



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2019

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. MABTHERA – Extension d’indication

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous poursuivons l’ordre du jour avec MABTHERA.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Pour ce dossier, tous les membres peuvent assister à l’examen.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Aymeric a regardé le dossier.

MABTHERA, rituximab : il s’agit d’une demande d’inscription sur la liste collectivités dans une extension d’indication dans les vascularites sévères et active la granulomatose avec polyangéite et de polyangéite microscopique.

La demande concerne uniquement la forme solution à diluer pour perfusion et non pas la forme sous-cutanée de MABTHERA.

Depuis 2013, MABTHERA avait l’indication uniquement dans le traitement d’induction de la rémission et une modification d’AMM de mars 2019 permet désormais sa prescription en traitement d’entretien.

Pour cette extension d’indication, le laboratoire sollicite un SMR important et pas d’ASMR.

En termes de place dans la stratégie thérapeutique, en se basant sur les recommandations de l’EULAR, le laboratoire estime que le rituximab est recommandé comme traitement d’entretien au même titre que l’azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil, qui s’entendaient comparateurs cliniquement pertinents, mais seul l’azathioprine a l’AMM dans les vascularites.

Dans le traitement d’induction de la rémission dans l’avis du 9 février du 2015, la Commission avait estimé que le SMR de MABTHERA était important et que, compte tenu de l’intérêt potentiel du rituximab par rapport aux cyclophosphamides orales chez les patients en rechute et de l’absence d’impact sur la fertilité des patients en âge de procréer, MABTHERA apportait une ASMR de niveau IV, mineure, dans la stratégie thérapeutique, comportant la cyclophosphamide orale en traitement d’induction de la rémission.

Pour le traitement d’entretien, le laboratoire a fourni une étude de phase III, l’étude MAINRITSAN, étude de supériorité réalisée dans 49 centres français, randomisée, ouverte, comparant rituximab à l’azathioprine tous deux en association d’une faible dose de glucocorticoïdes. La durée de traitement était de 18 mois dans le groupe rituximab et 22 mois dans le groupe azathioprine. Il y a eu 117 patients randomisés de façon équilibrée dans les deux groupes. 75 % des patients étaient atteints de granulomatose avec polyangéite. C’était également le cas dans l’étude en traitement d’induction, une majorité de patients avaient cette maladie. Dans l’étude MAINRITSAN, une majorité de patients avaient des auto-anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) à l’inclusion (63 %).

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une rechute majeure et l’atteinte d’un organe majeur ou un événement menaçant le pronostic vital à 28 mois. Il a

concerné 5 % des patients du groupe MABTHERA et un peu moins de 30 % des patients du groupe azathioprine. La différence est statistiquement significative en faveur du rituximab.

Comme c'était une étude ouverte, on ne peut pas exploiter les résultats en termes de qualité de vie. Il y avait quelques critères secondaires concernant la qualité de vie et plusieurs critères secondaires qui n'étaient pas hiérarchisés.

En termes de tolérance, il y avait nombre similaire de patients ayant rapporté un événement indésirable, à peu près 90 % dans les deux groupes. Les événements liés au traitement rapportés les plus fréquents dans le groupe MABTHERA, étaient du type bronchite (26 %), diarrhée (5 %) et des réactions liées à la perfusion (environ 12 %). Toutes ces réactions liées à la perfusion étaient de grade de sévérité 1 à 2.

Dans l'autre groupe, il s'agissait principalement de nasopharyngite ou nausées, environ 7 % dans les deux cas.

La population cible de MABTHERA est estimée à un maximum de 1000 patients par an. Je laisse la parole à Aymeric pour son analyse de ce dossier.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup.

**M. Le Dr BINARD.**- Je n'ai pas beaucoup de choses à ajouter. Pour rappel, ces vascularites ANCA, sont plutôt des pathologies graves assez chroniques qui rechutent fréquemment. Classiquement, il y a un traitement d'attaque pour mettre en rémission le patient, classiquement par cyclophosphamide avec un relais par un nouvel immunosuppresseur pour ne pas continuer l'ENDOXAN au long cours (azathioprine, méthotrexate ou autre).

Après, le rituximab est arrivé. On a fait analysé dans l'induction de la rémission par l'étude RAVE, double aveugle de phase III, montrant une équivalence dans l'obtention de la rémission par rapport au cyclophosphamide. Il y avait déjà des données sur l'efficacité au « long cours » dans l'entretien du traitement par rituximab. Le bras cyclophosphamide avait eu un traitement d'entretien et pas le bras rituximab. Il n'y avait pas de différence dans le suivi de l'étude, mais c'étaient des critères exploratoires à l'époque.

Pour compléter l'AMM dans la prise en charge globale des vascularites à ANCA, le laboratoire a fourni l'étude MAINRITSAN étude académique française de Loïc Guillevin, qui étudiait spécifiquement cette stratégie thérapeutique d'entretien pour éviter les rechutes, sachant que tous les traitements sont des traitements suspensifs de la maladie et non pas curatifs.

Cela montre une efficacité un peu supérieure à l'azathioprine avec des limites méthodologiques : l'étude est ouverte, surtout parce que c'était la difficulté de monter une étude aveugle pour l'équipe.

Les critères de jugement secondaire montrent une diminution des rechutes mineures et du nombre de patients ayant un taux d'anticorps détectable. Les anti-PR3 sont associés au risque de rechute de la vascularite.

Sur l'effet sur l'épargne cortisonique, qui est un facteur important, c'est difficile à dire, car le protocole de décroissance était à la discrétion des différents centres. En plus, à chaque

administration de rituximab, il y a un bolus de corticoïdes pour améliorer la tolérance. On peut difficilement en dire grand-chose.

Les données de tolérance du rituximab que l'on connaît dans la PR et là sont rassurantes avec un petit risque infectieux.

Pour moi, c'est un traitement qui a déjà démontré son efficacité dans les vascularites à ANCA. C'est plus une modification de l'AMM qui englobe le traitement au long cours éventuel. Là, c'est un protocole de traitement un peu systématique par rituximab tous les six mois, mais nous nous orientons vers les traitements à la demande, monitorés, en fonction de la réapparition des sous-populations lymphocytaires B et des signes cliniques et biologiques, notamment la réapparition des ANCA.

Pour l'entretien, il est difficile de savoir, entre azathioprine, méthotrexate ou rituximab, ce qui est le meilleur en termes d'efficacité et tolérance au long cours. Le rituximab est sans doute un peu plus efficace pour éviter les rechutes. L'intolérance n'est pas mauvaise. Par facilité, les gens qui ont commencé par rituximab continueront plutôt que de prendre un méthotrexate. Les deux immunosuppresseurs et le rituximab peuvent être continués en traitement d'entretien. C'est pourquoi le laboratoire demande un ASMR V. Le SMR important pour l'ensemble de l'AMM ne me pose pas de problème, même s'il y a quelques limites méthodologiques à l'étude.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Oui, il y a quelques regrets au plan méthodologique, mais cela ne remet pas en cause l'intérêt important des médicaments.

C'est intéressant que tu dises que l'on n'arrive pas à évaluer l'épargne cortisonique, car en dehors de la distraction de corticoïdes lors l'administration du rituximab, un traitement par corticoïdes, c'est à des doses plus importantes et en continu.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Il n'y a pas de protocole défini de décroissance de corticoïdes. Dans la phase d'induction, on fait des bolus de corticoïdes. Puis il y a de fortes doses comme la maladie de Horton et on décroît progressivement. La décroissance était laissée à la discrétion des centres. Il y a des gens qui décroissent plus ou moins vite. On ajoute un peu de corticoïdes à chaque perfusion avec rituximab. On aurait pu l'éviter avec une étude en aveugle en faisant aussi des bolus de corticoïdes. Ce sont des limites. Mais le rituximab est efficace et très efficace dans les vascularites à ANCA. C'est logique de lui mettre un SMR important.

**M. LE PRÉSIDENT.**- D'accord. Y'a-t-il des questions ?

**M. Le P<sup>r</sup> NIAUDET.**- La durée de traitement d'entretien proposée avec le rituximab est de combien ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Selon l'AMM, c'est la durée de l'étude : jusqu'à 24 mois, je crois. Après, les gens vont être moins traités que dans le protocole et vont être traités à la réapparition des signes. Sans doute comme dans la polyarthrite, ce sera un traitement au long cours, mais c'est difficile de dire combien de temps. Dans la polyarthrite, nous étions sur des retraitements systématiques. Puis on s'est aperçu que la demi-dose marchait aussi bien que la pleine dose et on a fait des demi-doses. Puis on s'est aperçu que traiter tous six mois, c'était excessif

puisque certaines personnes ne ressentait plus de symptôme pendant 8 à 10 mois. On a espacé les doses.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Pour le moment, il est difficile de faire des recommandations.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Sur la durée de traitement, oui.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Sur le mode. Est-ce qu'on donne des perfusions tous les six mois pendant deux ans puis c'est en fonction de la biologie ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Pour l'instant, l'AMM est en retraitement systématique. Cela dépend beaucoup de l'habitude des centres, mais beaucoup de centres font un traitement à la demande.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** L'AMM, c'est combien de temps ?

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Dans l'étude, c'était 18 ou 24 mois.

**[REDACTED], pour la HAS.-** L'AMM dit 24 mois et jusqu'à cinq ans chez les patients à risque élevé de rechute.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Cinq ans de rituximab...

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est adapté en fonction des crises.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Nous n'avons aucun recul.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Dans la polyarthrite, il y a des gens qui sont depuis 10 ans sous rituximab. Cela se passe globalement très bien. On a beaucoup de recul au long cours dans la polyarthrite rhumatoïde. Le traitement est bien toléré avec une bonne décennie d'expérience dessus et des protocoles qui ont évolué pour limiter au maximum l'exposition au traitement en fonction des données d'efficacité. Cela va se faire aussi dans les vascularites.

Loïc Guillevin a publié en comparaison à ce protocole d'étude, le même schéma avec un retraitement à la réapparition des lymphocytes B CD19 ou des ANCA ou des signes cliniques montrant la même efficacité avec une exposition moindre au rituximab. Cela ne me choque pas d'imaginer que des gens vont être traités plusieurs années par rituximab. Cela ne sera sans doute pas un retraitement tous les six mois. Après, on espace et on surveille.

**M. LE PRÉSIDENT.-** D'accord. Y a-t-il d'autres questions ou remarques ?

*(Réponse négative)*

Nous pouvons passer au vote. Le laboratoire demande un SMR important. Qui est pour ?

*(Il est procédé au vote.)*

SMR important : unanimité (16 voix).

Le laboratoire demande un ASMR V.

*(Il est procédé au vote.)*

ASMR V : unanimité (16 voix).

Nous pouvons adopter sur table.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je trouve que la discussion était importante à prendre en compte dans le libellé. Au-delà de telle durée, nous n'avons pas d'information. Il faudrait avoir le réflexe.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Aymeric nous a rassurés sur un traitement par rituximab au long cours.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Nous pouvons dire que dans cette pathologie, nous n'avons pas de recul.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- [REDACTED] l'a déjà écrit. Dans le résumé discussion, elle a dit que les données étaient limitées à 18 mois (cinq cycles) et la préciser ce que dit le RCP. Elle s'est basée sur les données de l'étude.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je suggère de le mettre dans l'avis résumé, d'indiquer que les informations sur lesquelles on se base sont limitées à une durée de 24 ou 18 mois.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.**- Elle l'a mis dans résumé et discussion.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Je suis désolé. Les gens ne vont pas forcément jusque-là. Il faut le mettre dans l'en tête.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Dans la stratégie, sinon.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Où vous voulez, mais...

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.**- Dans ce qui est du

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- La partie en gris.

**M. LE PRÉSIDENT.**- On l'aoute à la fin du gras. Cela est lu !

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDEN.** Ce n'est pas pareil de recevoir du rituximab pendant une longue durée après des traitements d'induction avec du cyclophosphamide et de fortes doses de corticoïdes que, pour les polyarthrites rhumatoïdes, où c'est un rituximab au long cours qui n'a pas été précédé d'une forte immunosuppression.

J'ai pas mal d'expérience avec le rituximab chez l'enfant. Nous avons eu des complications type leucoencéphalite, des complications virales dramatiques, des myocardites qui ont abouti à des transplantations cardiaques, des complications neurologiques avec des virus rares chez des patients transplantés. Avec le rituximab au long cours, il y a des infections infectieuses possibles, des hypogammaglobulinémies prolongées, des neutropénies. Il y a des précautions à prendre. Ce n'est pas un médicament dont nous pouvons dire qu'il est forcément bien toléré. Je suis d'accord pour dire que c'est peut-être mieux que l'azathioprine au long cours.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.**- Personne ne dit que c'est un médicament bien toléré sans complication. Il faut le mettre en regard de la pathologie en face que l'on cherche à traiter.

Dans la polyarthrite rhumatoïde, ce qui est intéressant, c'est que ce sont des données de seconde intention. Il a toujours été indiqué en seconde ligne après échec des immunosuppresseurs classiques, échec des anti-TNF ou chez les patients dont on limite les traitements du fait d'un antécédent néoplasique. De fait, dans la polyarthrite rhumatoïde, c'est soit des patients qui avaient eu un cancer soit des patients en échec des autres traitements, donc qui avaient baigné à la fois dans des immunomodulateurs et dans des immunosuppresseurs.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Il y a aussi les complications de l'ENDOXAN au long cours. Dans le Wegener, il faut un traitement prolongé.

**M. LE PRÉSIDENT.**- C'est cette notion d'évaluation, de surveillance de la tolérance sera indiquée. Le recul sera indiqué aussi. Nous prendrons nos précautions. Nous la mettrons à la fin et nous proposerons cela à la prochaine séance. Nous pouvons adopter ?

**[REDACTED], pour la HAS.**- Je peux faire relire à Aymeric.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Pensez-vous qu'en ajoutant ces deux notions, nous pouvons adopter maintenant ?

*(Réponse positive)*

Merci.