



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 mars 2020

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. LUCENTIS – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum. Nous attendons Christian. Michel ou Françoise, vous pouvez accueillir le laboratoire.

M. le P^r CLANET.- Christian disait qu'il fallait trouver le nouveau lien.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, il a du mal à trouver les liens, mais nous pouvons commencer.

(Les représentants du laboratoire Novartis Pharma rejoignent la visioconférence)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Christian Thuillez, président de la Commission.

M. LEIBA (Novartis Pharma).- Bonjour à tous. Merci de nous écouter pour l'audition au sujet de la spécialité LUCENTIS, malgré les conditions exceptionnelles que nous vivons actuellement. Je suis Guillaume Leiba, en charge du dossier au laboratoire Novartis. Je suis accompagné de Françoise Guthux, responsable médical de LUCENTIS chez Novartis. Nous sommes accompagnés par le Professeur Frédéric Matonti, ophtalmologiste pédiatre, spécialiste de la rétinopathie du prématuré qui se présentera dans quelques minutes.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons avoir une présentation rapide du chef de projet et je vous cède la parole. [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.**- Le 22 janvier 2020, la Commission a rendu un avis défavorable à la demande d'agrément aux collectivités de LUCENTIS dans l'extension d'indication à la rétinopathie du prématuré. Pour rappel, cette indication ciblait les prématurés avec une atteinte de la zone I (stade 1+, 2+, 3 ou 3+), de la zone II (stade 3+) ou la AP-RDP (forme agressive postérieure de la rétinopathie du prématuré). Il s'agit des formes les plus sévères pouvant mettre en jeu le pronostic vital justifiant un traitement.

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande, l'étude RAINBOW comparant le ranibizumab au laser, actuellement traitement de référence chez les prématurés répondant aux critères de l'indication retenue par l'AMM. Le critère de jugement principal était le succès défini par l'absence de rétinopathie active et dommages structuraux. Les patients sous ranibizumab pouvaient avoir jusqu'à trois injections et ceux sous laser un deuxième traitement.

Après 24 semaines, le pourcentage de succès était de 80 % (56 patients sur 70) dans le groupe ranibizumab et de 66,2 % (45 patients sur 68) dans le groupe laser sans de différence statistiquement significative entre les groupes, avec un odds ratio de 2,19 et un petit p unilatéral de 0,0254.

Suite à de l'examen des données, la Commission a conclu que LUCENTIS n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique compte tenu des arguments suivants : l'absence de démonstration de la supériorité du ranibizumab par rapport au laser en termes de succès après 24 semaines de

suivi ; les nombreuses limites méthodologiques de l'étude RAINBOW (étude ouverte, variabilité de la prise en charge des prématurés dans les divers pays ayant participé à l'étude, utilisation de deux techniques différentes de visualisation du fond d'œil pour le diagnostic de la RDP et l'évaluation du critère de jugement principal, calcul de l'effectif de l'étude basé sur des hypothèses sur un autre critère que le critère principal) ; l'absence de données sur le pronostic visuel à long terme (cinq ans), critère clinique plus pertinent, et la qualité de vie à long terme ; l'absence de données sur les récurrences tardives responsables de décollements de la rétine ; les incertitudes sur la tolérance à long terme, notamment les dommages structuraux affectant la rétine et les effets sur le développement de l'enfant (en particulier, le développement neurologique et psychomoteur) liés au passage systémique du ranibizumab, facilité chez le prématuré par une plus grande perméabilité de la barrière hémato-oculaire.

Voilà.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous vous cédon la parole. Vous avez un temps limité de 15 minutes.

Allez-y.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous déconseillons le partage d'écran. Tous les membres ont reçu les slides. Dites « slide 1, 2 ou 3 », comme cela, nous suivons sans faire planter le team.

M. LEIBA (Novartis Pharma).- Je te laisse enlever la présentation, Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS.- Vous n'avez pas enlevé le partage d'écran.

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Il est enlevé.

M. LEIBA (Novartis Pharma). Merci pour le rappel. Vous avez attribué un SMR insuffisant à LUCENTIS dans cette extension d'indication. Nous avons pris note de votre avis et nous venons solliciter un SMR suffisant dans une indication restreinte par rapport à celle de l'AMM, à savoir les patients pour lesquels le traitement par laser n'est pas indiqué, donc sans alternative thérapeutique.

Je laisse la parole à Françoise pour lever les incertitudes sur l'étude RAINBOW, puis le Professeur Matonti vous exposera son avis sur la pathologie et son expérience clinique.

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Je commence par la méthodologie. L'insu était impossible pour l'administration et l'évaluation des traitements. L'étude était ouverte, mais elle a été également prospective, randomisée avec un grand nombre de centres, ce qui avait pour but de minimiser les biais potentiels.

Concernant le calcul de l'effectif, le critère principal de l'étude était un critère composite incluant les récurrences de la rétinopathie du prématuré, mais aussi d'autres critères, dont les anomalies structurelles ou les décès. Nous y reviendrons. Le calcul de l'effectif a bien été basé sur le

marqueur principal du succès ou de l'échec du traitement, à savoir les récurrences de la rétinopathie du prématuré, en se basant sur la seule grande étude prospective randomisée publiée, l'étude BEAT-ROP, qui donne ces taux de référence. Nous estimons que l'effectif sur lequel a été faite l'étude était pertinent.

La Commission s'interroge sur l'hétérogénéité des pays impliqués dans l'étude. C'est une pathologie très rare avec un petit nombre de centres experts. Cela implique qu'il fallait impliquer beaucoup de pays pour recruter un nombre suffisant de patients dans un laps de temps raisonnable.

Les analyses ont montré que le niveau de développement socio-économique du pays n'a que peu d'impact sur le résultat de l'étude. Apparaissent à l'écran les résultats de la région I, qui implique tous les pays de fort développement socio-économique.

Le dernier point méthodologique concernait les techniques d'évaluation de diagnostic et de suivi, car nous avions prévu deux techniques. Cela ne pose pas de problème. Beaucoup sont passés de l'une à l'autre. Surtout, il y a une très grande concordance des résultats entre les deux techniques, notamment pour les formes graves. Nous l'évoquerons tout à l'heure. Cela a été publié il y a plus de 10 ans.

Concernant les résultats à proprement dit, l'analyse principale sur le critère composite ne sort pas. La significativité n'est pas atteinte, même si c'est de façon extrêmement marginale. Cependant, l'analyse de sensibilité pré-spécifiée au protocole, qui utilise le résultat à 20 semaines quand celui à 24 est manquant et cela ne concernait qu'un seul patient du groupe ranibizumab. Dans cette analyse de sensibilité pré-spécifiée, la significativité est atteinte.

De même, quand on exclut les patients décédés, il y en avait malheureusement quatre dans chaque groupe, la significativité est atteinte.

Dans tous les cas, quelle que soit la méthode d'analyse retenue, les odds ratios montrent que la probabilité de succès sur ranibizumab était plus de deux fois supérieure à celle sous laser.

Concernant maintenant le suivi à long terme, c'est la diapositive suivante. Comme vous le savez, le suivi à long terme, c'est une préoccupation majeure pour les laboratoires Novartis comme pour la Commission. Ce suivi à long terme fait l'objet d'une extension de l'étude jusqu'au cinq ans de l'enfant avec des analyses prévues aux deux ans et aux cinq ans corrigés de l'enfant.

Apparaissent les dates de tous les examens et de suivi des enfants. Ce suivi concerne aussi bien la rétinopathie du prématuré avec les récurrences tardives à la 52^e semaine, puisqu'au-delà, il n'y a plus de risque de récurrence de la rétinopathie du prématuré. Sera vérifié également si la rétine périphérique se revascularise normalement.

Les résultats de la première analyse intermédiaire qui vous a été communiquée montrent qu'il n'y a pas de nouvelle récurrence de la rétinopathie du prématuré ni d'anomalie structurelle à la 40^e semaine.

Seront suivies toutes les composantes d'une fonction visuelle normale, que soit la réfraction, l'acuité visuelle, le champ visuel, la vision périphérique avec des tests validés spécifiques des enfants en bas âge. On va également vérifier toutes les anomalies potentielles : les pertes de fixation, les anomalies du réflexe photomoteur, le strabisme, etc. soit un suivi visuel le plus complet possible de l'enfant.

Je termine sur la tolérance à long terme. C'est la dernière diapositive. Bien sûr, la tolérance à long terme est très importante. Nous avons bien entendu les inquiétudes de la Commission concernant notamment les problèmes éventuels de développement neurologique.

La littérature rapporte, avec l'AVASTIN et non pas le ranibizumab, dans quelques études une incidence plus élevée avec l'AVASTIN qu'avec le laser de problèmes cognitifs ou psychomoteurs. Il faut savoir que ces études sont toutes rétrospectives, la plupart de faibles effectifs. L'étude qui semble la plus alarmiste est l'étude canadienne qui impliquait le plus grand nombre de patients. On se rend compte que les groupes comparés ne sont pas comparables. Sur la taille des groupes d'abord, il y avait 27 patients traités par AVASTIN contre 96 par laser. Les enfants traités par AVASTIN étaient aussi les enfants le plus sévèrement atteints par leur prématurité, comme l'atteste leur score plus élevé à la naissance, que ceux traités par laser. Ils avaient également une rétinopathie du prématuré plus sévère.

Les groupes ont comparé sans qu'aucun ajustement n'ait été fait sur les différences de caractéristiques de ces patients alors même que nous savons que la sévérité des problèmes de prématuré à la naissance est prédictive des problèmes neuro-développementaux ultérieurs.

A contrario, il y a des études qui ne montrent pas de différence entre l'AVASTIN et le laser sur le développement neurologique. C'est le cas d'un centre investigateur de l'étude BEAT-ROP qui a suivi les enfants jusqu'à deux ans. Il ne montre pas de différence. De façon anecdotique, il y a une étude montrant que l'incidence serait un peu plus faible avec AVASTIN que le laser, sans aucune significativité bien sûr.

Toutes ces études souffrent d'une grande faiblesse méthodologie. Quoi qu'il en soit, elles concernent l'AVASTIN et non pas LUCENTIS. Vous le savez, nous l'avons expliqué, que les molécules sont différentes et que la pharmacocinétique des deux produits est très différente. L'AVASTIN a une demi-vie sérique chez l'adulte de 21 jours alors que le LUCENTIS a une demi-vie de deux heures. On sait bien que le taux de passage systémique est bien plus important chez le prématuré et ce qui nous intéresse, c'est la suppression du VEGF sérique chez le prématuré. Le VEGF sérique est complètement supprimé avec l'AVASTIN, comme l'ont montré plusieurs études, c'est-à-dire avec des taux divisés par 8 ou 10 pendant au moins huit semaines. Au contraire, l'étude RAINBOW ne montre qu'une faible baisse du VEGF sérique avec un retour à la normale en quatre semaines. Ce qui est intéressant, c'est que cette faible baisse du taux est retrouvée aussi chez les prématurés traités par laser.

Une autre étude n'a pas montré de baisse du VEGF sérique sous six semaines chez les petits patients traités par LUCENTIS.

Je termine là-dessus. L'important, c'est que l'étude RAINBOW d'extension va permettre pour la première fois de comparer les groupes comparables d'enfants traités par ranibizumab ou par laser jusqu'à leurs cinq ans. Tout ce qu'il est possible de suivre sera suivi : la croissance, la fonction respiratoire, l'audition, et bien sûr le développement neurologique. Nous aurons enfin des données robustes sur l'avenir des enfants qui seront à la disposition de la Commission à chaque fois qu'elle le jugera nécessaire.

Je laisse la parole à Professeur Matonti.

M. le Pr MATONTI, pour Novartis Pharma. - Je suis Professeur Matonti, médecin ophtalmologiste, spécialisé en pathologie rétinienne médicale et chirurgicale avec une expérience importante en pédiatrie. À ce titre, j'ai été responsable pendant plus de 10 ans de la gestion des prématurés au CHU de Marseille et j'ai participé à la réalisation et au suivi des enfants dans le protocole RAINBOW ROP.

La rétinopathie du prématuré est une pathologie multi-systémique. Ce n'est pas une simple anomalie développementale, un arrêt simple. Mais cet arrêt brutal aboutit à des pathologies secondaires du fait de l'immaturité. Cette immaturité va être à l'origine d'autant plus de pathologies systémiques que nous sommes dans un pré-terme important.

On voit de façon évidente sur la slide 8, en particulier à droite, que le développement de la prématurité est fortement corrélé à la bronchodysplasie, qui elle-même va être fortement corrélée à la pathologie générale et la morbi-mortalité.

Sur la slide 9, cet arrêt du développement normal est à l'origine de l'apparition de phénomènes ischémiques sur la rétine périphérique. Le fait que les vaisseaux normaux n'aient pas eu le temps d'atteindre la rétine périphérique va être à l'origine d'une ischémie de cette rétine en extrême périphérie. Cette extrême périphérie sera parfois beaucoup plus postérieure dès lors qu'est précocement apparue la prématurité avec des vaisseaux qui n'ont pas le temps de progresser au-delà de la région maculaire. Cette évolution est inéluctablement à l'origine d'une néovascularisation dès lors que l'évolution est défavorable avec des éléments environnementaux, oxygénothérapie...

Le dépistage doit être mis en œuvre dès lors que l'enfant atteint quatre semaines de vie avec une nécessité de contrôler de façon rigoureuse, que ce soit en ophtalmoscopie indirecte au casque ou avec une Red Cam, la rétine périphérique et postérieure de l'enfant. Dès lors qu'il y a rétinopathie du prématuré avec des critères de traitement, c'est-à-dire des formes néovasculaires, des formes postérieures ou des formes agressives postérieures, le traitement est le traitement laser.

Le but du traitement laser est un traitement qui vise à arrêter la néovascularisation. En détruisant le tissu ischémique, on arrête la production de médiateurs proangiogéniques tels que le VEGF et permet ainsi l'arrêt brutal de cette néovascularisation qui sera délétère pour l'ensemble de la rétine, puisqu'elle aboutit à la perte fonctionnelle de l'œil si on la laisse évoluer, d'où l'importance de traiter tôt et efficacement.

Dès lors que nous sommes face à des néovascularisations et des zones d'ischémie extrêmement postérieures, le traitement laser devra être sur une zone de rétine extrêmement large. On va détruire quasiment la moitié de la rétine périphérique si nous sommes face à des formes agressives postérieures. Oui, le traitement sera efficace pour arrêter la néovascularisation, mais va aboutir à la perte de tout le champ visuel de l'enfant. Les cicatrices ont comme potentiel évolutif de détruire progressivement, par extension, la rétine résiduelle.

Nous ne sommes pas face à des patients aveugles, mais ce seront des patients fortement handicapés avec une malvoyance extrême.

D'où l'intérêt de potentiellement épargner cette rétine périphérique par l'utilisation d'anti-VEGF. L'utilisation est débutée par l'emploi du bevacizumab qui a fait ses preuves puisqu'il a été capable de bloquer de la néovascularisation et ainsi de se passer, dans un très grand nombre de cas, sur les formes postérieures en particulier agressives, du laser qui, non seulement, est délétère en termes de résultat anatomique, mais l'environnement dans lequel il doit être réalisé, c'est-à-dire sous anesthésie générale, face à des enfants prématurés et broncopulmonaires va les exposer à un risque potentiellement vital. J'ai moi-même été confronté à un arrêt cardiorespiratoire sur table lors d'un traitement laser.

M. LE PRÉSIDENT.- Votre temps est largement bouclé. Il faudrait arriver à la conclusion.

M. le P^r MATONTI, pour Novartis Pharma.- Le traitement de la rétinopathie a montré dans le cas du bevacizumab et du ranibizumab l'efficacité sur les formes les plus postérieures, permettant à la rétine périphérique d'obtenir une maturité. Si le traitement n'est pas suffisamment efficace, il ne grève pas le pronostic d'un traitement laser ultérieur, c'est-à-dire gagner du temps si le traitement anti-angiogénique est insuffisant voire de s'épargner le traitement laser s'il est suffisant, et ce dans un grand nombre de cas.

En conclusion, slide 15, le traitement a été efficace dans un grand nombre d'études. Sur les formes agressives postérieures, il permet d'éviter ou de retarder le traitement laser. Il est moins délabrant d'un point de vue local. Surtout, il évite l'anesthésie générale, lourde de conséquences pour le prématuré.

Je passe la parole pour le slide 16.

M. LE PRÉSIDENT.- En deux mots.

M. LEIBA (Novartis Pharma).- Cette slide est gérée...

M. LE PRÉSIDENT.- Vous pouvez conclure sans la diapositive.

M. LEIBA (Novartis Pharma).- Nous réitérons notre sollicitation d'un SMR suffisant dans la population pour laquelle aucune alternative n'est actuellement disponible pour éviter un risque majeur de cécité alors que LUCENTIS a montré une efficacité cliniquement chez ces patients.

Par ailleurs, Novartis s'est engagée à suivre ces patients à long terme au travers des études en cours et sera donc à même de vous fournir les résultats dans le futur.

Merci pour votre attention. Nous sommes à votre disposition pour les questions.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour toutes ces précisions.

M. Le P^r MERCIER.- Bonjour. Si nous pouvions retourner à la diapositive n° 4, elle marque en analyse principale un p à 0,0254 pour un odds ratio de 2,19. Vous ajoutez que vous avez fait des analyses de sensibilité pré-spécifiées et exclut les décès. Dans l'article du *Lancet*, les mêmes valeurs aboutissent à un p value de 0,051 alors qu'il y a des chances qu'une soit bilatérale/unilatérale. Est-ce l'explication ?

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Je ne suis pas sûre de comprendre la question. Les chiffres qui ont été communiqués dans la note d'intérêt thérapeutique sont issus du CFR de l'étude avant la publication dans le *Lancet*. Pouvez-vous répéter la question ?

M. Le P^r MERCIER.- À partir du moment où dans votre slide 15, vous dites que ranibizumab a une efficacité, cette efficacité n'est pas démontrée. Elle n'est pas démontrée dans l'étude RAINBOW, si nous regardons bien les conclusions du *Lancet*.

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- L'efficacité n'est pas montrée formellement sur le critère composite. Nous n'avons jamais dit le contraire. Nous attirons l'attention de la Commission sur le fait qu'il existe une analyse de sensibilité pré-spécifiée où on utilise les données manquantes, avec une imputation des données manquantes. Dedans, le seuil de significativité était atteint. C'était pour montrer que le défaut de résultat était marginal, comme cela a été discuté par dans la publication.

M. Le P^r MERCIER.- Vous avez raison. Mais dans la diapositive n° 15, vous concluez à l'efficacité alors que le *Lancet* dit que ranibizumab « might be superior ». Une possibilité, ce n'est pas une preuve. Est-ce que nous sommes d'accord ?

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Bien sûr.

M. le P^r MATONTI, pour Novartis Pharma.- Les deux communications sont complémentaires. La slide 15 est ma conclusion clinique. Elle ne prend pas en compte uniquement les résultats de l'étude ROP. C'est l'observation clinique faite au quotidien lors de l'utilisation du ranibizumab, aussi au préalable puisque nous avons commencé à utiliser le bevacizumab, donc des anti-VEGF, chez les enfants.

Pour en avoir discuté avec d'autres confrères, parisiens ou amiénois, sur l'utilisation de ces anti-VEGF, dans des formes agressives ou postérieures, cela permet d'épargner l'utilisation du laser ou de la retarder. La conclusion de la slide 15 est mon retour clinique, ce n'est pas celle de l'étude RAINBOW-ROP.

M. Le P^r MERCIER.- Il faut qu'il n'y ait pas d'ambiguïté. La conclusion de l'étude RAINBOW, c'est qu'il n'y a pas de p value conclusive donc de différence significative entre les deux bras. C'est bien cela ?

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Absolument. C'est ce que j'ai essayé de redire tout à l'heure.

M. Le P^r MERCIER.- Vous dites que la demi-vie sérique du ranibizumab est de deux heures.

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Chez l'adulte.

M. Le P^r MERCIER.- Le *Lancet* dit qu'elle est plutôt de neuf jours. Il y a deux informations différentes. Je souhaiterais une explication sur cette différence. En principe, un anticorps monoclonal a plutôt une demi-vie lente. Je suis très surpris que cela puisse être mesuré à deux heures.

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Oui. Il y a eu une modélisation de la demi-vie du ranibizumab chez l'enfant. Cela a fait l'objet de grands débats à l'agence européenne. Avec une modélisation basée sur le taux de créatinine qui n'est pas, vous le savez, Monsieur Mercier en tant que pédiatre, un paramètre validé de pharmacocinétique chez l'enfant, il y a eu une modélisation montrant que chez l'enfant, la demi-vie est de l'ordre de plusieurs jours. C'est pourquoi j'ai dit qu'il s'agissait de demi-vie chez l'adulte et que j'ai bien précisé que le passage systémique était considérablement supérieur. Ce sont des modélisations faites dans le cadre de l'étude et non pas une mesure ferme.

M. Le P^r MERCIER.- Mon ami Patrick Niaudet, néphrologue pédiatre, disait qu'il était peu probable que la clairance ou demi-vie soit plus courte chez les prématurés que l'adulte en général. C'était plutôt l'inverse.

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma). Nous sommes tout à fait d'accord. La modélisation montre une demi-vie plus longue chez le nouveau-né que l'adulte. C'est pourquoi j'ai bien précisé qu'il s'agissait de données chez l'adulte quand j'ai donné les demi-vies.

M. Le P^r MERCIER. C'était important. C'était une inquiétude de la Commission. Avec le bevacizumab (vous y avez fait allusion dans une diapositive) sur 450 enfants et 78 enfants des signaux d'inquiétude sur le développement long terme.

Vous dites que votre produit n'a pas les mêmes caractéristiques du bevacizumab, mais ce n'est pas totalement clair. C'est pourquoi nous avons encore quelques inquiétudes sur un effet long terme sur le développement de ces enfants.

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Nous l'entendons parfaitement. Nous avons comme vous le souci du développement de ces enfants. J'imagine que vous en êtes absolument certains. C'est pourquoi nous faisons l'étude à long terme. Je me suis efforcée dans la diapositive de donner des éléments factuels de cinétique, notamment de suppression ou de baisse de taux VEGF, chez les petits patients traités par bevacizumab ou ranibizumab. Ce sont des mesures qui ont été faites

dans plusieurs études. Nous voyons qu'il y a une réelle différence. Cela nous rassure, mais ne nous donne pas la réponse finale. Seule l'étude RAINBOW EXTENSION pourra trancher.

J'insiste encore une fois. C'est la première étude permettant de comparer des groupes comparables alors que tous les éléments de la littérature sont rétrospectifs avec des populations non comparables sans ajustement. Je pense que nous sommes tout à fait d'accord, Professeur Mercier.

M. Le Pr MERCIER.- Sur le nombre de patients susceptibles de bénéficier du ranibizumab dans la mesure où très peu de ces enfants n'ont pas d'indication pour le laser, le laser est toujours possible, sauf de très rares cas. Donc le nombre de patients doit se compter sur les doigts d'une main. Entre les centres, les indications de laser et d'anti-VEGF sont variables d'un centre à l'autre, en particulier en France.

M. le Pr MATONTI, pour Novartis Pharma.- Je pense que le nombre d'injections potentielles et le nombre d'enfants traités resteront limités. Fort heureusement, le nombre d'enfants prématurés, dans nos pays, n'explose pas (au contraire). Malgré tout, il reste des enfants pour lesquels les indications de traitement subsistent.

L'hétérogénéité de l'indication du traitement laser (je vous l'accorde) n'est pas consensuelle, pour la simple raison que certaines équipes essaient d'attendre coûte que coûte avant de faire un traitement laser, connaissant les conséquences potentielles qu'un traitement laser peut avoir, en l'occurrence l'anesthésie générale qui peut extrêmement être difficile à mettre en œuvre chez ces petits-enfants. Une fois que la rétine est brûlée, elle l'est de façon définitive. Le principe de ces traitements, c'est d'essayer de passer un cap.

Le traitement laser est radical, mais il n'y a plus de retour en arrière. Avec le traitement anti-VEGF, nous attendons de passer ce cap angiogénique où la maturité des vaisseaux normaux va être suffisante pour permettre à la rétine périphérique d'être suffisamment oxygénée et ainsi de ne pas avoir de néovascularisation qui va poursuivre son processus. Malheureusement, le traitement laser, oui, parfois (nous n'avons pas le choix), il est réalisé sur des formes très postérieures alors que nous n'avons pas de possibilité d'autre option thérapeutique.

Là où je vois l'intérêt du traitement anti-VEGF, c'est qu'il se positionne comme un traitement de niche, donc un nombre d'enfants limité, pour lesquels le fait de ne pas avoir cette corde à notre arc est déterminant. Ce sont des enfants les plus jeunes, pour lesquels l'anesthésie générale va être extrêmement compliquée et qui ont des formes agressives postérieures où on va détruire la rétine jusqu'à quasiment les arcanes vasculaires.

Le traitement qui évite la cécité est quasiment pire que le mal. On détruit ce que les vaisseaux auraient pu détruire pour faire le principe de la terre brûlée. On brûle l'arrière pour éviter la progression.

Oui, les indications sont limitées. Oui, les indications du laser ne sont pas systématiquement consensuelles. Mais celles du traitement injectable pourront l'être plus si on se cantonne aux formes agressives postérieures qui sont extrêmement limitées en termes de fréquence.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci, la remarque est importante. Pour nous, la stratégie thérapeutique n'était pas claire. On ne voyait pas très bien quel patient devait échapper au laser alors qu'il faut le préciser. Cela nous paraissait très limité comme indication. Si nous voulons émettre un avis, les patients doivent exister. Ils paraissent extrêmement peu nombreux, même si vous les définissez maintenant comme difficultés en cas d'atteinte postérieure. Le problème de la stratégie thérapeutique est important. Les patients doivent exister.

M. le P^r MATONTI, pour Novartis Pharma.- Malheureusement, ils existent. Les patients traités sont moins nombreux qu'il y a 10 ans, mais il en persiste. La proportion de ces enfants qui nécessitent des traitements postérieurs malheureusement ne décroche pas. Par définition, on arrive à maintenir en vie des enfants de plus en plus tôt dans la prématurité. De fait, nous nous exposons à des formes plus agressives chez ces enfants.

Oui, ils sont peu nombreux. Malheureusement, ils existent. Quand je parle de « formes postérieures », je n'utilise pas la définition « agressive postérieure » qui est une forme postérieure évolutive rapidement. J'intègre aussi les formes postérieures, c'est-à-dire les atteintes dans la zone I, que ce soient les stades 1, 2 ou 3. Cela reste des formes limitées en nombre, mais ce sont des formes pour lesquelles le bénéfice du laser est plus important puisqu'on va éviter de détruire toute la rétine périphérique. Ce sont souvent les enfants les plus fragiles pour lesquels on évitera une anesthésie générale puisque l'injection peut être réalisée sous anesthésie locale pure.

M. le D^r PÉRON.- Merci pour cette présentation. Il a été répondu à ma question, sur la définition de cette population non éligible au laser.

J'aimerais avoir une réponse sur les données disponibles dans cette petite population définie. Ceux qui ne sont pas éligibles au laser. Je pense comprendre qu'ils étaient essentiellement exclus de l'essai RAINBOW. Y a-t-il des données disponibles ou un plan pour acquérir des données dans cette nouvelle population identifiée ?

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Non, les patients n'étaient pas non éligibles au laser. La randomisation pouvait les mettre dans un groupe ou l'autre. On n'excluait pas les patients non éligibles au laser. Ai-je répondu ?

M. le D^r PÉRON.- S'ils pouvaient être randomisés pour le traitement laser, ils étaient éligibles.

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- Oui, précisément. J'avais compris le contraire.

M. le D^r PÉRON.- Cette population non éligible au laser n'est pas représentée. Y a-t-il un plan pour avoir des données sur l'efficacité du traitement dans cette population non éligible au laser qui, du coup, n'est pas représentée pour l'instant ?

M. le Pr MATONTI, pour Novartis Pharma.- Dans l'étude RAINBOW ROP, ces enfants qu'on pourrait considérer comme non éligibles si le traitement ranibizumab avait une autorisation, seraient des enfants qui font partie de ce protocole, mais qui, pour des questions de randomisation et de crédibilité de l'étude, ont été randomisés de façon équivalente et ont pu malheureusement bénéficier du traitement laser avec non pas une inefficacité pour stabiliser la néovascularisation.

C'est ce qu'il faut comprendre. Le but est d'arrêter la néovascularisation, mais on n'anticipe pas le pronostic fonctionnel final, c'est-à-dire le champ visuel et l'acuité visuelle, qui est inanalysable pendant des années. Dès lors que l'on a détruit plus de 50 % de la surface de la rétine, cela ne peut pas être un résultat fonctionnel satisfaisant. Cela reste des enfants malvoyants.

Nous avons un recul sur ces enfants traités il y a des dizaines d'années par cryothérapie ou par laser sur les formes les plus postérieures. Nous avons pu éviter la cécité totale, mais pas la malvoyance.

Le design de l'étude était celui présenté. Mais si nous avions le choix, ce sont des enfants pour lesquels, en pratique clinique, mes collègues au CHU de Marseille, sur d'autres grands CHU où les enfants grands prématurés des maternités de niveau 3 sont gérés. Il s'agit uniquement d'une gestion dans des centres surspécialisés universitaires et pas laissés au libre choix d'ophtalmologistes non spécialisés. Ce sont des enfants pour lesquels la décision sera une décision « composite ». Le fait que l'enfant présente un sur-risque majeur à l'anesthésie générale et le fait que l'on soit opposé à la nécessité de détruire une surface de rétine non acceptable dès lors qu'il y a une autre solution à disposition.

M. LE PRÉSIDENT.- Serge, je ne me trompe pas, tu avais exactement la même question.

M. le Dr KOUZAN.- Exact.

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED], ce sera de dernière intervention.

[REDACTED], pour la HAS.- Pourquoi est-ce que vous n'incluez pas les formes agressives postérieures ? Et le libellé des formes non éligibles au laser est un peu large par rapport à la forme précise qui vous décrite. Pourquoi ne pas revendiquer directement votre demande dans les formes postérieures d'atteinte zone I, comme vous l'avez décrit ?

M^{me} GUTHUX (Novartis Pharma).- En rédigeant ce libellé de façon un peu plus large, cela permet d'inclure les patients pour lesquels l'anesthésie générale liée au laser serait très dangereuse.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup pour vos interventions. Nous allons délibérer entre nous.

M. LEIBA (Novartis Pharma).- Merci de nous avoir reçus encore une fois.

(Les représentants du laboratoire quittent la visioconférence.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est bon.

M. LE PRÉSIDENT.- Beaucoup de choses ont été dites, notamment Jean-Christophe a remis les choses au point : il n'y a pas de différence entre les deux bras, le laser est toujours possible dans la majorité des patients inclus dans l'essai ; et les atteintes postérieures agressives n'ont pas été distinguées des autres pour tester le médicament.

Je ne me trompe pas sur ces trois réflexions ?

M. Le P^r MERCIER.- Non, pas du tout. Ce sont de bonnes réflexions.

Le problème, c'est que l'étude a mis beaucoup de temps. Il y avait 87 centres et ils ont randomisé 225 patients. Il y avait trois patients par centre, avec des centres hétérogènes sur toute la planète. Ils ont pris les centres dits des pays développés parce que c'est le genre de traitement. C'est un problème difficile, compliqué, mais leur étude qui a été publiée dans le *Lancet* est négative, essentiellement.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est tellement peu fréquent qu'il leur était difficile de faire une étude vouée à étudier ce qui pouvait se passer chez les patients ne relevant pas du laser. Les atteintes postérieures agressives, c'est exceptionnel.

M. Le P^r MERCIER.- Non, ce n'est pas exceptionnel. Par contre, la randomisation entre laser et VEGF a nécessité toute une infrastructure en particulier des ophtalmologues pédiatriques spécialisés qui s'intéressent à la pathologie, dont le professeur Matonti est spécialiste. Il n'y en a pas beaucoup. C'est le facteur limitant. Les prématurés, il y en a un peu partout. Je peux donner les chiffres pour la France, c'est plus de cela.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai été irrité par la diapositive 4, car les données manquantes, ce ne sont pas des succès, mais des échecs.

Puis, j'ai été déstabilisé par la description par le spécialiste ophtalmo-pédiatre sur les risques du laser concernant notamment le champ périphérique (risques définitifs). Cela me gêne de me dire qu'il y a peut-être chez certains enfants une prise de risque de ne pas faire ce produit et de les soumettre quand même au laser. C'était pour faire part de mes états d'âme.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous comprenons. Le problème, c'est que nous avons peu de renseignements chez les patients. Nous parlons de risque de laser.

M. le P^r GUILLOT.- Peu, c'est...

M. le D^r DEGOS.- C'est un pléonasme, il n'y en a pas dans l'étude.

M. le D^r PÉRON.- Le bevacizumab est-il accessible dans cette indication pour comprendre le contexte ? Ils en ont parlé.

M. Le P^r MERCIER.- Réponse : oui. C'est lui qui était utilisé en premier en dehors de cette étude. En tout cas, c'est ce que nous dit Elsa Kermorvant, notre expert.

M. le D^r PÉRON.- C'est important pour le contexte.

M. le P^r GUILLOT.- AVASTIN n'a pas d'AMM dans cette indication.

M. le D^r PÉRON.- Il est prescrit hors AMM, d'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Claire propose de lire l'avis de Yossi Bonnaire.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Il souhaite transmettre son état d'esprit. Pour lui, le besoin médical n'est pas couvert dans les situations où le laser n'est pas réalisable et ces situations seraient les patients ne pouvant être traités par laser lorsque la balance bénéfice/risque de l'anesthésie générale est défavorable chez des patients prématurés les plus instables ou ne pouvant être traités par laser dans l'immédiat (impossibilité de visualiser le fond d'œil et formes rapidement évolutives nécessitant l'action rapide sur la maladie permettant la réalisation du laser dans un second temps) ou atteintes étendues en zone I pour pouvoir différer le laser et ainsi espérer conserver une plus grande surface de la rétine utile.

Il serait en faveur de réévaluer LUCENTIS après les résultats de l'étude de suivi à cinq ans et de demander une étude pour vérifier les caractéristiques des patients traités en France.

Je peux vous lire l'avis du Docteur Kermorvant qui avait expertisé le dossier. Concernant les patients pouvant bénéficier du traitement, également avec balance bénéfice/risque de l'anesthésie générale défavorable chez les patients les plus instables et il me semble que cela ne concernerait qu'un très petit nombre de patients. Certes, les enfants qui nécessitent un traitement pour leur rétinopathie ont souvent une dysplasie pulmonaire associée qui peut rendre l'anesthésie et le postopératoire plus délicats à gérer, mais pas au point que l'on soit amené à récuser l'AG. À l'âge auquel les patients sont habituellement opérés, il est exceptionnel qu'une comorbidité aiguë contre-indique une anesthésie générale. Les deux autres critères seraient impossibilité de visualiser le fond d'œil et formes rapidement évolutives qui sont effectivement des indications retenues d'anti-VEGF par les ophtalmologues pédiatriques qui complètent généralement le traitement avec du laser dans un second temps. Une autre indication serait l'atteinte étendue en zone I comme Yossi l'a précisée. Stricto sensu, ce ne sont pas des patients qui ne peuvent jamais bénéficier du laser. On se situe pour ces indications plutôt dans une perspective où les anti-VEGF viennent en complément, comme adjuvants, dans la stratégie thérapeutique, mais pas en dernier recours.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Aymeric ?

M. le D^r BINARD.- Je vais partager mes états d'âme. Nous avons une étude négative. Nous avons des inquiétudes sur la tolérance à long terme. Nous avons éventuellement une population d'intérêt inéligible au laser sur laquelle le laboratoire doit faire des études. Nous avons trop peu de données et trop d'inconnues, même dans cette population fragile, pour admettre au remboursement. C'est encore un produit qui mérite des études dans la population d'intérêt et ce qui doit être faisable.

M. Le P^r MERCIER.- Tu as raison. Nous l'avions conclu lors de la première évaluation. Nous n'avons pas de données pour pouvoir... Ce serait finalement difficile de donner un remboursement par la solidarité nationale.

M. Le D^r BINARD.- On ne peut pas écarter une perte de chance si la tolérance n'était pas bonne à long terme. Cela marche dans les deux sens. On peut se dire que cela pourrait être délétère.

M. LE PRÉSIDENT.- Julien est d'accord avec les propos d'Aymeric.

Nous pouvons passer au vote. Précédemment, LUCENTIS avait eu un SMR insuffisant. Nous allons voter. Traditionnellement, nous voyons si nous confirmons ou non notre vote précédent, si Mathilde est d'accord. Il faut dire SMR insuffisant ou suffisant ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Le laboratoire revendique un SMR suffisant sans une indication plus restreinte, les patients n'ayant pas l'indication du laser.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Néanmoins, comme la demande initiale était dans l'indication de l'AMM, vous devez vous prononcer globalement. C'est pourquoi vous décidez de ce que vous mettez au vote, mais les discussions semblent s'orienter vers un vote global : insuffisant ou suffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, parce qu'on ne peut pas modifier l'indication demandée faisant l'objet d'un vote lors d'une audition.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- La demande initiale était plus large. Vous pouvez saucissonner, mais vous devrez faire un vote miroir. Vous pouvez sélectionner la population et voter dedans. Je n'ai pas l'impression que c'est l'orientation que vous prenez au regard de vos discussions. Du coup, je fais partir un mail pour voter SMR suffisant ou SMR insuffisant ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est parfait.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je fais partir le mail. Le quorum est à 16, selon le même principe.

Il faut attendre que je compte. Si le SMR est suffisant, nous procéderons au bon après : ce que vous votez dans le suffisant et l'ASMR. Je vous laisse voter et je compte.

(Il est procédé au vote par mail.)

SMR insuffisant : 15 voix

SMR suffisant : 1 voix

SMR insuffisant à la majorité. Nous n'avons pas besoin de procéder à un autre vote.