



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 mai 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. POTELIGEO – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet est [REDACTED]. L'expert externe est présent au téléphone.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais l'appeler.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Aucun membre ne sort de la Commission.

Concernant M. Serge Boulinguez, malgré des liens identifiés avec des laboratoires des comparateurs, nous avons décidé de l'auditionner dans le cadre de l'exception prévue par la charte de l'expertise sanitaire.

(L'expert, M. Serge Boulinguez, est joint au téléphone.)

M. le D^r BOURLINGUEZ.- Bonjour à tous.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci d'être présent au téléphone. Nous allons parler de POTELIGEO. Merci d'être expert. Comme d'habitude, le chef de produit présente le projet, et nous vous cédon la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- La Commission examine POTELIGEO dans le cadre d'une demande d'inscription aux collectivités, un médicament en solution dilué pour perfusion à base de mogamulizumab, un anticorps monoclonal indiqué dans des lymphomes T cutanés, à savoir le traitement des adultes qui présentent un mycosis fongoïde ou un syndrome de Sézary ayant reçu au moins un traitement systémique antérieur.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important chez les patients atteints de mycosis fongoïde de stade IB à IV, y compris le syndrome de Sézary, après échec aux traitements immunomodulateurs.

Pour l'ASMR, il sollicite une ASMR de niveau IV, pour les patients atteints de mycosis fongoïde de stades IB/II (non érythrodermique et sans envahissement sanguin) après échec de tous les traitements immunomodulateurs antérieurs et une ASMR de niveau III chez les patients atteints de mycosis fongoïde de stades III/IV, y compris le syndrome de Sézary, après échec d'au moins un traitement immunomodulateur. Cette ASMR s'applique également aux rares patients IB/II qui présenteraient un envahissement sanguin.

En termes d'ISP, le laboratoire revendique un impact sur la santé publique de POTELIGEO.

Dans le dossier, il y a une étude de phase III, l'étude MAVORIC, qui est une étude contrôlée, randomisée ouverte, évaluant POTELIGEO versus le vorinostat qui a l'AMM aux États-Unis, au Canada, en Australie et au Japon. En France, il n'a pas d'AMM. Il est disponible sous ATU nominative.

Dans le dossier, il n'y a pas de données de suivi des ATU de cohortes débutées en mars 2019, sachant qu'antérieurement, il y avait des ATU nominatives.

Pour ce dossier, vous avez reçu une contribution d'une association de patients, France Lymphome Espoir.

J'ai fait appel au Professeur Serge Boulinguez et également à Bernard Guillot, membre de la Commission. Je propose de laisser la parole à M. Boulinguez pour présenter son rapport.

M. le D^r BOURLINGUEZ.- Déjà, je ne suis pas professeur, je suis docteur.

Je lis tout ou je résume les points importants ?

M. LE PRÉSIDENT.- Vous résumez les points importants.

M. le D^r BOURLINGUEZ.- Je reviens sur la maladie elle-même ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, vous pouvez dire un mot.

M. le D^r BOURLINGUEZ.- Sur ces lymphomes T cutanés, il faut savoir que nous n'avons aucun traitement curatif. C'est le premier point. Le seul traitement qui pourrait être curatif, c'est l'allogreffe de cellules souches, mais qui est en cours d'évaluation et qui assez rarement proposable aux patients.

Tous les médicaments utilisés, globalement, c'est 30 % de réponse et quatre à six mois de réponse. C'est avec cela que nous travaillons. Dans l'indication de Mavoric, il n'y a pas les lymphomes T transformés. La transformation, c'est quelque chose d'important. Cela rend le diagnostic bien plus mauvais. Les survies sont de l'ordre de quatre à cinq ans. Tant qu'ils ne sont pas transformés, on peut imaginer une maladie qui peut durer plusieurs années. C'est la particularité : nous nous battons avec une maladie qui démange beaucoup, donne des squames, gâche la qualité de vie des patients pendant des années avec des traitements qui se retrouvent régulièrement en échappement.

Nous faisons deux, trois, quatre, cinq, six lignes. Je suis allé jusqu'à 17 lignes avec un patient jusqu'à ce qu'il décède, en faisant les fonds de tiroir. C'est la difficulté : nous tentons des choses, cela ne marche pas beaucoup, et quand cela marche, cela ne dure pas très longtemps. C'est aussi difficile à vivre pour les patients qui vont d'échappement en échappement, d'espoir en énième. Le suivi est compliqué.

Pour le mogamulizumab, je n'avais pas le texte d'AMM. On me l'a envoyé après pour les indications. Comme vous l'avez redit en introduction, il y a quelque chose qui me dérange : de temps en temps, on parle de traitement systémique, et de temps en temps, de traitement immunomodulateur, et la définition des traitements immunomodulateurs n'est pas bien claire. Je pense qu'il vaut mieux parler de « traitement systémique antérieur ».

La posologie étudiée correspond à celle de la demande.

Sur la durée du traitement, dans l'étude, ils proposaient jusqu'à échappement ou toxicité inacceptable ou 12 mois après une réponse globale complète. Cela voulait dire que l'on arrêtrait. Dans le dossier, on propose jusqu'à échappement ou toxicité inacceptable. Il y a une petite différence. Dans l'étude, on arrêtrait, et là, on n'arrêterait pas. Ce serait intéressant d'avoir la suite des patients dans l'étude, parce que si on reprend, il y a un petit papier de Martin Bagot qui a montré que deux patients avaient fait une réponse auto-immune/maladie auto-immune mais que la molécule avait permis d'obtenir une réponse qui avait été durable à l'arrêt. J'ai un patient que j'avais envoyé à Bordeaux dans l'étude qui est resté sans traitement pendant deux ans avec une réponse pendant deux ans.

C'est un point d'interrogation : faut-il le maintenir jusqu'à rechute ou intolérance ou pourrions-nous l'arrêter ? C'est un point d'interrogation.

Concernant le critère de jugement principal, c'était la survie sans progression. Elle est de 7,7 mois avec le mogamulizumab versus 3,6 mois pour le vorinostat.

En soi, sur une maladie chronique, une survie sans progression de sept mois, cela ne paraît pas extraordinaire (un gain de quatre mois sur une maladie qui évolue des années). Mais je voulais rappeler qu'une médiane de survie sans progression de sept mois, c'est ce que nous avions avec les immunothérapies dans le mélanome en monothérapie et des thérapies ciblées en monothérapie. C'était une véritable révolution. Donc une médiane de 7,7 mois, c'est en soi intéressant. Dans le contexte de la maladie, il est vrai que cela l'est peut-être un peu moins.

J'ai insisté sur les critères secondaires, notamment la durée de réponse. Vraiment 14 mois avec le mogamulizumab, c'est inhabituel pour nous. Le seul médicament qui semble faire à peu près la même chose, c'est le brentuximab, un anti-CD30 couplé à une molécule cytotoxique, finalement une chimiothérapie ciblée. Vraiment, la durée médiane de 14 mois est un élément essentiel pour le suivi des patients.

Puis il y a un sous-groupe qui a été stratifié. C'est important. Les populations sont comparables. C'est le sous-groupe des maladies de Sézary. Jusqu'à présent, sur le Sézary, nous n'avions rien du tout. C'est une maladie très grave avec des décès dans les trois à quatre ans. C'est une maladie très invalidante. Les patients sont rouges de la tête aux pieds et se grattent. Jusqu'à présent, la chose que nous avions était la photophérèse extracorporelle pour laquelle il n'y a pas d'étude randomisée. Il n'y a que des rapports de série d'études de plus en plus grandes. On le connaît depuis 30 ans. On évolue 60 % de réponses et des réponses qui peuvent durer. Ce sont des études de série. À part cela, nous n'avons rien dans le syndrome de Sézary qui fonctionne. Là, quand nous regardons les réponses dans le syndrome de Sézary, c'est assez remarquable. Elles sont élevées. C'est le point important : dans le syndrome de Sézary, nous avons des réponses de l'ordre de 50 %. Nous n'avons jamais obtenu cela. Et la durée !

Une petite remarque sur le comparateur. C'est le vorinostat. Dans le dossier, ils ont un argumentaire qui se tient. Le seul problème, c'est que cela ne correspond pas à notre quotidien dans la mesure où le vorinostat n'est pas disponible et que nous l'utilisons très peu. Nous avons

la romidepsine, qui est un équivalent, que nous utilisons en ATU nominative puis de cohorte récemment.

Finalement, il n'y a pas de comparateur évident. C'est une molécule qui se place un peu au-delà des traitements systémiques et qui n'est pas dans le même positionnement que la chimiothérapie qu'on réserve habituellement aux maladies transformées. Il est vrai qu'il n'y a pas vraiment de comparateur vraiment évident.

Concernant le critère de jugement, ils ont utilisé la survie sans progression. En pratique, ce n'était pas forcément celui qui m'intéressait, mais c'est celui qui a été recommandé par toutes les sociétés savantes qui travaillent dans le lymphome cutané. Ils avaient fait un article en 2011 en disant : voilà ce qui est l'important dans un essai. Ils avaient mis le critère de survie sans progression. Il me paraît difficile de leur reprocher d'avoir utilisé ce critère de jugement, puisque c'est ce qui est recommandé.

Que dire d'autre d'important ? Ce qui est important par rapport à une autre molécule qui a une durée de réponse de 14 mois, le brentuximab, c'est la tolérance qui semble meilleure, mais cela reste une étude de phase III. Il n'y a pas beaucoup de patients pour l'instant. Le problème avec le brentuximab, avec qui on pourrait le mieux comparer, c'est que nous avons des neuropathies qui, très fréquemment, nous obligent à interrompre le traitement avant.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M. le D^r BOURLINGUEZ.- J'insiste une dernière fois : dans le texte, il faudra bien définir « traitement systémique » ou « traitement immunomodulateur ». Je pense que « systémique », c'est mieux. Et savoir lesquels. Est-ce que l'électrothérapie totale cela compte ? Est-ce que la photophérèse extracorporelle, ça compte ? Est-ce que la photothérapie, ça compte ? Ce sera important. Sinon, cela porte à confusion pour nous.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci beaucoup. Si vous voulez bien, restez en ligne. Je cède la parole à Bernard Guillot, notre expert interne. Puis, nous aurons une discussion avec vous et Bernard au sein de la Commission.

M. Le P^r GUILLOT.- Merci, Serge, pour ton analyse. Je ne vais pas reprendre ce que tu as dit. Nous sommes globalement relativement d'accord.

J'insiste sur des points. Le mycosis fongoïde : nous en avons déjà parlé à l'occasion du brentuximab. Je ne reviens pas sur la stratégie. Tu l'as dit : maladie longue, beaucoup de traitements mais pas beaucoup de traitements efficaces à long terme.

Le syndrome de Sézary, nous en avons un peu moins parlé. C'est une maladie assez catastrophique. C'est en général des érythrodermies avec une qualité de vie complètement dégradée, une très grosse sensibilité aux infections de par l'immunodépression liée à l'expansion considérable des lymphocytes CD4 dans le sang circulant dans la peau, une peau extrêmement fragile. Les gens meurent très facilement de septicémie.

Nous sommes assez ennuyés dans les choix thérapeutiques. À une période, certaines équipes étaient très réticentes à faire des chimiothérapies, parce que nous obtenions de petites rémissions, mais nous augmentions beaucoup le risque d'infections sévères.

C'est une maladie particulièrement grave. Le décès, c'est en quatre ou cinq ans, quelquefois moins. Le traitement le plus conventionnel, c'est la photochimiothérapie extracorporelle. Mais nous n'avons pas d'étude contrôlée. Nous le faisons par habitude et parce que les patients tirent un bénéfice plutôt court terme.

Le traitement que nous avons là, une immunoglobuline dirigée contre les récepteurs de chimiokines, le mogamulizumab, est un produit original dans son mode d'action. Il a fait une étude de phase III, une seule, mais une étude de phase III qui montre des résultats relativement intéressants en termes de taux de réponse et de durée de réponse. La survie sans progression, critère principal de jugement, est très différente de celle du vorinostat, choisi comme comparateur. Néanmoins, ce ne sont pas des chiffres considérables. Nous n'avons pas, comme d'habitude, de données en survie globale alors que ce sont des patients déjà en stade évolué, donc avec des survies attendues de deux à trois ans, au maximum. Nous aurions pu avoir une survie globale dans le sous-groupe de syndrome de Sézary.

J'ai commencé mon évaluation à la lecture de l'article du *Lancet Oncology*. Dans l'article, il n'y a pas d'analyse en sous-groupe prédéfinie sur Sézary et mycosis fongoïde. Cela veut dire que dans l'article, nous ne pouvons pas trop en tirer d'information sur une réponse meilleure dans une pathologie que dans une autre alors que, curieusement, dans le dossier remis de la Commission, cette analyse en sous-groupe est préspecifiée. Dans leurs analyses, je n'ai pas senti qu'ils avaient pris en compte l'inflation du risque alpha. C'est à mon avis très difficile d'interpréter un différentiel d'activité entre les deux pathologies et entre les deux groupes préspecifiés dans le dossier remis à la Commission de la Transparence. C'est une première critique.

Deuxième critique : le vorinostat est un produit qui certes a l'AMM aux États-Unis, mais qui n'a qu'une ATU en France. Il est donc très peu utilisé. Dans l'étude MAVORIC, ils ont des taux de réponse avec leur comparateur extrêmement bas, de l'ordre de 3 à 4 % alors que dans les études pivot de vorinostat, les taux de réponse sont de l'ordre de 20 à 22 %, donc finalement, moins bons que le POTELIGEO mais nettement supérieurs à ce que nous trouvons là.

Où est l'explication ? Je ne l'ai pas. Pas spécialement dans la présélection des patients. Quand on regarde les deux études, ils sont à peu près de même gravité. Je n'ai pas d'explication.

Au total, pour moi, c'est un produit dont nous avons besoin pour traiter aussi bien les syndromes de Sézary que les mycosis, sans doute plus les syndromes de Sézary que les mycosis, mais il n'y a pas d'argument pour dire qu'il faut privilégier cette indication ou mieux noter cette indication. Nous ne pouvons pas voter en sous-groupe. Nous n'avons pas de données en survie globale, donc il sera compliqué de le valoriser à une hauteur importante. Je pense que c'est un produit à retenir.

Sur le plan de la toxicité, cela a été dit. Elle est gérable. Nous avons des risques d'infection, notamment par le biais de risque de cytopénies, assez habituels avec les traitements chez les autres patients. Je n'ai pas noté de drame infectieux chez les Sézary traités par cette molécule. Je pense que c'est un SMR important, parce que nous avons des résultats significatifs sur le plan de la survie sans progression. En absence de survie globale, nous ne pourrions pas les valoriser à III. C'est évident.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Il y a une contribution d'association de patients. Je te laisse la parole.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une contribution de France Lymphome Espoir. Je me permets de dire que c'est une bonne contribution parce qu'elle est très complète. Elle est basée sur le recueil de l'expérience patients. Ils ont adapté le questionnaire de la HAS et ont eu des réponses de six patients appartenant tous au sous-groupe du syndrome de Sézary et qui ont tous été traités préalablement avec une efficacité et un échappement assez fort. Le fardeau de la maladie a été présenté. Il est rappelé dans la contribution.

Pour ceux qui sont sous la nouvelle molécule, il est rapporté une efficacité qui a l'air importante notamment sur la baisse des démangeaisons, la baisse des lésions cutanées. Ils sont positifs mais assez prudents parce qu'ils ont tous vécu des échappements sur des traitements préalables.

Pour synthétiser, beaucoup d'espoir dans le premier traitement qui a l'air de fonctionner dans le Sézary et pas de rapport dans l'autre indication... Pas de rapport d'expérience patients dans l'autre indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup Jean-Pierre.

Y a-t-il des questions ou remarques ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Je profite du rapport de Bernard pour souligner la problématique des définitions a priori des sous-groupes, dans la mesure où c'est une indication très modeste en termes de niveau de preuve spécifique. Certes, c'est mieux de définir avant que nous allons faire des analyses en sous-groupe, mais cela ne leur donne pas un statut extraordinairement fort. Ce qui leur donnerait un véritable statut en termes de possibilité de conclure, c'est le fait d'avoir, comme le soulignait Bernard, prévu une répartition du risque alpha sur les différentes analyses. Là, cela donne effectivement un niveau de preuve attendu. Ensuite, le fait d'avoir défini l'analyse en sous-groupe a priori, mais sans avoir pris en compte la multiplicité des analyses n'apporte pas grand-chose pour pouvoir conclure.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ?

En fait, tu dis qu'il est difficile de scinder les deux. Tu le regrettes un peu compte tenu de la sévérité du syndrome de Sézary et du véritable manque de traitement dans le syndrome de Sézary qui est encore plus marqué que pour la forme classique.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est franchement dommage. Ce sont des règles méthodologiques classiques et simples. Nous n'allons pas chercher des choses compliquées. Nous sommes plus démunis dans le Sézary. Nous avons l'impression, par les gens qui ont manipulé la molécule et par ce qu'on voit globalement, que nous tenons a priori une bonne molécule pour le Sézary. Mais c'est du feeling, ce n'est pas de la démonstration. Dans ces conditions, il est difficile de valoriser, sauf à déroger à nos règles, ce qui n'est pas habituel dans la maison. Nous n'avons pas d'argument pour valoriser dans le syndrome de Sézary aujourd'hui.

M. LE PRÉSIDENT.- Le deuxième problème que se pose, c'est le fait que pour une maladie grave, il est dommage de ne pas avoir de survie globale. On a une survie sans progression de trois ou quatre mois. Nous n'avons pas de survie globale.

Ensuite, malgré l'intérêt que présente de la molécule, intérêt que tu soulignes, au plan méthodologique, c'est une étude de phase III randomisée mais en ouvert et évalué par l'investigateur.

M. le D^r BOURLINGUEZ.- Il me semble qu'il y a une double évaluation.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un critère secondaire. Sur le critère de jugement principal, on est bien sur une étude en ouvert et une évaluation par l'investigateur la PFS. On a en critère de jugement secondaire l'évaluation par un comité indépendant.

M. Le P^r GUILLOT.- Là aussi, c'est assez choquant. Nous sommes en ouvert. Nous sommes sur une maladie de peau. C'est très compliqué d'être à la fois l'investigateur et l'évaluateur parce que les choses se voient. Par définition, dans une étude en ouvert, c'est un comité indépendant qui évalue. Nous sommes très surpris sur la méthodologie que le critère de jugement principal soit l'investigateur. En plus, les résultats ne sont pas identiques. Il y a une surévaluation de l'effet du POTELIGEO par les investigateurs et plutôt une sous-évaluation de vorinostat. Inversement, quand on prend le comité indépendant, on baisse les deux. Ce sont des erreurs méthodologiques incompréhensibles sur de tels produits.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons en discuter entre nous. Avez-vous des questions à poser à l'expert externe avant de clore la discussion ?

(Réponse négative)

Merci beaucoup d'avoir participé à cette analyse.

M. le D^r BOURLINGUEZ.- Avec plaisir. Bonne journée.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci et au revoir.

M. le D^r BOURLINGUEZ.- Au revoir.

(L'expert raccroche.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons continuer la discussion entre nous.

M. le D^r BLONDON.- Pour mon information, est-il aisé d'évaluer la réponse sur une maladie cutanée diffuse ou est-ce qu'il y a une part de subjectivité ? Y a-t-il des échelles ? Comment est-ce fait en pratique ?

M. Le P^r GUILLOT.- Il y a des scores. Ils ont utilisé mSWAT, une échelle que nous avons déjà vue avec brentuximab. C'est un peu comme le PASI. Cela fonctionne bien.

Pour le Sézary, nous avons un autre critère beaucoup plus simple : le taux de cellules de Sézary circulant dans le sang. C'est un chiffre. On sait si cela baisse ou pas. Cela ne pose pas vraiment de difficulté. Toutes ces maladies de peau sont évaluées avec des scores en général validés dans la plupart des maladies que nous avons vues sauf dans quelques-unes où cela pose problème.

M. LE PRÉSIDENT.- Le problème, malgré les critères que tu définis bien, c'est l'évaluation en ouvert par l'investigateur. C'est très gênant.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'avais une question sur les effets secondaires. Je vois qu'il y a 23 % d'éruptions cutanées rapportées liées au traitement. Peux-tu commenter ? Est-ce que cela modifie la façon d'évaluer la réponse au traitement ? Savons-nous à quoi elles sont dues ? Est-ce des réactions au point d'injection ?

M. Le P^r GUILLOT.- Dans ces maladies, en particulier dans le syndrome de Sézary, au cours de l'évolution de la maladie, il y a très souvent des poussées érythémateuses d'interprétation un peu difficile. Cela peut être des libérations cytokiniques. Nous avons l'impression que ce sont des aggravations alors que ce sont des réponses au traitement. Pour le malade, ce n'est pas confortable. Il faut prendre un peu de recul et interpréter secondairement.

Globalement, nous arrivons à faire la part des choses quand nous avons l'habitude, mais parfois, cela fait arrêter les traitements un peu tôt alors qu'ils marchent. C'est gênant.

Pour les mycosis fongicoïdes, les malades ont des poussées inflammatoires de leurs lésions ou des poussées non spécifiques. Si nous biopsions, il n'y a pas du tout d'infiltrat lymphomateux. Nous voyons cela avec tout traitement, sans que ce soit spécifique à celui-ci.

M. LE PRÉSIDENT.- Il semble que nous avons un traitement intéressant qu'il faut garder. Les critiques méthodologiques sont sévères. III, cela paraît exclu ; IV, généreux. Nous allons passer au vote.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour défendre un peu, les limites méthodologiques, je les ai soulignées. C'est important de le faire. Après, nous avons quand même clairement une réponse qui est meilleure que ce qui existait avec des durées de réponse intéressantes. Le produit apporte quelque chose. Dire qu'il est au même plan que les autres traitements actuellement existants, cela me paraît bizarre. Pour le dossier brentuximab qu'on a vu il y a un mois ou un mois et demi, nous avons des données à peu près du même ordre. Nous avons mis un IV. Ils ne pouvaient pas se

comparer face à face. C'est du développement concomitant. V, dire que cela fait la même chose que ce qu'il y avait avant, c'est un peu dur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons bien mis une ASMR IV à ADCETRIS qui avait l'indication dans le MF. Mais nous avons une étude comparative versus un comparateur cliniquement pertinent. Là, nous avons une étude versus un médicament moins ou peu utilisé.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est une étude américaine. Ils ont pris un comparateur américain.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis un peu gêné même par un SMR important. La différence de survie sans progression, qui n'est pas un très bon critère de jugement dans une maladie grave, lorsqu'elle est évaluée par un comité indépendant, c'est deux mois et 27 jours. Je ne suis pas sûr que ce soit important d'avoir une différence de deux mois et 27 jours.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est plus que deux mois. C'est quatre mois ?

M. le D^r ROSENHEIM.- Évalué par un comité indépendant, c'est de 187 mois de différence, soit deux mois et 27 jours...

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu as utilisé le terme « au feeling ». C'est difficile de valoriser quelque chose au feeling.

M. Le P^r GUILLOT.- Non, le feeling, je l'ai utilisé pour apporter une différence d'évaluation entre Sézary et mycosis fongoïde. Sur l'étude en elle-même, il y a un comparateur, qui est discutable, car le comparateur est « américain ». Cela fait mieux que ce comparateur qui est pertinent. Dans l'arsenal thérapeutique, c'est un comparateur pertinent. Il est sûr que si l'étude avait été faite en France, nous n'aurions pas pris ce produit. Nous aurions pris une chimiothérapie ou comme brentuximab, le méthotrexate ou le TARGRETIN, bien que normalement, cela vienne un petit peu après. Nous avons une amélioration de survie sans progression par rapport à un comparateur qui est stricto sensu pertinent. Il me semble difficile de dire qu'il fait la même chose que le comparateur pertinent alors qu'il améliore les choses. C'est mon point de vue, mais la Commission est toujours d'une très grande sagesse.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes obligés de juger sur pièce en France.

M. le D^r KOUZAN.- C'est un sentiment de non-spécialiste, mais j'ai été frappé par le fait qu'il était souligné que, dans le Sézary, la durée de réponse était supérieure à ce qui était vu habituellement. J'ai l'impression que la molécule est en train de faire bouger les lignes mais que l'industriel s'est tiré une balle dans le pied sur le plan méthodologique.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a des solutions intermédiaires.

M. Le P^r THIERRY.- Sur le Sézary, si on prend en compte le retour sur les six patients, il n'y a pas que la survie sans progression. Il y a un impact sur la qualité de vie et le fardeau de la maladie

qui est quand même énorme. Apparemment, je ne pense pas que les premiers résultats soient simulés. Les patients rapportent qu'il y a moins de démangeaisons, qu'il y a une amélioration.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans pécher par excès dans un sens ou l'autre, tu parlais d'ADCETRIS, mais il y a la solution (mais nous verrons au moment du vote) du ASMR V versus ADCETRIS. Nous pouvons le positionner par rapport à ce qui existe déjà. Nous en discuterons.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est faisable, mais nous n'avons pas d'élément. C'est de la comparaison indirecte. Pourquoi pas ?

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote, si vous le voulez bien.

M. le P^r GUEYFFIER.- Bernard, y a-t-il des informations sur la qualité de vie dans l'étude ?

M. Le P^r GUILLOT.- Non. C'est en critère xxx. C'est complètement exploratoire.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une étude ouverte. Nous ne pouvons pas prendre en compte la qualité de vie.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est le Xe critère d'évaluation secondaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre question ni remarque, nous pouvons passer au vote.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Sur le quorum, puisque vous êtes très nombreux aujourd'hui, M. Vanier, vous ne pourrez pas participer au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 17 voix

On n'isole pas le syndrome de Sézary comme demandé par l'expert.

SMR modéré : 4 voix

SMR insuffisant : 4 voix

Pour l'ASMR, globalement également...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En fait, le laboratoire segmente sa demande. Nous sommes obligés de le mettre au vote sa demande. Il demande une ASMR IV dans le MF et une ASMR III dans le Sézary. Nous sommes obligés de voter séparément, mais beaucoup conclusions peuvent être similaires.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons tout d'abord au mycosis avec une revendication d'ASMR IV par le laboratoire. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 7 voix

ASMR V : 11 voix

Abstention : 4

Ce serait, si vous êtes d'accord, ASMR V dans la stratégie thérapeutique. Cela le situe en comparaison avec ADCETRIS.

Dans le syndrome de Sézary, qui est pour un ASMR III ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 11 voix

ASMR V : 7 voix

Abstention : 4

Très bien, il faut compléter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous n'avez pas le même vote en termes d'ASMR entre les deux sous-groupes inclus dans l'étude. Je ne sais pas si cela traduit vraiment ce que vous vouliez faire. Il y a une ASMR V dans le MF et une ASMR IV dans le Sézary. Êtes-vous en accord avec cela ? Il faudra dire versus quoi.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour l'ASMR V, c'est dans la stratégie versus ADCETRIS pour le mycosis fongique. Comme nous avons dû scinder en deux les deux votes...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela ne semble pas complètement refléter vos discussions, mais...

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous ne pouvons pas mettre le IV dans la stratégie. Cela le valorise énormément.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai une question de méthodologie. Nous avons dit dans la discussion que nous ne pouvions pas scinder parce que l'analyse ne le permettait pas. Et d'un coup, nous avons dit que l'industriel veut scinder et nous avons deux votes. Si les votes avaient été identiques, OK. Mais là, ils sont séparés, sont différents... Est-ce que c'est le code de procédure de la Commission de la Transparence qui nous force à faire cela ou pouvons-nous d'entrée de jeu dire : « l'analyse des datas fait que l'on ne peut pas scinder et on fait un vote global » ? Je pose la question.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Vous êtes obligé de mettre aux voix ce que le laboratoire demande. Si vous avez voté différemment, voilà ! Vous auriez pu arriver au même résultat avec deux votes séparés. Cela ne justifie pas qu'il y ait un vote différent.

M. le D^r KOUZAN.- On a fait un vote différent alors que sur le plan méthodologique, on avait dit que l'on ne pouvait pas scinder.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il fallait bien voter.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Ne pourrions-nous pas, justement, voter sur la proposition séparée en disant : « la Commission refuse le vote », et après, on vote globalement ?

M. Le D^r BINARD.- Est-ce que la procédure interdit de voter sur la proposition du laboratoire en refusant un vote scindé (premier vote) et ayant voté éventuellement un vote global, nous faisons le vote global habituel ?

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Il faut proposer aux commissaires de voter sur ce que souhaite le laboratoire. Après, vous pouvez expressément décider de ne pas le voter. Il faut que ce soit formalisé dans le vote.

M. Le D^r BINARD.- On peut le faire sur un premier vote : est-ce que vous voulez voter sur la proposition du laboratoire ou un vote global ?

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Vous auriez pu avoir la même conclusion avec des votes séparés.

M. Le D^r BINARD.- Elle n'est pas arrivée.

M. LE PRÉSIDENT.- Compte tenu des discussions et des votes (qui ont toujours une part de surprise par rapport aux discussions), je voudrais reposer la question à Bernard. Il paraissait admis par tous que l'on ne pouvait pas scinder les deux, compte tenu des données à notre disposition. On ne pouvait pas scinder mycosis fongoïde et syndrome de Sézary d'après les données à notre disposition.

Si nous allons au bout de la logique, nous devons acter le fait qu'on n'est pas d'accord avec les deux indications, même si le laboratoire le demande. On ne pouvait pas le prévoir a priori. Compte tenu des discussions, nous pensions que les avis allaient être concordants pour les deux indications. Je ne sais pas si je suis clair, mais compte tenu des résultats du vote et de la discussion antérieure, il me semble qu'il faut (c'est assez exceptionnel) revoter sur le fait de faire un vote bloqué, contrairement à ce qui est demandé administrativement d'habitude.

Qui est pour un vote bloqué des deux indications ?

M. le P^r NIAUDET.- J'ai entendu l'avis de la contribution des patients. C'est un élément supplémentaire qui dit que dans le Sézary, ils ont un effet et ils le soulignent. Il y a une différence entre les deux indications.

M. LE PRÉSIDENT.- Cette différence a été soulignée par Bernard, évidemment, mais il a par ailleurs souligné le fait que compte tenu des données à notre disposition, au plan méthodologique, il était difficile d'individualiser les deux. Mais on prend bien évidemment en compte l'avis de l'association de patients. Je ne fais que rappeler les termes de notre discussion.

C'est rare, mais il faut passer à cette étape.

Qui est, compte tenu de ce que nous avons dit avant ces deux votes, pour un vote bloqué des deux indications ?

(Il est procédé au vote.)

Pour : 17 voix

Contre : 3 voix

Si nous prenons la décision de faire un vote bloqué, c'est à la majorité. Nous revotons en fonction du vote bloqué.

Pour un vote global dans le libellé d'AMM, nous ne revenons pas sur le SMR, mais nous revotons sur l'ASMR dans les deux indications bloquées. Le laboratoire revendique un ASMR III. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR III : 0 voix

ASMR IV : 13 voix

ASMR V : 5 voix

Abstention : 4

Compte tenu des résultats du vote, pour la rédaction du projet d'avis et compte tenu des discussions, nous aurons besoin de ton aide, Bernard, pour rédiger le projet d'avis. Compte tenu des éléments à notre disposition et de la méthodologie à notre disposition, justifier un IV, ce n'est pas évident.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Un point de vigilance. ADCETRIS a aussi un IV dans la stratégie thérapeutique dans le MF. Il sera compliqué de mettre un IV dans la stratégie sauf à considérer que ce médicament est mieux qu'ADCETRIS au regard de la chronologie des faits. Le libellé de l'ASMR IV est (je suppose) un IV dans la stratégie, au même titre qu'ADCETRIS.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous êtes d'accord.

██████████, pour la HAS.- Pour ADCETRIS, c'est une ASMR IV par rapport au bexarotène et au méthotrexate.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Du coup, cela fera un libellé d'ASMR IV : POTELIGEO apporte une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique au même titre qu'ADCETRIS.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Dans le syndrome de Sézary, pouvons-nous comparer à ADCETRIS ? Non ? Si ? Ce n'est pas grave ? Nous n'en parlons pas du tout. Je mettrai juste dans la stratégie. Point.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Un IV dans la stratégie, ça veut dire que c'est mieux qu'ADCETRIS. Vous pouvez choisir cela.

M^{me} DESSAUCE, pour la CNAM.- Dans la prise en charge ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est pareil. Si vous mettez un IV dans la stratégie thérapeutique, aujourd'hui, la stratégie thérapeutique comporte ADCETRIS, ça veut donc considérer que ce médicament fait mieux que celui que vous avez vu précédemment.

M. Le P^r GUILLOT.- Et versus chimiothérapie ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je pense qu'il faut mettre ADCETRIS au même niveau que POTELIGEO en raison du codéveloppement. Je pense qu'il faut un IV « au même titre que ».

M. LE PRÉSIDENT.- Compte tenu des résultats, nous n'allons pas le placer au-dessus d'ADCETRIS.

M. Le P^r GUILLOT.- Le vorinostat peut être considéré comme une chimiothérapie. Ne peut-on pas mettre IV versus chimiothérapie ? C'est CAELYX, etc.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous vous proposerons un libellé que nous adopterons le 5 juin. Nous avons un argumentaire à rédiger.