



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 8 juillet 2020

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. SYLVANT – Réévaluation SMR et ASMR

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a pas de lien. Nous pouvons débiter. Nous faisons entrer l'expert.

(L'expert entre en séance.)

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour et merci de nous rejoindre. Après l'exposé de [REDACTED], l'évaluatrice, nous vous demanderons votre expérience sur la maladie de Castleman et ce que vous espérez de SYLVANT, puisque vous n'avez pas encore l'utilisation.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez la demande de réévaluation à l'initiative du laboratoire de la spécialité SYLVANT (siltuximab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, pour son inscription dans son indication obtenue en mai 2014 dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le VIH et l'HHV-8.

Dans l'avis du 15 avril 2015, vous aviez octroyé un SMR modéré et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Compte tenu des données cliniques disponibles limitées, vous aviez souhaité réexaminer SYLVANT sur la base des résultats de l'analyse actualisée des études cliniques et du registre des patients requis par l'EMA lors de l'octroi de l'AMM.

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans la prise en charge et un intérêt de santé publique.

L'examen initial avait porté sur les résultats de deux études de phase II. La première est l'étude de supériorité MCD2001 contrôlée randomisée, en double aveugle, menée chez 79 patients ayant une maladie de Castleman multicentrique symptomatique, non infectés par le VIH et le HHV-8. Elle avait permis de démontrer la supériorité du siltuximab versus placebo en termes de taux de réponse tumorale et symptomatique durable avec un taux de réponse de 34 % dans le groupe siltuximab avec une majorité de réponses partielles versus 0 % dans le groupe placebo. La survie globale était un critère secondaire exploratoire, et à la date du précédent examen, les médianes n'avaient pas été atteintes. Dans cette étude, la qualité de vie avait fait partie des critères de jugement secondaires exploratoires.

La deuxième étude est l'étude de suivi non comparative MCD2002 en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme. Les résultats intermédiaires précédemment examinés avaient porté sur 19 patients suivis pour une durée médiane de cinq ans.

Les principales nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont les résultats de survie globale actualisés de l'étude de supériorité, les résultats finaux de l'étude de tolérance ainsi que les données actuellement disponibles issues d'un registre observationnel de patients dans la maladie de Castleman qui a été mis en place en 2016.

Concernant les résultats actualisés de survie globale de l'étude MCD2001, après un suivi médian de cinq ans, il y a eu 6 décès sur 53 patients (11 %) du groupe siltuximab et 5 décès sur 26 patients (19 %) du groupe placebo. Les médianes de survie globale n'ont toujours pas été atteintes.

Concernant les résultats finaux de l'étude de suivi non comparative MCD2002, ils portent sur un total de 60 patients avec un suivi médian de six ans. Les événements indésirables rapportés ont été concordants avec le profil de tolérance précédemment décrit. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les infections des voies respiratoires supérieures (67 %), la fatigue (52 %) et les affections cutanées. Des événements indésirables de grade supérieur ou égal à 3 sont survenus chez 60 % des patients, dont l'hypertension, rapportée chez 13 % des patients. Comme précédemment constatés, les événements indésirables conduisant à l'arrêt du siltuximab ont été rares et ont concerné 3 % des patients. Aucun cas d'affection maligne secondaire n'a été rapporté au cours des études.

La troisième source de nouvelles données est le registre ACCELERATE ayant inclus près de 500 patients ayant la maladie de Castleman depuis 2016, dont 157 ayant une maladie de Castleman multicentrique HHV-8 négatif. Parmi eux, 76 ont reçu un traitement par siltuximab. La réponse au traitement a été évaluée non par patient, mais par schéma thérapeutique. Au total, pour les 76 patients, il a été enregistré 84 schémas thérapeutiques incluant le siltuximab et avec une réponse évaluable. Le taux de réponse a été évalué selon un critère composite prenant en compte à la fois des critères tumoraux, biologiques et cliniques tels qu'établis récemment en conférence de consensus international. Sur la base de ce critère composite, il a été observé une réponse partielle ou complète pour 55 % des schémas thérapeutiques incluant le siltuximab. En termes de tolérance pour 89 patients traités par siltuximab et sans précision sur le type de maladie de Castleman traité, quatre événements indésirables graves ont été rapportés sous siltuximab : un cas d'hypotension, un cas de thrombocytopénie, un cas de neuropathie et un cas de DRESS.

Nous n'avons pas reçu de contributions patients.

Nous avons sollicité l'expertise du Docteur Lionel Galicier, membre du Centre de référence de la maladie de Castleman à l'hôpital Saint Louis, et je lui cède la parole.

M^{me} DEGOS, Présidente. - Vous avez la parole.

M. le D^r GALICIER. - C'est la première fois que je fais cet exercice. J'espère que cela correspondra à vos attentes.

Quelques précisions sur la maladie de Castleman, qui sont importantes pour comprendre les enjeux de l'essai MCD2001. La maladie de siltuximab désigne plusieurs pathologies différentes. Parmi celles-ci, il y a deux maladies systémiques générales : une maladie associée au virus HHV-8 qui ne nous intéresse pas ici et une maladie dite « idiopathique » qui nous intéresse ici dont la physiopathogénie est principalement médiée par l'interleukine 6, responsable de la plupart des symptômes de cette maladie.

C'est une maladie qui s'exprime certes sous une forme tumorale avec des adénopathies et une splénomégalie, mais souvent de taille modérée, mais surtout par des signes généraux très marqués, un syndrome inflammatoire très marqué, une anémie très marquée, une fatigue et différentes complications allant d'une anasarque, jusqu'à des cytopénies, des neuropathies associées.

En ce qui nous concerne, l'objectif du traitement chez ces malades n'est pas la réduction du syndrome tumoral, mais le contrôle des signes généraux et de l'inflammation qui sont la cause de la morbidité chez ces malades.

Les données rapportées par [REDACTED] : vous avez pu vous-même constater qu'il n'y a pas énormément de données complémentaires par rapport au précédent examen effectué de cette molécule. En revanche, il s'est passé des choses depuis lors dans la maladie de Castleman. Il y a eu la création du réseau international auquel nous participons, qui est un réseau monté par un médecin qui a contracté cette maladie, un médecin américain, dans lequel est très impliqué le Docteur Van Rhee, investigateur principal de l'essai CMD2001. Dans le cadre de ce réseau ont été mises en place des recommandations diagnostiques qui prennent beaucoup plus en compte les signes systémiques, le syndrome inflammatoire, au moins de façon aussi importante que l'histologie et le syndrome tumoral.

C'est le premier point. Quand nous reprenons les malades MCD2001 traités par siltuximab (52 ou 53), 16 aujourd'hui n'entreraient plus dans ces critères diagnostiques. 30 % des malades, à peu près, du bras siltuximab de MCD2001 ne seraient aujourd'hui pas traités par un anti-IL6.

Quand nous regardons le devenir précisément de ces malades, c'est souligné dans le papier sur les recommandations internationales. A cette occasion ont été reprises les données de cet essai. Ces malades qui ne rentrent pas dans les critères ne répondent pas à l'anti-IL6, puisque non inflammatoires.

Les principaux écueils de l'essai étaient, probablement sous une pression de recrutement, d'inclure des malades sans indication au traitement. Ils sont en médiane à 17 de CRP pour une maladie où, quand on est malade, on a entre 100 et 200 de CRP. On a déjà un problème de recrutement dans ce premier essai, de critère d'inclusion.

Puis les critères de jugement prennent beaucoup en compte le syndrome tumoral et pas du tout la réponse inflammatoire et tous les symptômes qui n'étaient pas dans la réponse symptomatique. Il n'y avait pas la CRP.

Dans cet essai, les investigateurs perdent énormément la puissance pour démontrer l'efficacité du traitement.

À l'occasion des conférences de consensus pour établir les recommandations internationales thérapeutiques et diagnostiques, les données ont été reprises et aboutissaient en termes de réponse symptomatique à plutôt 56 % de réponse pour le siltuximab avec un critère composite, prenant en compte, cette fois-ci, le syndrome inflammatoire.

L'essai de tolérance montre des résultats attendus pour ce type de molécule : très peu d'effets secondaires graves, justifiant l'arrêt du traitement. Une petite alerte par rapport aux alternatives sur l'hypertension et les hyperlipidémies, plus fréquentes qu'attendu.

Les données d'ACCELERATE n'apportent pas grand-chose de plus. C'est une extraction très partielle, un registre encore assez jeune. Elles confirment que quand on utilise siltuximab avec critère composite tumoral et syndrome inflammatoire, on a entre 50 et 60 % de réponse.

Ensuite, comment se placerait le siltuximab dans la stratégie thérapeutique ? Dans la maladie, nous avons un besoin de médicaments bloquant la voie de l'IL6. En termes d'alternatives, en France, nous avons essentiellement les anti-récepteurs à l'IL6 et non pas les anti-IL6. Celui utilisé depuis longtemps, parce qu'il a une AMM pour cela au Japon et qu'il a été développé pour cela au Japon, c'est le tocilizumab, avec des doses plus importantes que dans la polyarthrite rhumatoïde, donc en dehors de l'AMM en France. C'est un produit que nous avons pu utiliser dans le cadre d'une RTU pendant quelques années. Cette RTU est maintenant terminée et il n'y a pas eu de demande d'AMM par le laboratoire dans cette indication. Nous utilisons ce médicament avec efficacité, nous en sommes contents, mais sur le plan législatif, l'accès à ce traitement en dehors des CHU et de certains centres est peut-être plus difficile.

Y a-t-il d'autres alternatives aux anti-IL6 ? Oui. Elles interviennent en seconde ligne ou chez des malades peu inflammatoires. C'est essentiellement les médicaments anti-CD20, donc le rituximab. En première ligne, nous adressons à un profil de patients un peu différent, qui sont plutôt moins inflammatoires que ceux auxquels on propose les anti-IL6 en première ligne.

Est-ce que ces médicaments ont une efficacité ? Le tocilizumab est très efficace. Les patients ont un bénéfice en qualité de vie indéniable. Ce sont des malades hospitalisés qui se remettent à travailler. Le gain en survie est plus difficile à montrer. La survie de ces malades n'est pas si mauvaise à moyen terme et c'est une maladie rare. Le gain en survie est plus difficile à montrer chez ces patients. Nous avons des survies entre 85 et 90 %, entre deux et cinq ans. Ils sont souvent corticostéroïdes sensibles.

La population cible est probablement moins importante que celle avancée dans le dossier remis par le laboratoire. Dans le cadre du centre de référence sur un an, l'année dernière, nous avons six MCD idiopathiques qui venaient d'ailleurs que chez nous. Le centre de référence est encore très jeune. Ce n'est pas exhaustif, mais 80 à 100 malades par an, cela me paraît très au-delà des chiffres réels d'incidence de la maladie. Après, cela reste un traitement suspensif. Les malades vont se cumuler avec le temps.

Il y a une autre petite chose à discuter pour nous, qui est plus pragmatique. Le médicament n'existe que sous une forme intraveineuse alors que le tocilizumab est sous-cutané. Chez les malades, quand on espace les perfusions et réduit la dose, on passe les malades en sous-cutané à domicile. Cela ne sera pas possible avec ce traitement.

En résumé, nous avons besoin de médicaments anti-IL6. Il est vraisemblable que ce traitement fonctionne de façon un peu plus importante de ce que peuvent démontrer les essais compte tenu

des écueils sur les critères d'inclusion et les critères de jugement initiaux. Nous avons aujourd'hui une alternative que nous utilisons, dont nous sommes contents, mais nous l'utilisons hors AMM et dans des posologies en dehors de l'AMM.

Profil de tolérance favorable et une population cible vraisemblablement assez faible.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup. Nous allons vous poser des questions.

En dehors de l'avantage théorique et l'aspect pratique que ROACTEMRA qui n'a pas d'AMM, attendez-vous quelque chose de plus par rapport au ROACTEMRA ?

M. le D^r GALICIER.- Non. Nous n'avons pas d'essai comparatif. Il est difficile de dire si l'un est supérieur à l'autre.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sur le plan théorique, presque ?

M. le D^r GALICIER.- Sur le plan théorique, c'est difficile de dire que nous en attendons quelque chose de plus que le tocilizumab. Il n'y a pas énormément d'arguments pour penser que ça puisse être un ajout.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sur le plan académique, il n'y a pas d'essai de ROACTEMRA en cours ?

M. le D^r GALICIER.- Non. Le laboratoire n'est pas.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il ne faut pas attendre le laboratoire pour un essai académique.

M. le D^r GALICIER.- Il faudrait un essai académique. C'est difficile. C'est à cela que se sont heurtés... Six malades par an ! Ce n'est pas facile à monter sauf à faire un essai international, qui se fera peut-être grâce au CDCM mais Van Rhee est très impliqué dans le CDCM et dans le développement du siltuximab.

M^{me} DEGOS, Présidente.- D'après les études fournies, pensez-vous que l'on peut dire clairement que le contrôle des signes systémiques et syndromes inflammatoires et la morbidité sont démontrés ou juste observés dans l'étude observationnelle faite d'après (ACCELERATE) ?

M. le D^r GALICIER.- En fait, il y a des éléments de réponse, même si la démonstration n'est pas très jolie. Notamment quand les données de CMD2001 ont été reprises en conférence de consensus sur les critères diagnostiques, le taux de réponse des malades s'améliore avec le nombre de critères mineurs. Plus les malades sont inflammatoires ou ont un symptôme systémique plus ils répondent au siltuximab.

M. le P^r GUILLOT.- Merci pour votre rapport informatif. Nous sommes vraiment sur une maladie rare pour ne pas dire exceptionnelle sur le territoire. C'est un sous-groupe d'une maladie pas très fréquente. Est-ce que vous pensez que la prescription de ce médicament devrait être limitée à un certain nombre de centres ou à la validation d'une RCP nationale ou est-ce que vous pensez que tout hématologue-oncologue a la possibilité de prescrire où qu'il soit ?

M. le D^r GALICIER.- C'est une maladie dont le diagnostic est difficile, histologique et clinique. Je validerai les indications par les centres de référence et de compétence sur le territoire. C'est très peu de malades. Ce n'est pas un travail exceptionnel pour les centres de référence et de compétence.

Chez nous, il y a des réunions pluridisciplinaires avec les anapathes qui permettent de relier l'histologie, etc., puisque c'est une maladie de définition histologique et clinique. L'indication doit être validée par ce type de réunions. Il y a différents centres de compétence sur la France.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Dans votre expérience, combien de temps met-on à faire le diagnostic ?

M. le D^r GALICIER.- Entre deux et trois ans. Parfois, c'est plus rapide, mais nous avons vu des malades diagnostiqués 10 ans après, car il y a très peu de syndrome tumoral et les histologies sont difficiles à obtenir.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce que les anti-IL6 sont indiqués dans la même façon dans un Castleman avec ou sans syndrome Pumps ?

M. le D^r GALICIER.- L'overlap avec syndrome Pumps est à deux niveaux. Il y a des ganglions de type Castleman dont l'histologie est celui de Castleman au cours de syndrome Pumps qui accompagnent d'authentiques proliférations plasmocytaires clonales. Là, le traitement est celui de la prolifération plasmocytaire clonale, qu'elle soit osseuse (cas le plus fréquent) ou intra-ganglionnaire (dans le Castleman). C'est le traitement d'une maladie tumorale. Nous en revenons au traitement classique des plasmocytomes ou myélome.

Il y a néanmoins quelques malades qui peuvent avoir des syndromes se rapprochant d'un Pumps au cours d'une maladie de Castleman, parce qu'ils partagent le même environnement cytokinique. Nous pouvons avoir des neuropathies au cours d'un Castleman et elle peut régresser avec le traitement de la maladie de Castleman.

Quand nous sommes dans le cadre d'une prolifération clonale, nous nous attachons au diagnostic, à chercher ce type de prolifération, c'est-à-dire à typer les plasmocytes du ganglion pour être sûr qu'ils ne sont pas monotypiques avant de nous lancer dans des anti-IL6.

M. le P^r DUFOUR.- Actuellement, vous utilisez plus le tocilizumab. Nous avons vu le siltuximab en 2015. Nous avons donné un avis favorable au remboursement avec un SMR modéré. Le produit est disponible dans cette indication ou pas ?

M. le D^r GALICIER.- Oui, le produit est disponible, mais il n'est pas dans la T2A, il est facturé aux hôpitaux avec un coût important. Nous utilisons le tocilizumab pour cette raison.

M. le P^r DUFOUR.- Ce doit être pareil pour le tocilizumab, puisqu'il n'a pas l'AMM. Quand vous avez le choix, vous prenez le tocilizumab.

M. le D^r GALICIER.- Oui, car comme il avait une RTU, il a été pris en charge dans cette indication. En pratique, il est toujours pris en charge dans cette indication même si la RTU a disparu.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci. D'autres questions à notre expert ?

(Réponse négative)

Merci beaucoup. On vous remercie. Vous nous avez beaucoup éclairés. Nous allons pouvoir discuter entre nous et procéder au vote. À bientôt et merci.

(L'expert quitte la visioconférence.)

Avec vous des questions ou commentaires ou est-ce clair ?

M. le P^r GUILLOT.- Nous sommes dans une situation un peu particulière aujourd'hui, comme nous avons déjà eu dans d'autres cas. Nous avons un produit admis au remboursement, mais qui n'est pas sur la liste en sus, donc les praticiens prennent le cousin de ce produit qui n'a pas l'AMM, mais qui est plus facilement remboursable que celui qui a l'AMM. C'est une situation paradoxale.

Je ne sais pas quelle sera la décision de la Commission sur ce produit, mais il serait important de signaler (je pense que nous allons continuer à le prendre) que c'est le seul traitement ayant l'AMM de cette maladie rare. Nous sommes dans une situation particulière.

Avec les données et l'avis de l'expert, nous avons les arguments pour augmenter le SMR. Mais je ne vois pas les arguments pour augmenter l'ASMR. Quant à l'ISP, de mon point de vue, il n'y est pas.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Autre commentaire ?

M. Le P^r MERCIER.- J'étais estomaqué de voir que nous utilisons un médicament qui n'a plus de RTU, mais qui est toujours remboursé, sans raison, alors que le seul médicament évalué de façon un peu plus sérieuse a une AMM et n'est pas valorisé.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il n'est pas disponible surtout.

M. Le P^r MERCIER.- C'est paradoxal.

M. le P^r GUILLOT.- C'est l'effet pervers des règles comptables. Le tocilizumab a une forme en sous-cutané, donc il se fait à la maison. Il n'est pas dans le séjour. C'est complètement débile sur le plan médical.

M. Le P^r MERCIER.- On lui donne une ISP parce qu'il est fait à la maison.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous avons déjà dit tout à l'heure que nous ne donnons pas d'ISP pour des commodités d'usage.

M. le P^r CLANET.- C'est le tocilizumab qui est à la maison.

M. le P^r GUILLOT.- C'est pourquoi il est utilisé : il y a moins de contrôle de son utilisation et il est remboursé plus facilement. C'est tortueux comme raisonnement. Ce sont les effets pervers des effets purement comptables.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Actuellement, le SYLVANT n'est pas disponible.

[REDACTED], pour la HAS.- Il est disponible, mais, à l'hôpital, comme il n'est pas sur la LZR, il coûte cher. La bonne entente entre pharmaciens et cliniciens fait que les cliniciens prescrivent le tocilizumab.

M. Le P^r MERCIER.- Il est important de garder une bonne entente avec les pharmaciens.

M. le D^r LENGLINÉ.- Je reviens au dossier et à la réévaluation. L'apport des données supplémentaires que nous avons à mon sens ne permet pas vraiment de changer d'avis, n'apporte rien pour changer l'avis fait à l'époque. Malheureusement, le dossier était faible à l'époque et ne s'est pas transformé en dossier plus intéressant. Si nous revenons au dossier, en dehors des problématiques d'utilisation des médicaments et d'accès, il n'y a pas de raison de changer les conclusions.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Y compris pour le SMR ?

M. le D^r LENGLINÉ.- Il était demandé des données à long terme d'efficacité et de tolérance, de mettre en place un registre.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le registre est fait.

M. le D^r LENGLINÉ.- C'est fait. Il n'y a pas de signal de mauvaise tolérance. L'efficacité sur la survie n'est pas évaluable puisque le besoin de santé n'est pas tellement la survie. Je n'ai pas envie...

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous avons demandé d'actualiser les résultats, de faire un registre, ils l'ont fait. Il ne faut pas dire qu'ils n'ont rien fait.

M. le D^r LENGLINÉ.- Non, mais il n'y a pas de données.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tu trouves qu'ils ont bien travaillé, mais que cela n'apporte pas de données complémentaires.

M. le D^r KOUZAN.- Y a-t-il des données sur le tocilizumab dans le Castleman ?

M. le P^r GUILLOT.- A priori, il a dit non.

M. le P^r CLANET.- Il a dit que non.

M. le Dr LENGLINÉ.- Il y a une AMM au Japon. Il doit y avoir des données. Il n'y a pas d'étude ouverte ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Il est dommage de ne pas avoir posé directement à Galicier.

Nous allons voter, mais il faut acter une bonne volonté de mettre à disposition les résultats demandés, même s'ils ne permettent pas d'être meilleurs que les précédents. Ils ont été actualisés et le registre est en cours. Tout le monde ne veut pas dire ça.

Nous passons au vote. La firme demande ISP, SMR important et ASMR III.

Je pense qu'avec ce que nous avons dit, le SMR mérite de passer de modéré à important. En revanche, l'ISP et l'ASMR III me paraissent surdimensionnés.

Il n'y a plus d'autres questions ?

M. le Dr DUFOR.- L'ASMR, c'est par rapport au placebo ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, nous n'avons que cela. On ne vote pas par rapport à ROACTEMRA, il n'y a pas de données et nous ne sommes pas dans l'AMM.

M^{me} KONE, pour la HAS.- J'ai regardé dans la RTU rendue en 2014 pour le ROACTEMRA et examinée par la Commission. Des études avaient été faites au Japon et sont listées. Il y a bien tocilizumab dans la maladie de Castleman. Il y a bien des données japonaises.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous ne les avez pas.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, parce qu'on n'examine pas sur ROACTEMRA. Ce sont des études publiées entre 2000 et 2008 qui ont évalué tocilizumab chez des patients corticodépendants, en échec de la corticothérapie.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous pouvons passer au vote.

M. le Dr GUILLOT.- Est-ce que nous restreignons la prescription ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Dans les maladies inflammatoires et symptomatiques.

M. le Dr CLANET.- Il faut laisser dans une RCP.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout à fait d'accord. Bien sûr. Ce sera dans le cadre des centres de référence et de compétence, avec RCP pluridisciplinaire. Pour six malades par an, cela devrait être faisable.

Nous y allons.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Contre l'ISP : 17 voix

SMR important : 12 voix

SMR modéré : 5 voix

ASMR IV : 15 voix

ASMR V : 2 voix

SMR important et ASMR de niveau IV.

M^{me} DEGOS, Présidente.- On restreint aux centres de référence et de compétence.

M. le P^r CLANET.- Est-ce qu'il faut une phrase magique, Mathilde ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Mathilde ne participe pas à l'examen de ce dossier. Dans tous les cas, c'est important/IV. C'est comme vous voulez, mais comme il y a un comparateur cliniquement pertinent, le tocilizumab, mentionné dans le document préparatoire, il n'entre pas dans les critères de liste en sus. Il entrerait s'il n'y avait pas de comparateur cliniquement pertinent. À vous de décider s'il faut ajouter une phrase.

M^{me} DEGOS, Présidente.- On peut essayer de mettre une phrase pour éviter le mésusage de l'utilisation d'un médicament hors AMM.

M. le P^r CLANET.- Mathilde dit qu'il faut la mettre.

M. le P^r GUILLOT.- Oui.

M^{me} KONE, pour la HAS.- D'accord.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Est-ce que nous pouvons adopter sur table ou il faut revoir l'avis ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est à vous de décider.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous sommes prêts à voter sur table.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Cela ne nous pose pas de problème.

M. le P^r GUILLOT.- Avec la petite phrase.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Et avec la réunion pluridisciplinaire, les centres de référence.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Très bien.