



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 septembre 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 – Audition – Réévaluation SMR et ASMR

(Les représentants de Eusa Pharma France rejoignent la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Merci de votre participation. Désolé du retard pris et que nous vous imposons. Pour autant, nous essaierons de nous tenir dans les temps, donc 15 minutes de présentation. Auparavant, notre chef de projet, [REDACTED], va faire un résumé sur le SYLVANT.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Je stipule qu'il n'y a pas de déport pour ce dossier, donc les membres n'ont pas de conflit d'intérêts. Et dans la salle d'attente, je pense qu'il y a votre expert, M. Gyan.

M. le D^r GYAN, pour Eusa Pharma.- Non, je suis présent.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous recevez le laboratoire Eusa Pharma pour une audition dans le cadre de la demande de réévaluation de la spécialité SYLVANT siltuximab, 100 et 400 mg, en poudre pour solution à diluer pour perfusion dans le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique, non infectés par le VIH et l'HHV-8.

Pour rappel, vous avez examiné le dossier le 8 juillet dernier et octroyé un SMR important et une ASMR IV dans l'indication concernée. Vous n'avez pas reconnu l'ISP, considérant à la fois la gravité de la maladie et sa rareté, le besoin médical partiellement couvert identifié, la réponse partielle au besoin médical que le siltuximab continue à apporter, l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité et l'absence d'impact à ce jour démontré sur la mortalité, l'absence d'élément permettant d'étayer une absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie en l'absence de données robustes de qualité de vie.

Considérant la place dans la stratégie thérapeutique, vous avez considéré qu'actuellement, SYLVANT est la seule thérapie à disposer d'une AMM en France dans l'indication et, par conséquent, restait la biothérapie de choix dans cette indication.

En termes de comparateur, vous avez retenu en comparateur cliniquement pertinent la spécialité ROACTEMRA le tocilizumab, utilisée hors AMM et recommandée en France et au niveau international et ayant bénéficié d'une RTU dans l'indication.

En termes de population cible, vous avez estimé que la population cible prévalente de SYLVANT était d'environ 40 à 75 patients en France, ceci se basait principalement sur une étude prospective américaine réalisée entre 2000 et 2009 dans deux centres de référence auprès de 59 patients adultes atteints de la maladie de Castleman multicentrique.

C'était déjà l'étude retenue lors de l'examen initial en 2015 pour le calcul de la population cible. Je cède la parole au laboratoire.

M. MAYDAT (Eusa Pharma).- Comment cela se passe pour les diapositives ? Est-ce que vous les passez ou nous les affichons ?

M. LE PRÉSIDENT.- Les deux sont possibles. Je ne sais pas ce qui est prévu.

M. MAYDAT (Eusa Pharma).- Nous pouvons les afficher.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Les deux sont possibles, vous pouvez les afficher. Nous les avons toutes reçues.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous laissons 15 minutes.

M. MAYDAT (Eusa Pharma).- Bonjour à tous. Je suis Jacques Maydat, responsable du laboratoire Eusa Pharma, laboratoire spécialisé dans les maladies rares et l'oncologie. Merci de nous recevoir aujourd'hui et de nous entendre sur le dossier SYLVANT.

Nous avons pris bonne note de l'appréciation du dernier avis de la Commission de la Transparence qui reconnaît un SMR important à SYLVANT, un ASMR IV dans l'indication, le fait que c'est la seule biothérapie à disposer d'une AMM et l'absence d'alternative thérapeutique disposant d'une AMM. Nous reconnaissons l'importance et la pertinence du message de la Commission qui mentionne le caractère incontournable de SYLVANT. Je cite : « Il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint de cette pathologie sans disposer du siltuximab. »

Pour autant, vous en conviendrez, les enjeux demeurent extrêmement importants. L'objectif est de reconsidérer les éléments pour les aligner à la réalité et la valeur de SYLVANT. Je suis accompagné de deux experts, Emmanuel Gyan et Éric Oksenhender, à qui je passe la parole.

M. le D^r GYAN, pour Eusa Pharma.- Je suis Emmanuel Gyan, chef de service d'hématologie et thérapie cellulaire au CHU de Tours. Merci de me donner la parole.

En pratique, j'ai porté un intérêt à la maladie de Castleman depuis plusieurs années, en particulier par le biais d'investigation. C'est une maladie rare, particulièrement grave parce qu'on peut en mourir, une présentation clinique complexe nécessitant une intervention pertinente et rapidement efficace.

Quand nous nous plaçons avant 2015, nous avons plusieurs options multiples dans la maladie de Castleman dans laquelle il était difficile de faire le choix sur les thérapeutiques pertinentes pour les patients en première ligne, en cas d'échec du traitement de première ligne et éventuellement plus tard au cours du parcours évolutif du patient.

Quand nous avons été approchés pour une expérimentation clinique, visant à mesurer la place d'un anti-IL6 dans la maladie de Castleman, cela a été extrêmement intéressant d'un point de vue scientifique. Au niveau physiopathologique, c'était extrêmement pertinent. C'était aussi l'opportunité de trouver des solutions pour mieux placer l'indication de l'anti-IL6 dans la maladie de Castleman. C'est pourquoi nous avons choisi de donner suite à cette proposition d'étude

clinique. Nous l'avons fait savoir au niveau régional en région Centre pour que les collègues plus distants du CHU puissent y penser en cas de découverte d'une maladie de Castleman, ce qui très rare.

Nous avons été critiqués pour cela disant : « Comment se fait-il que nous ouvrons des essais dans des maladies aussi rares que celle de Castleman ? » Mais nous avons persisté en disant : « C'est important que l'on s'y mette tous pour avoir des réponses pour mieux soigner les patients atteints de maladie de Castleman idiopathique. »

Cette approche de réseau a fonctionné. C'est un collègue de Blois qui nous a adressé un patient de 46 ans, en arrêt de travail devant des douleurs abdominales, des signes généraux avec des sueurs nocturnes, une perte de poids de plus de 10 kg. Il avait les critères d'inclusion dans l'étude. Il a été randomisé dans l'étude qui avait un comparateur reconnu comme pertinent à l'époque, le placebo.

Le sort a fait qu'il a eu le siltuximab et non le placebo. Les signes généraux ont disparu. Il a repris du poids. Les évaluations en imagerie ont confirmé de façon progressive l'apparition d'une réponse complète sur les adénopathies présentes au niveau lombo-aortique et responsables de douleurs qui ont aussi disparu. Actuellement, le patient va bien. Il est traité par siltuximab toutes les six semaines avec une tolérance acceptable. C'est une hypertriglycémie très bien contrôlée médicalement.

Nous avons maintenant une étude comparative qui apporte des réponses aux questions que nous nous posions à l'époque. Cela nous permet de placer (vous l'avez reconnu) le siltuximab comme la thérapeutique de choix dans la maladie de Castleman multicentrique.

Aujourd'hui, nous souhaiterions pouvoir donner ce médicament à des malades qui entrent dans la maladie de Castleman multicentrique idiopathique dans le cadre d'une prise en charge en réseau, à la fois anapath pour que le diagnostic soit bien conforté par l'expertise d'anapath référent et sur le plan clinique en lien avec l'expertise du centre de référence.

Le problème rencontré avec l'évaluation actuelle du produit, c'est celle d'une inégalité territoriale d'accès à des soins conformes pour les patients. Pour donner un exemple régional, dès lors qu'un médicament n'est pas en sus des GHS, beaucoup de centres hospitaliers refusent de le donner aux patients. Il se passe éventuellement un transfert du patient au CHU local qui le mettra à disposition moyennant une négociation ardue avec nos collègues pharmaciens qui ont une réponse inégale à ce type de demandes.

Nous aimerions que pour ces patients ayant des maladies rares, graves, ayant besoin d'être soignés au plus près de chez eux, en particulier dans des régions très vastes comme la mienne, nous puissions proposer un médicament sans avoir à négocier au cas par cas, surtout que le traitement est urgent dans un certain nombre de cas. Avec l'aide de la Commission, nous avons rassemblé l'opportunité de résoudre la difficulté d'organisation des soins. Cette Commission en a le pouvoir. Nous pensons que ce serait dommage de passer à côté.

Je donne la parole au Professeur Éric Oksenhendler.

M. le D^r OKSENHENDLER, pour Eusa Pharma.- Bonjour. Je dirige le département d'immunologie clinique de l'hôpital Saint-Louis. Je me présente devant vous en tant que responsable du centre de référence maladies rares pour la maladie de Castleman et en tant que représentant pour la France dans le groupe coordonnateur international que l'on appelle le CDCN sur la pathologie.

Je suis responsable de la RCP nationale. À ce titre, je dois pouvoir donner des conseils thérapeutiques, pertinents et éthiques, bien entendu dans le respect de la loi, mais aussi tenant compte de l'accessibilité des produits.

La situation a beaucoup évolué depuis l'avis rendu en 2015. Depuis, des recommandations nationales et internationales ont été publiées. Un suivi long terme a été obtenu pour le siltuximab. Aucune nouvelle donnée sur le tocilizumab n'a été apportée. Le tocilizumab n'était pas un comparateur pertinent en 2015 et vous l'aviez reconnu.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous vous entendons très mal.

M. le D^r OKSENHENDLER, pour Eusa Pharma.- Je suis désolé.

Le tocilizumab n'était pas un comparateur pertinent en 2015. Il ne l'est toujours pas en 2020, même si nous pouvons reconnaître une certaine pertinence de son activité biologique au moins dans cette maladie.

J'en expose l'argumentaire en diapo 5. À l'époque, il n'y avait qu'une étude non comparative sur un nombre très limité de patients, publiée en 2005, et rien depuis. La RTU n'a pas été utilisée. Elle a été abandonnée. Actuellement, les médecins jonglent avec un nombre important de molécules, 33 molécules utilisées chez 69 patients dans le registre ACCELERATE présenté au congrès de l'ASH l'année dernière.

Dans les recommandations nationales et internationales, le tocilizumab n'est qu'une option parmi d'autres et seulement en cas de non-disponibilité du siltuximab. Son intérêt dans le parcours de soins est très limité. C'est un médicament d'exception et la forme sous-cutanée ne peut pas être prescrite en ville hors AMM.

Pourquoi devons-nous rendre le siltuximab accessible ? Les arguments sont en diapo 6.

Nous avons des recommandations internationales (article du CDCN en 2018) et des recommandations nationales (PNDS publié par la HAS en 2019). Dans ses recommandations, le siltuximab apparaît comme le traitement de référence en première ligne pour la maladie de Castleman multicentrique idiopathique. Ce médicament est le seul à avoir une AMM dans son indication en France, en Europe et aux États-Unis. Enfin, comme l'a rappelé Jacques Maydat, la Commission souligne dans l'avis qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient atteint de cette pathologie sans disposer de ce médicament.

Or, dans les faits, ce médicament n'est absolument pas accessible.

Nous avons donc besoin pour recommander en RCP la prescription du siltuximab qu'il soit réellement accessible partout sur le territoire, même si la prescription initiale doit rester conditionnée par l'avis d'un centre de référence ou compétence ou par la RCP nationale. C'est un principe fondamental pour la prise en charge des maladies rares.

Je souligne en diapo 7 la chance que nous avons. Dans le cadre des maladies rares et a fortiori très rares comme ici, il est rare d'avoir un médicament qui a été développé spécifiquement pour cette indication, qui a fait la preuve de son efficacité dans un essai randomisé, qui a obtenu l'AMM et qui est maintenant utilisé dans presque toute l'Europe et les États-Unis. Ce médicament apporte une réponse importante et indispensable à des besoins non couverts. Il doit absolument être accessible en France.

M. MAYDAT (Eusa Pharma). - Mesdames et Messieurs, je ne vais pas répéter ce que les experts viennent de dire bien mieux que je pourrais moi-même le faire. Pour nous, SYLVANT est susceptible d'avoir un impact significatif sur la santé publique chez les patients atteints de la maladie de Castleman idiopathique.

Concernant la population cible, je serai bref. Cette dernière nous semble largement sous-estimée. En effet, la reconnaissance de la maladie a évolué ces dernières années. Sa prévalence est dynamique. À en juger des dernières données, 13 nouveaux cas ont été initiés en 2019 en France. Ce chiffre est concordant avec les dynamiques observées des différents pays européens.

C'est pourquoi il nous paraît important de réajuster cette population. Nous nous engageons à revenir vers vous avec des données de vie réelle issue du registre afin de réévaluer et préciser au mieux la taille de la population.

En guise de conclusion, vous l'aurez compris, j'espère que nous avons réussi à vous convaincre avec les éléments partagés par les experts. Maintenant, c'est à vous de décider. Vous pouvez décider de nous arrêter ou nous donner le feu vert et nous laisser continuer.

Nous sommes à votre entière disposition pour répondre à vos questions. Merci de votre attention et merci aux experts.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci beaucoup à vous tous. C'était très clair. Je laisse la parole aux membres de la Commission s'il y a des questions.

J'en pose une question aux experts. Avons-nous des biomarqueurs spécifiques pour la maladie ?

M. le Dr OKSENHENDLER, pour Eusa Pharma. - Nous n'avons aucun biomarqueur spécifique ni sur l'histologie ganglionnaire, ni sur la possibilité d'une maladie clonale avec des mutations somatiques par exemple, ni sur le profil cytokinique qui a largement été exploré par l'équipe du CDCN et qui ne montre pas une signature spécifique.

M. le D^r GYAN, pour Eusa Pharma.- Le biomarqueur, c'est l'anapathe.

M. le D^r OKSENHENDLER, pour Eusa Pharma.- On ne m'entend pas ?

M. LE PRÉSIDENT.- Si parfaitement.

M. le D^r OKSENHENDLER, pour Eusa Pharma.- Il n'y a pas de biomarqueur spécifique d'un point de vue diagnostique. D'un point de vue suivi thérapeutique, les principaux marqueurs sont cliniques, biologiques. C'est essentiellement le syndrome inflammatoire et ses conséquences sur l'anémie et l'hypergammaglobulinémie. Ce n'est pas spécifique de la maladie.

M. LE PRÉSIDENT.- En absence de biomarqueur, comment arrivez-vous définir vos patients notamment sur des bases de données ? J'imagine que vous saisissez les patients sur BaMaRA, dans le cadre des centres de référence. Vous disiez que vous étiez en accord en termes de prévalence et d'incidence avec les autres pays qui s'intéressent à la maladie. Comment faire tout cela en absence de biomarqueur spécifique ?

M. le D^r OKSENHENDLER, pour Eusa Pharma.- Nous avons des critères diagnostiques pour la maladie. Je distingue ce qui est le diagnostic et ce qui est suivi thérapeutique.

En termes de critères diagnostiques, un peu avant la publication du papier sur le consensus thérapeutique, il y a eu un autre papier qui était un consensus diagnostique, par le même groupe (groupe international d'experts), ayant défini les critères diagnostiques pour cette maladie qui sont basés sur l'histologie et un certain nombre de marqueurs cliniques et biologiques. Il y a un consensus pour faire le diagnostic, ce qui permet d'entrer les malades dans des bases. Nous avons un registre national. Actuellement, nous sommes en train d'implémenter la base BaMaRA au minimum pour les patients vus à Saint-Louis et pour lesquels nous avons toutes les données indispensables pour BaMaRA qui sont un peu plus larges que celles de notre registre.

En termes d'incidence ou de prévalence, je nous place en dessous de ce qui est suggéré aux États-Unis. Je ne pense pas que nous soyons dans des incidences aussi élevées. Je pense que cela dépend beaucoup des techniques épidémiologiques utilisées.

Je reviens de regarder. En 2020, dans notre registre, nous avons entré 10 patients depuis le début de l'année. Il faut dire que le registre n'est pas encore connu sur l'ensemble du territoire. Il est tout récent. Il y a certainement un nombre important de patients qui n'entrent pas actuellement dans ce registre, en tout cas pour lesquels nous ne sommes pas contactés.

Si nous nous situons dans une évaluation qui me semble logique, nous serions probablement entre 20 et 40, en incidence annuelle, sur ce que nous pouvons estimer aujourd'hui. L'amélioration des critères diagnostiques publiés va probablement augmenter la reconnaissance de cette maladie.

Cela reste une maladie très rare, mais pas si exceptionnelle que cela.

M. le D^r GYAN, pour Eusa Pharma.- Pour répondre, le biomarqueur c'est l'anatomopathologie. L'anatomopathologiste peut avoir un doute sur une maladie de Castleman. Il est alors recommandé une relecture histologique. Les anatomopathologistes vont se mettre d'accord et nous dire soit c'est une maladie de Castleman et le patient est entré dans le registre, soit ce n'en est pas une et il n'est pas documenté. Comme l'a dit Éric, c'est précis, sûr, fiable d'un point de vue scientifique et épidémiologique.

Pour vous donner un ordre de grandeur, une maladie de Castleman idiopathique à Tours, c'est un patient tous les deux ou trois ans. C'est vraiment exceptionnel.

M. le P^r GUILLOT.- Je vais essayer de répondre à l'inquiétude de nos collègues praticiens.

Clairement, la Commission a reconnu l'intérêt de ce produit. Nous avons évolué dans notre évaluation, puisqu'en 2015, il avait un SMR modéré et une ASMR IV et en 2019, on est passé à un SMR important. D'autre part, la Commission a pris le soin d'ajouter la phrase que vous avez citée dans votre diapositive : que ce traitement est le traitement de référence, ce qui est en phase avec les recommandations internationales et du PND. Tout ceci est parfaitement cohérent.

Pour nous, le message est très clair vis-à-vis du Ministère des instances (DGS, etc.) : ce produit doit être pris en charge. C'est notre message aux tutelles.

Aujourd'hui, la difficulté est que cette appréciation ne permet pas d'être sur la liste en sus. C'est très irritant pour les praticiens. Notre évaluation répond à une méthodologie parfaitement connue, parfaitement transparente, parfaitement connue des industriels. En l'état du dossier, il est difficile de donner un ASMR III. Mais l'ISP, nous allons en discuter. Mais nous n'allons pas tordre le cou aux méthodologies d'évaluation transparentes qui sont les nôtres pour passer sur la liste en sus.

Je crois qu'il est très important sur ces maladies rares et dans ces situations particulières, que les centres de référence interviennent auprès du Ministère notamment pour que les critères de liste en sus soient assouplis dans cette situation. Mais il ne faut pas demander à la HAS de modifier ses évaluations pour des raisons de PLFSS ou d'organisation du remboursement des médicaments, car ce n'est pas notre mission.

Je partage cette irritation. Je suis moi-même praticien et nous sommes quelquefois en difficulté. Encore une fois, la qualité de ce produit est reconnue, mais nos critères font que nous avons très peu de raisons de modifier le contenu de notre évaluation, ce que nous avons fait compte tenu des données supplémentaires apportées entre 2015 et 2019.

M. le D^r GYAN, pour Eusa Pharma.- Nous l'avons très bien compris. L'idée, c'est qu'au quotidien, nous constatons que les patients qui ont besoin du traitement n'y ont pas accès. Nous nous demandons comment revoir notamment l'intérêt de santé publique dans ce contexte.

M. le D^r OKSENHENDLER, pour Eusa Pharma.- Je souligne que nous n'avons pas d'alternative. Autant, nous avons pu bricoler avec de nombreuses molécules jusqu'aux recommandations nationales et internationales. Maintenant, ce n'est plus possible. En tant que RCP, je ne sais plus quel avis donner. Je suis dans une situation extrêmement difficile. J'ai compris la difficulté exposée, mais là, nous sommes dans une situation inextricable. Je ne sais pas ce que je pourrais proposer à la prochaine RCP. Ce sera très difficile.

M. le P^r GUILLOT.- Nous partageons la difficulté, mais nous sommes dans des incohérences du système, mais qui n'est pas de notre fait.

M. le D^r OKSENHENDLER, pour Eusa Pharma.- J'ai bien compris.

M. le P^r GUILLOT.- En revanche, il est très important que les responsables de centre de référence, notamment des maladies rares, agissent sur la DGS, la DGOS, etc., puisque les critères de la liste en sus risquent d'être modifiés rapidement et pour qu'il y ait des situations particulières permettant de traiter les patients de manière cohérente avec les appréciations positives de la HAS. Les appréciations de la HAS sont extrêmement positives sur ce produit. Elles ont été évolutives entre 2015 et 2019. Je le souligne.

M. LE PRÉSIDENT.- Votre requête sur la liste en sus, nous ne pouvons pas faire grand-chose à ce niveau.

Avez-vous d'autres questions aux commentateurs ?

(Réponse négative)

Dans ce cas, merci beaucoup de votre présentation, des informations fournies et du respect du temps. Nous allons garder du temps pour discuter.

M. MAYDAT (Eusa Pharma).- Au revoir et merci.

(Les représentants de Eusa Pharma France quittent la visioconférence.)

M^{me} le D^r DEGOS. Eric Oksenhendler a été un bon avocat. Il a bien dit que le tocilizumab ne pouvait plus être considéré comme un comparateur cliniquement pertinent. C'est un moyen de passer en reconnaissant l'Intérêt de Santé Publique dans la mesure où il n'y a pas de comparateur pour une maladie rare.

M^{me} le P^r GUILLOT.- C'est l'angle d'attaque. Je suis d'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il n'y a pas que moi qui pense cela. Il connaît parfaitement. Il a très bien développé le sujet. C'est à eux de faire la guerre au Ministère pour les maladies rares, mais en pratique, ils doivent pouvoir traiter les patients. L'angle d'attaque, tocilizumab, c'est très gentil, mais la RTU est finie et il n'a pas d'AMM. Il a dit qu'il y avait 33 molécules...

██████████, pour la HAS.- Sur les 33 molécules, 50 % des patients sont traités par tocilizumab. Les autres traitements utilisés, c'est le rituximab et d'autres traitements utilisés pour les formes moins sévères de la maladie. Le tocilizumab est clairement recommandé. Il dit « parmi d'autres », mais il est recommandé au même grade que SYLVANT. J'ai les recommandations nationales et internationales.

Ce n'était pas très juste de sa part de dire qu'il était au même stade que n'importe quel autre traitement. C'est un anti-IL6 comme le siltuximab. Les recommandations françaises disent bien (et lui le dit dans un de ses sites) que le traitement de référence de la maladie de Castleman multicentrique idiopathique est un anti-IL6 et qu'on a le tocilizumab ou le siltuximab selon la disponibilité dans les pays.

Je voulais modérer ce que nous avons pu entendre sur le comparateur pertinent.

M^{me} le D^r DEGOS.- Est-ce que le tocilizumab a sa RTU ?

██████████, pour la HAS.- Il ne l'a plus. Il l'a eue pendant plusieurs années. Nous n'avons pas vérifié, mais ils disent qu'aucun patient n'a eu du tocilizumab dans le cadre de la RTU. J'ai posé la question à notre expert. Il nous a expliqué que le ROACTEMAN étant utilisé depuis 2009 et étant accessible, les prescripteurs avaient l'habitude de l'utiliser hors AMM et n'ont pas pris la peine de passer par la RTU.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans votre doctrine la définition du comparateur cliniquement pertinent, c'est toute thérapie, tout médicament qui peut être utilisé au même stade de la stratégie. Vous incluez les médicaments hors AMM, dès lors qu'ils sont validés et recommandés dans les recommandations. C'est le cas du rituximab. Il avait une RTU, mais un médicament sans RTU, mais recommandé dans toutes les recommandations (l'utilisation hors AMM s'appuie sur les recommandations), c'est un comparateur cliniquement pertinent, même si la RTU a été arrêtée.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord. Ce que dit ██████████ est important. Éric n'a pas été très honnête. Il l'a présenté comme n'étant pas un bon comparateur. Or dans les faits, il l'écrit. C'est écrit partout. C'est un peu discutable.

M^{me} le D^r DEGOS.- Sur sa diapositive 6, il écrit : « Seul médicament à être recommandé en première ligne dans les recommandations nationales et internationales. » Il faut savoir si c'est vrai ou pas.

██████████, pour la HAS.- Je mets en diapositive les recommandations françaises. J'ai cité le texte et le tableau récapitulatif. Nous avons en première ligne siltuximab et tocilizumab au même plan. C'est pour le PNDS déjà évoqué.

J'ai mis aussi une diapositive sur les recommandations internationales, donc le consensus dont il a parlé. Nous avons le siltuximab en catégorie 1 et le tocilizumab juste après en catégorie 2A. Le

tocilizumab est après parce qu'il a un niveau de preuve moins bon puisque le siltuximab s'est comparé dans une étude comparative contre placebo, ce que n'a pas le tocilizumab.

M^{me} le D^r DEGOS.- Votre diapo dit que le tocilizumab est recommandé au Japon.

[REDACTED], pour la HAS.- Il a l'AMM au Japon dans cette indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela date de quand, ces recommandations ?

[REDACTED], pour la HAS.- Les françaises, c'est 2018, et le consensus international, c'est 2019. Elles sont vraiment récentes. C'est pourquoi en 2015 nous ne pouvions pas prendre le tocilizumab comme comparateur cliniquement pertinent, car il était hors AMM et il n'était pas dans des recommandations. Maintenant, il l'est clairement. Nous pouvons nous permettre de le prendre en cliniquement pertinent, même hors AMM.

M. Le P^r MERCIER.- Ils réclament un ISP. Est-ce que cela rentre dans le cadre de notre doctrine ? Si c'est dans le cadre, la réponse serait faite.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est lié à la réponse à la première question. Si vous considérez que le tocilizumab n'est pas un comparateur, nous sommes dans la situation « besoin non couvert », nous pouvons envisager en ISP. Quand le besoin est non couvert parce qu'il n'y a pas le comparateur cliniquement pertinent, nous ne tenons pas compte de la prévalence dans le cadre de cette maladie rare. Donc s'ils démontrent un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et l'absence de dégradation du parcours de soins et/ou de vie, il y a un ISP.

Par contre si on considère que le tocilizumab est comparateur, nous regardons la colonne d'avant, c'est « besoin partiellement couvert ». C'est prévalence faible. Pour avoir un ISP, il faudrait un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours de soins et de vie.

C'est déterminant de savoir si vous considérez s'il y a un comparateur ou pas.

M. Le P^r MERCIER.- Je vois la diapositive affichée, le tocilizumab a l'AMM au Japon et il ne l'a pas en Europe et en France. Nous sommes dans la situation où la case tocilizumab devrait être grisée parce qu'il n'y a plus d'accès. On se retrouve donc au problème précédent.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je ne suis pas sûre de comprendre. Non, j'ai rappelé qu'en comparateur cliniquement pertinent, vous prenez en compte le hors AMM.

Le décret dont nous allons parler tout à l'heure d'août 2020 assoit la possibilité de retenir comme comparateur pertinent les médicaments hors AMM, quand ils sont utilisés en pratique et que c'est bien marqué dans les recommandations comme le montre [REDACTED], puisque la recommandation ne fait pas de différence. C'est un anti-IL6. Il a l'AMM dans d'autres pays, notamment au Japon. C'est bien un comparateur pour nous.

M. Le P^r MERCIER.- Alors, il faut qu'il y ait accès.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a donc pas d'ISP. Si le comparateur est ce qui est donné par les recommandations et non pas par ce que vient de dire Éric, l'ISP est hors sujet.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il est dommage de ne pas avoir discuté avec Éric de cela.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord. Il l'a présenté de façon très clairement exclue et je suis troublé de ce que montre [REDACTED].

M^{me} le D^r DEGOS.- Il aurait fallu intervenir à ce moment-là. Il y a un gap.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord.

M. le D^r KOUZAN.- Nous discutons de la disponibilité d'un traitement anti-IL6 dans cette indication en France. Soit les médecins n'ont aucune difficulté à prescrire le tocilizumab soit ils ne l'ont pas. J'entends un message discordant. L'hématologue de Tours dit que c'était la croix et la bannière et d'autres que tocilizumab est prescrit dans 50 % des cas. S'il y a un vrai cas d'inaccessibilité, le tocilizumab est considéré comme un comparateur non disponible.

Nous ne discutons que de l'accessibilité. Je suis perturbé par cette différenciation du tocilizumab qui est soit disponible soit non disponible. Nous ne pouvons pas dire qu'il y est et que de temps en temps dire qu'il ne faut pas prescrire hors AMM et se faire taper sur les doigts à l'hôpital.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis toujours très gêné par cette discussion sur les comparateurs hors AMM. Clairement, dans cette situation, nous favorisons les prescriptions hors AMM. Toute proportion gardée, nous recommençons le LUCENTIS AMMISTIN. Cela ne me paraît pas très sain. Franchement, c'est vraiment bizarre de garder le tocilizumab comme comparateur cliniquement pertinent, et même l'introduire alors qu'il n'était pas retenu en 2015 parce que des recommandations internationales disent que c'est un comparateur. Pour le Japon, nous sommes très contents.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est dans la doctrine.

M. le P^r GUILLOT.- Mettre en comparateur cliniquement pertinent des produits hors AMM, cela me gêne à chaque fois. Nous sommes gênés par ce fait. La doctrine doit évoluer. Si nous mettons un comparateur pertinent non disponible, cela va aboutir à des pratiques totalement bizarres.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord avec toi, Bernard, mais en pratique (et cela rejoint ce que nous avons été plusieurs à dire), c'est ce qui est fait. Nous suivons les recommandations des sociétés savantes ou des consensus internationaux, et 9 fois sur 10, cela implique des produits qui n'ont pas l'AMM.

M. le P^r GUILLOT.- En contrecoup, nous condamnons un produit qui fait l'effort de faire des études pour présenter quelque chose et obtenir une AMM et un remboursement. Le remboursement est acté. Ce qui nous met dans une place catastrophique, c'est cette histoire de liste en sus. Il faut l'expliquer aux collègues. Il faudra qu'un jour, le ministère et la DGOS prennent

leurs responsabilités pour respecter les avis de la Transparence. Sinon, ce n'est pas la peine de demander notre avis.

Je trouve gênant que le médicament ne soit pas facilement disponible. On ne va pas revenir sur la qualité de l'évaluation. Les études sont de niveau modeste. Le critère principal de jugement n'est pas simple. La maladie tue très lentement. La survie globale, c'est compliqué et long. Il est dommage de ne pas avoir de bonne étude de qualité de vie, puisque le médicament joue sur les signes généraux de la maladie (fièvre, amaigrissement, etc.) plus que sur la masse tumorale, même si ça rentre en ligne de compte. Nous ne pourrions pas bouger. Sur le SMR, on est passé de modéré à important et sur l'ASMR, on ne peut pas bouger non plus, sinon nous tordons complètement le cou à une doctrine assez robuste.

Le seul moyen qui reste, c'est l'ISP. Comme le dit Sarah, s'il y a tocilizumab, il y a pas d'ISP. S'il n'y a pas le tocilizumab, il y a ISP. Je pense que la question de fond est cette histoire de comparateurs cliniquement pertinents. Mais je trouve qu'il n'est pas acceptable de le prendre comme comparateur cliniquement pertinent.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Dans la doctrine, vous prenez en compte les médicaments hors AMM. Par exemple, pour OCALIVA, vous avez bien pris en compte dans l'avis le bésafibrate qui est hors AMM. C'est plus l'inverse. Je ne comprends pas pourquoi là, vous changez l'application de la doctrine. C'est le même contexte. Si nous prenons en compte les médicaments hors AMM dès lors qu'ils sont dans la prise en charge et qu'ils sont dans la recommandation, pourquoi le faire une fois et ne pas le faire la fois d'après ?

M. le P^r GUILLOT.- Nous discutons de ce point longuement à chaque fois. Je ne suis pas certain que toute la Commission soit pour prendre un comparateur cliniquement pertinent hors AMM. Personnellement, je suis complètement opposé à ça, car cela me paraît induire des comportements anormaux de la part des gens qui prescrivent.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis d'accord sur le fond de la discussion. Nous n'allons pas le régler maintenant. Nous pouvons garder ce thème pour notre séminaire. Ce sera intéressant d'en reparler. Cela fait jurisprudence.

M^{me} SIMONIN. Je suis stupéfaite de voir que nous validons des pratiques qui ne sont pas correctes. Parce que le produit est dans la liste en sus, on le prescrit hors AMM sans donner l'information aux patients des risques pris et sans sensibiliser le prescripteur à sa responsabilité de prescrire hors AMM. Je suis là pour défendre les droits des patients.

Que dans un essai clinique, on dise que c'est pertinent de prendre un comparateur hors AMM, je suis d'accord, car l'information du patient est cadrée, cela passe en CPP, il y a une notice d'information et la personne est avertie.

Deuxième point, dans une ISP, on ne peut pas considérer la pratique de la prescription hors AMM comme un accès valable pour le patient.

Je suis d'avis de discuter vraiment l'ISP pour ce produit pour garantir un accès dans une prescription respectant les bonnes pratiques des règles qui nous incombent et respectant les risques que nous prenons pour les patients.

Je rejoins complètement Bernard Guillot. Il y a une réforme à faire sur la liste en sus. Sur ces prescriptions, à la ligue, nous défendons que les prescripteurs entrent dans les protocoles des AMM données pour les produits.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, en théorie. En pratique, c'est difficile de savoir tout ce qui se fait, mais quand il y a des consensus internationaux pour définir une hiérarchie de traitement, est assorti d'informations suffisantes aux patients. Cela ne passe pas par l'information de l'AMM, mais cela passe par l'obligation associée à tous les consensus qui ont en général comme origine des sociétés savantes ou des centres de référence. Cela en fait partie. C'est du quotidien pour beaucoup de pathologies.

Je ne souhaite pas poursuivre ce débat. Nous ne pourrions pas le clore dans la mesure où, par rapport à notre doctrine, nous allons sortir des clous. Je suis sensible à ce que vous dites, mais dans les faits, la réponse est négative. Nous devons être en mesure de fournir toutes les données que doit fournir l'AMM, quand un produit hors AMM fait partie d'un consensus thérapeutique international.

M^{me} le D^r DEGOS.- Catherine a fait une distinction intéressante. Il y a le comparateur cliniquement pertinent dans le cadre d'un protocole avec toutes les sécurités du protocole et le comparateur cliniquement pertinent hors AMM donné.

M. LE PRÉSIDENT.- Normalement, cela doit se rejoindre. Quand il y a un consensus (en dehors d'un essai thérapeutique) d'une société savante, les informations sont fournies. Je sais très bien (et c'est là que j'ai sûrement tort en pratique) que ce n'est pas toujours fait, mais on ne peut pas construire un consensus international sans l'assortir des informations aux patients quand les produits sont hors AMM.

M. le D^r LENGLINÉ. Le débat n'est pas tellement médical. Lionel Galicier, auditionné comme expert externe, qui connaît extrêmement bien la maladie, dans son rapport et dans son audition a dit quatre ou cinq fois que les alternatives en première ligne proposées sont le tocilizumab, « la stratégie d'utilisation du tocilizumab en première ligne en France », « les questions posées par l'utilisation en vie réelle en France où la première ligne est le tocilizumab ». Je lis son rapport. Ce n'est pas qu'une recommandation internationale. Les patients, en pratique, reçoivent du tocilizumab.

La discussion est vraiment sur le fait que la Commission de la Transparence n'est pas responsable de la décision d'inscription des médicaments sur la liste en sus. Le commentaire de Bernard sur la nécessité de s'adresser au Ministère et de revoir les critères d'inscription sur la liste en sus, c'est clairement ce qu'il faut faire. Ce n'est pas une question d'évaluation des médicaments, mais on a une question de débat général sur les aspects réglementaires. Il faut s'arrêter là.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne réglerons pas le problème au niveau de la CT.

M. le D^r BLONDON.- Je renonce à la question. Il faudrait que chacun soit attentif à être très bref pour que tout le monde puisse parler.

[REDACTED], pour la HAS.- Par rapport à la remarque de Serge Kouzan sur l'accès parfois difficile, il m'a semblé dans leur propos qu'ils parlaient de SYLVANT, qui est disponible en France. Il n'est pas dans la liste en sus, mais certains pharmaciens sont prêts à débours ce qu'il faut pour le mettre à disposition. Je crois qu'ils ne parlaient pas du tocilizumab à ce moment-là.

M^{me} KONE, pour la HAS.- J'ai compris pareil.

M. le P^r DUFOUR.- Sur le tocilizumab, lors des précédentes discussions, j'ai l'impression qu'il n'y avait pas d'essai clinique correctement fait, qu'il n'y avait qu'une étude japonaise sur 29 patients. Est-ce vrai ? S'il est hors AMM et qu'il n'y a pas d'étude en plus, c'est un peu compliqué. Il a été évalué selon nos critères ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous ne l'avons jamais évalué en France vu qu'il n'a pas l'AMM. Au Japon, nous n'avons retrouvé que cette publication dont vous parlez. Nous n'avons rien de plus pour le tocilizumab dans cette indication.

M. le P^r DUFOUR.- Je pense que c'est le cas et cela pose problème. Nous prenons comme comparateur un produit qui n'a même pas d'étude clinique.

M. LE PRÉSIDENT.- Sur le commentaire de Catherine, je suis d'accord, mais dans les faits, nous ne pouvons rien faire. Nous pouvons essayer d'avoir un lien avec le ministère pour une possibilité. Je ne me fais pas trop d'illusion et je ne veux pas trop en donner. Nous allons nous pencher sur la question. Je suis très sensible à cela. Nous allons retrouver le problème. C'est évident.

Nous devons passer au vote. Nous commençons par l'ISP.

M^{me} KONE, pour la HAS. Non, je vous propose de considérer si le rituximab est un comparateur.

M. le P^r CLANET.- Non, le tocilizumab.

M. LE PRÉSIDENT.- Le tocilizumab est-il un comparateur adapté, oui ou non ?

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Oui : 5

Non : 12

Abstention : 2

M. LE PRÉSIDENT.- Puisque ce n'est pas un comparateur pertinent, nous pouvons discuter de l'ISP.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Comme nous sommes dans la colonne besoin non couvert, puisque le tocilizumab n'est pas un comparateur pertinent, je vous laisse juge si SYLVANT apporte un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et ne dégrade pas le parcours de vie du patient.

La deuxième possibilité, c'était l'amélioration importante du parcours sans dégradation de la morbi-mortalité.

Nous allons procéder au vote sur l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour l'ISP : 17 voix

Abstention : 2

M. LE PRÉSIDENT.- [REDACTED], est-ce que tu peux remettre la diapositive précédente pour une discussion que nous avons avec l'équipe ? Merci.

[REDACTED], pour la HAS.- Pour argumenter l'ISP, vous considérez un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une absence de dégradation sur le parcours de santé et/ou de vie.

M. le P^r GUILLOT.- C'est cela.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y avait quelques observations du laboratoire. J'ai quelques modifications à proposer.

Dans la place dans la stratégie thérapeutique, nous proposons d'ajouter que la place de SYLVANT par rapport au tocilizumab utilisé hors AMM ne peut être définie faute de données comparatives.

Dans la population cible, le laboratoire souhaitait, dans le cadre de cette audition, qu'elle soit revue à la hausse. Pour cela, il se base sur une deuxième étude que nous n'avons pas retenue, parce qu'elle inclut des patients sur des critères uniquement cliniques, non spécifiques de la maladie de Castleman. Elle définit les patients ayant une maladie de Castleman sur ces critères cliniques avec également un traitement par des médicaments que je peux citer. C'était une étude qui n'était pas spécifique.

Si vous voulez plus de détails, je peux les donner, mais du coup, vous ne l'aviez pas retenue. Vous n'aviez retenu qu'une seule étude donnant un chiffre de 40 à 75 cas prévalents. Je propose d'ajouter des données sur les cas incidents annuels. Nous serions de 10 à 20 cas incidents annuels. Cela a été recueilli par notre expert externe M. Galicier qui a consulté la base BaMaRA selon laquelle 11 nouveaux cas ont été enregistrés en 2019 et 14 en 2020.

Concernant les recommandations que vous aviez émises sur les restrictions de prescription au centre de référence de la maladie de Castleman, nous avons revu la formulation avec le bureau et nous vous proposons de recommander que la décision d'instauration de traitement soit prise au cours d'une RCP au sein d'un centre de référence pour ne pas trop contraindre la prescription.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela paraît sage.

Serge, tu peux préciser ton commentaire ?

M. le D^r KOUZAN.- Quand on parle de réévaluation du nombre de patients, [REDACTED] disait qu'il y avait une nouvelle évaluation en fonction des cas traités. Cela me semble contradictoire avec le fait que le diagnostic doit être histologique.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce qu'a dit Éric. Il a dit que nous sous-estimons probablement le nombre de cas. C'est ce que j'ai retenu. Il a même donné une estimation de 30 à 40.

M. Le P^r MERCIER.- Sur ce qu'a dit [REDACTED], il paraît sage que la décision d'instauration de traitement par SYLVANT soit prise au cours d'une réunion pluridisciplinaire.

M. le D^r BLONDON.- Cela me gêne toujours qu'en tant que CT, nous réécrivons les recommandations des sociétés savantes.

M. Le P^r MERCIER.- On ne les réécrit pas.

M. le D^r BLONDON.- Sur la prise en charge en première ligne de cette pathologie. C'est un commentaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne vois pas pourquoi.

M. le D^r KOUZAN.- On dit que l'on ne peut pas se prononcer. Cela me semble correct.

M. LE PRÉSIDENT.- Si nous revenons sur la diapositive que [REDACTED] avait présentée, nous n'avons pas changé grand-chose.

M. Le P^r MERCIER.- La seule chose est : le tocilizumab est actuellement non disponible.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est aussi de la faute des laboratoires, s'ils ne font pas la démarche.

M. le P^r CLANET.- Ce qui me gêne, c'est qu'il apparaisse comme un comparateur sans étude clinique, comme le disait Patrick Dufour. Ce n'est pas possible.

M. le P^r GUILLOT.- Il paraît bien dans la recommandation internationale.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons mettre un astérisque : pas de comparateur, 29 patients et AMM au Japon.

M. le Pr GUILLOT.- Sur l'autre diapositive, il y a une différence de couleur qui correspond au niveau d'évidence qui est différent entre siltuximab et tocilizumab.

M^{me} le Dr DEGOS.- Oui, elle est très bien.

M. Le Pr MERCIER.- Nous ne réécrivons pas les recommandations. Elles sont écrites.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'allons pas contre les recommandations. Nous nous en tenons, mais si vous êtes d'accord.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il faut voter les observations.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 16 voix

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire