui est majeur dans la prise en charge des LAL. En effet, pour moi, c'est la même chose que l'autre, que la forme native.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comment pénalises-tu le fait qu'ils n'ont pas atteint leur démonstration ? Ce n'est pas nous qui avons choisi le critère.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- De mon point de vue, cela aurait suffi de montrer que c'était le même produit. Je ne sais pas pourquoi ils ont voulu faire un développement clinique. Après, on voit qu'il y a 90 % des patients qui ont une activité asparaginase. On s'attendrait à ce que ce soit 0 % en l'absence d'une asparaginase d'Erwinia.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je suis de l'avis d'Étienne. C'est presque un biosimilaire, donc c'est comme l'autre. C'est un médicament qui agit pareil. Cela ne me dérangerait pas de mettre un SMR important et une ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Catherine. Écoutez, nous allons voter sur l'ISP, le SMR et l'ASMR. Au Bureau, en tout cas, nous avons l'intention de suivre l'avis d'Étienne.

Mme MASIA, pour la HAS.- Nous vous proposons de passer au vote.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Quid de l'ISP, Étienne ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il n'y avait pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Mme MASIA, pour la HAS.- Vous êtes 19 votants. À l'unanimité, vous avez voté pour une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR V.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci.

Nous revenons un peu de temps auparavant pour savoir si quelqu'un s'oppose à l'adoption sur table de RYEQ. Personne ? Nous l'adoptons sur table. C'est fait.

Mme MASIA, pour la HAS.- Merci. Pouvons-nous aussi proposer l'adoption sur table de celui-ci, Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien sûr.

Mme MASIA, pour la HAS.- Il n'y a pas d'opposition pour adopter ENRYLAZE ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Non.

Mme MASIA, pour la HAS.- Merci.