



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 novembre 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. MABTHERA 100 - 500 mg - Extension d'indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport.

(L'expert rejoint la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Alexandre bonjour. Merci d'avoir accepté de te prêter à cette expertise. Tu es le seul expert. Habituellement, nous avons toujours reçu un expert interne, mais dans le Mabthera, pour cette indication, nous n'avons que toi comme expert.

Nous écoutons le chef de projet, [REDACTED], pour présenter le dossier, et nous t'écouterons.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Je vais d'abord rappeler le contexte. Le dossier examiné est une demande d'inscription de la spécialité Mabthera sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'extension des indications pédiatriques. En association aux glucocorticoïdes, Mabthera est indiqué pour l'induction de la rémission chez les patients pédiatriques âgés de plus de 2 ans et de moins de 18 ans atteints de granulomatose avec polyangélite GPA et de polyangélite microscopique PAN sévère et active obtenue en mars 2020 par procédure centralisée.

Mabthera dispose déjà d'une AMM chez les patients adultes dans le traitement des patients atteints de GPA et de PAM sévères et active en association aux glucocorticoïdes pour l'induction de la rémission et le traitement et l'entretien de la rémission.

À noter que cette indication pédiatrique octroyée et revendiquée est plus restreinte que celle de la population adulte, puisque l'AMM est désormais élargie aux enfants et adolescents, mais limitée au traitement d'induction de la rémission.

Pour rappel, dans son avis du 4 février 2015, Mabthera en association aux glucocorticoïdes, dans l'indication du traitement des patients adultes pour l'induction de la rémission, la Commission de la transparence a conclu à un SMR important et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique d'induction de la rémission sur la base de l'étude RAVE de non-infériorité du rituximab par rapport au cyclophosphamide.

Dans son avis du 20 novembre 2019, dans l'indication du traitement des patients adultes pour l'entretien de la rémission, la Commission a conclu à un SMR important et à l'absence d'une ASMR par rapport à Imurel en association aux glucocorticoïdes.

Le comparateur médicamenteux cliniquement pertinent pour induire la rémission des patients chez les enfants atteints de GPA et de PAM sévère et active est Endoxan avec glucocorticoïdes. C'est cité dans les dernières recommandations du PNDS de 2019, relatives aux vascularites nécrosantes avec le rituximab cité, utilisé hors AMM dans cette indication.

La demande pour Mabthera chez les enfants et les adolescents en indication de la rémission repose sur l'étude clinique PePRS de phase 2, non comparative, ouverte, multicentrique, conduite chez 25 patients dont les critères de jugement principaux de cette étude étaient l'évaluation des paramètres pharmacocinétiques et la tolérance.

Tous les autres critères de jugement, notamment cliniques, étaient exploratoires.

Cette étude monobras a inclus 19 patients atteints de GPA et six patients de PAM. Parmi les patients, 18 enfants, 72 %, étaient nouvellement diagnostiqués et sept enfants, 28 %, étaient en rechute de la maladie à l'inclusion. L'âge médian des enfants était de 14 ans, aucun enfant de 2 à 6 ans inclus.

Au cours de la phase d'induction de la rémission à six mois, les patients reçoivent le rituximab en perfusion à 75 mg par m² une fois par semaine pendant trois semaines consécutives, soit quatre perfusions associées à une corticothérapie.

Au-delà de la phase d'induction de la rémission, six mois, au cours de la phase de suivi, les patients pouvaient recevoir un autre traitement pouvant inclure du rituximab hors AMM.

Pendant la phase de suivi, 17 patients sur 25 ont reçu un traitement supplémentaire par rituximab.

Les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants atteints de GPA et PAM ont été jugés similaires à ceux observés chez les adultes atteints de GPA et PAM après prise en compte de l'effet de la surface corporelle sur la clairance et le volume de distribution. Le profil de tolérance chez les patients pédiatriques atteints de GPA et PAM est conforme en termes de type, nature et sévérité au type de tolérance connu chez les patients adultes. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant la durée totale de l'étude, il y a les infections des voies aériennes supérieures, 48 %, les réactions liées à la perfusion, 68 %, et les céphalées, 36 %.

Les résultats d'efficacité purement exploratoires de l'étude suggèrent un pourcentage de patients en rémission à six mois de 36 %, selon le score BVAS/WG, ou de 52 %, selon le score PVAS. Le pourcentage de patients en rémission au cours de six mois de 48 %, selon le score BVAS/WG ou 56 % selon le PVAS.

Le laboratoire revendique un ISP, un SMR important et une ASMR IV dans la prise en charge habituelle du traitement d'induction.

Nous avons fait appel au professeur Belot pour une expertise externe sur le dossier. Il n'y a pas eu de contribution d'association de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- À toi, Alexandre.

M. le P^r BELOT.- Je ne sais pas si je dois reprendre mot pour mot le document que j'ai transmis, parce qu'il y avait plusieurs questions listées.

Si je reprends les grands axes, puisque je ne suis pas familier à l'exercice, c'est le caractère habituel de gravité, de la pathologie visée. L'incidence est rare en pédiatrie. Les données de SNDS pourraient nous aider. Mais c'est 1 sur 1 million. Nous avons peu de vascularites. Elles sont sévères. Des documentations aident à définir la sévérité, qui semble plus sévère que les formes adultes, plus sujettes à faire des rechutes, même si la mortalité est plus faible en pédiatrie. Les enfants rechutent plus volontiers des vascularites ANCA. Elles sont sévères avec des morbidités, puisque les enfants peuvent finir en insuffisance rénale, dialysés et transplantés.

Nous avons une seule série française, établie sur une période assez longue, rétrospective, qui reprenait sur 25 ans 66 patients de vascularites ANCA. Ce n'est pas beaucoup. C'était à la suite de sollicitations de sociétés de néphropédiatrie. Peut-être que des cas ne sont pas rapportés. Sur les 66 cas, il y a eu quatre décès, 22 patients en insuffisance rénale terminale. Cela permet de juger de la sévérité et de la présentation de cette maladie chez l'enfant et ses particularités.

L'étude présentée, bien décrite, de phase 2, est ouverte, pour laquelle l'objectif était d'identifier si la pharmacocinétique du rituximab dans cette indication chez l'enfant était proche de celle de l'adulte. La conclusion est oui, c'est le même profil de pharmacocinétique du rituximab dosé chez les enfants. Il y a eu 25 patients inclus. C'est ouvert et non comparatif. Les autres objectifs, c'était exploratoire.

Nous pouvons mentionner 10 effets indésirables sévères chez sept patients dont un seul rapporté comme peut-être lié au traitement. Il n'y a pas eu de décès. Tous ont pu compléter les quatre doses prévues. Il n'y a pas eu d'infection opportuniste invasive de cancer sur la période d'évaluation. La réponse au traitement, aussi que l'on puisse la mesurer, était favorable, sur un score adapté à l'enfant. Les scores étaient favorables à 18 mois avec l'ensemble des enfants qui avaient répondu de manière satisfaisante.

Quand nous réfléchissons à ce type de stratégie, y a-t-il des recommandations nationales ? C'est le PNDS. Cela a été mentionné. Il donne un avantage au rituximab chez l'enfant, chez la femme jeune en âge de procréer pour rituximab versus cyclophosphamide, qui n'a jamais été testé chez l'enfant, en considérant la toxicité du cyclophosphamide par rapport au rituximab.

Les recommandations internationales, chères, européennes, placent le cyclophosphamide en premier lieu avec possibilité d'utiliser le rituximab en deuxième intention ou quand il y a une glomérulonéphrite croissante à la biopsie. Il y a une différence entre groupe francophone et européen sur les recommandations et pour l'accès aux médicaments qui n'est pas identique sur le territoire.

Sur la prise en charge globale des patients, c'est quatre doses de rituximab.

Les mesures médico-économiques ? Il y a sans doute une comparaison des coûts à faire. Mais on se prévient avec le rituximab de réaliser ce qui est recommandé chez les adolescents, la congélation des ovaires, du sperme pour la stérilité induite par cyclophosphamide. Nous parlons de quatre doses pour les premières en hospitalisation et puis en hôpital de jour versus six doses

de cyclophosphamide en intraveineux et en hôpital de jour. La différence du schéma et des hospitalisations induites est mince et c'est assez proche.

La population cible explorée, c'était de 2 ans à 18 ans. Mais ces 25 patients avaient pour le plus jeune 6 ans et 17 ans pour le plus âgé. Nous n'avons pas de données sur le 2 à 6 ans. Je ne sais même pas si nous pouvons en trouver. C'est une situation très rare.

Dans le service, nous avons eu un enfant de moins de 6 ans. Cela peut survenir, mais c'est rare. Néanmoins, même si c'est un critère d'inclusion, il n'est pas rapporté dans l'étude exploratoire des 25 enfants.

En jugeant des données, l'apport thérapeutique du rituximab est établi chez l'adulte. Chez l'enfant, il est difficile de démontrer l'efficacité en raison du faible nombre de cas. L'étude de pharmacocinétique montre que l'exposition biologique est similaire à celle de l'adulte. Il n'y a pas de médicament avec AMM de vascularite ANCA à l'âge pédiatrique. Le traitement présente un intérêt sur les effets secondaires par rapport au traitement dit de référence cyclophosphamide, notamment sur la toxicité des gonades. Nous avons un rapport bénéfice/risque dans la population pédiatrique qui me paraît favorable. Je recommanderais cette extension d'AMM. C'est mon sentiment d'expert vis-à-vis de cette thérapeutique qui est préférée par les rhumato-pédiatres chez ces enfants entre 2 à 18 ans.

Je suis disposé à répondre à vos questions.

Je n'ai pas mentionné un élément du rapport. Il y a cet avantage sur la stérilité, mais il est aussi décrit chez les enfants des hypogammaglobulinémies post-rituximab, y compris dans l'indication des vascularites ANCA. Quelques petites séries montrent qu'il y a une hypogamma prolongée chez les enfants avec vascularites ANCA. Certains ont une hypogamma qui a dû être substituée.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je pense qu'il y a des questions. Nous nous sommes posé la question de l'hypogammaglobulinémie prolongée. Je pensais qu'il n'y en avait pas. J'avais rapidement répondu non. Michel avait posé la question.

Quelle est la stratégie thérapeutique ? Quelle est, aujourd'hui en France, ce n'est pas tout à fait pareil en Europe, la place de l'un et de l'autre, du cyclophosphamide et du rituximab en première ligne ?

M. LE PRÉSIDENT.- En première ligne, en pédiatrie, surtout dans les maladies inflammatoires où nous avons moins d'expérience que des collègues adultes, nous calquons les protocoles. Pour les formes sévères avec insuffisance rénale terminale en dialyse, nous discutons pour ceux qui vont avoir un traitement de cyclophosphamide dans les formes sévères. Ils restent en première position. Dans les autres situations, et la majorité des cas de vascularites ANCA, les enfants sont traités par rituximab. C'est actuellement, hors AMM, la pratique habituelle des uns et des autres, en oncologie pédiatrique, c'est de faire un traitement d'induction par les quatre doses de rituximab suite au protocole RAVE qui a été publié en 2010 chez l'adulte avec des résultats comparables. C'était un essai de non-infériorité par rapport au cyclophosphamide. Les pédiatres

n'aiment pas le cyclophosphamide à ces doses et s'affranchissent des difficultés que l'on a pour la prévention de l'infertilité.

Le Rituximab, en induction, à la réserve près des formes très sévères qui seront peut-être traitées par cyclophosphamide.

M^{me} le D^r DEGOS.- Quelle est la durée du traitement par Mabthera quand vous en donnez et les hypogammaglobulinémies régressent-elles à l'arrêt du traitement ?

M. le P^r BELOT.- Nous proposons quatre doses à une semaine d'intervalle. C'est un schéma classique, même s'il a pu être proposé deux injections à 15 jours d'intervalle à une dose plus élevée, d'1 g au lieu de 375 mg au mètre carré. C'est la dose classique. Les uns et les autres utilisent plutôt ces quatre doses d'induction, puis on ne fait plus rien pendant six mois. On attend. En fonction de l'évolution, certains rajoutent un immunosuppresseur, classiquement, l'azathioprine, que l'on rajoutait autour de trois à six mois après le traitement d'induction pour une durée totale du traitement d'au moins 24 mois. Les dernières données toujours chez l'adulte recommandent de faire plus long. En pédiatrie, nous sommes partis pour 24 mois de traitement.

Ensuite, les données obtenues ou relues sur les séries rétrospectives en rhumatologie pédiatrique, tout mélangé avec plusieurs diagnostics dont on fait l'inventaire de suivi des immunoglobulines post-rituximab, il y a plusieurs patients dont certains qui ont une vascularite ANCA qui sont rapportés pour avoir une hypogammaglobulinémie persistante au dernier suivi. Il est difficile de déterminer la cinétique de ces hypogammaglobulinémies et quand elles remontent. Sur 10, six ont été substituées. Elles doivent être importantes et intenses.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord. Quand vous mettez de l'Endoxan, c'est parce que cela agit plus vite que le Mabthera dans les formes très graves ?

M. le P^r BELOT.- Il y a une histoire de cinétique et c'est le gold standard des formes sévères avec hémorragie alvéolaire. Le rituximab a une efficacité maximum autour de deux ou trois mois. Les traitements suspensifs sont les échanges, mais un essai récent montre qu'ils n'ont pas d'efficacité en essai randomisé. On est prudent sur les interprétations.

La perception du clinicien c'est que le cyclophosphamide agit plus vite et plus fort.

M. le P^r CLANET.- Je me pose la question de la pertinence du problème de l'induction et de l'entretien avec le rituximab chez l'adulte. Nous traitons avec le rituximab et nous avons des biomarqueurs. Cela dépend des maladies. Dans la mesure du possible, on a des biomarqueurs qui permettent de maintenir des traitements à des rythmes variables suivant l'évolution du biomarqueur.

Ce concept est-il le même chez l'enfant ? Lorsque l'enfant que vous avez traité en induction quatre fois va-t-il éventuellement rechuter, vous refaites du rituximab ? Comment cela se passe-t-il ?

M. le P^r BELOT.- Dans la forme granulomateuse avec polyangéite, ce sont les formes les plus à rechute et l'immuno complémentaire n'est pas discutable. Il faut un traitement d'induction avec immunosuppresseur. Pour la polyangéite microscopique, si c'est uniquement localisé ORL, on peut discuter de traitements locaux au cas par cas.

Si on a décidé et que l'on commence un traitement immunosuppresseur, comment se fait l'entretien et la durée ? Il y a des marqueurs bien utilisés, les sous-populations CD20 et les ANCA eux-mêmes. Le rituximab permet de faire baisser le taux d'ANCA, et les CD20 ont une constitution un peu différente, en fonction des uns et des autres. On peut le monitorer et le suivre et refaire des infusions en fonction de la sortie ou non des lymphocytes B.

À la différence du lupus, où on arrive faiblement difficilement à faire baisser les anti-ANA natifs, les ANCA sont fabriqués par les plasmocytes à courte durée de vie ciblés par les anti-CD20. Ce n'est pas le cas de toutes les maladies auto-immunes. Nous avons dans ce modèle une possibilité d'intervenir sur la cellule qui génère ces auto-anticorps et dont la pathogénicité est validée. Nous surveillons ces biomarqueurs et nous faisons des infusions à tour de rôle.

Il y a eu une étude toujours chez les adultes pour voir si en faisant des infusions tous les six mois, répétées, d'entretien ou de suivre les anti-CD20 régulièrement et faire les infusions quand ils sortent, l'une ou l'autre stratégie n'a pas d'impact sur le maintien de la rémission. Dans un sens, nous sommes plus économes quand nous faisons le suivi des sous-populations CD20 et que l'on refait des infusions. Cela peut être une information sur le bon timing pour assurer l'entretien.

J'ai été étonné, je finis sur cette phrase, que cette demande HAS ne corresponde qu'au traitement d'attaque et pas le traitement d'entretien. Mais nous avons zéro donnée sur l'entretien pour cette maladie.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous répondons aux demandes faites par les laboratoires. Cela ne va pas au-delà. Le laboratoire a fait cette demande. Par rapport à ce que tu viens de dire et aux biomarqueurs, tu as dit au départ que nous faisons quatre infusions systématiquement à tout le monde, si j'ai bien compris, indépendamment des biomarqueurs, dont on se sert pour réinjecter après les quatre infusions ?

M. le P^r BELOT.- Oui, ce n'est peut-être pas clair. On n'utilise pas les biomarqueurs, on les utilise peu dans la phase d'induction. Tout le monde a quatre doses et on n'adapte pas à ce moment-là. C'est au moment d'entretien éventuel pour ceux qui ont de nouvelles perfusions de rituximab à partir de six mois.

M. le P^r NIAUDET.- Aux États-Unis, dans les cas pédiatriques, maintenant, le rituximab a pris le devant par rapport à l'utilisation du cyclophosphamide. C'est courant de l'utiliser pour le traitement d'induction.

Sur l'efficacité comparée entre cyclophosphamide et rituximab, je pense qu'il est difficile de répondre. Nous donnons généralement, dans mon expérience, pour les atteintes glomérulaires sévères, des perfusions de méthylprednisolone, une corticothérapie et c'est souvent ce

traitement qui est le plus efficace de façon rapide pour diminuer l'inflammation et réduire et améliorer la fonction rénale.

Considérant le traitement d'entretien, il est vrai que c'est un peu surprenant que le laboratoire limite sa demande au traitement d'attaque. C'est sûrement et cela a été bien montré chez l'adulte, le rituximab en traitement d'entretien est utilisé. Il est dommage que ce ne soit pas aussi une demande pour l'enfant.

On utilise également, de plus en plus, le mycophénolate ou l'azathioprine. C'est assez souvent recommandé dans les papiers.

Par rapport à cette demande, c'est tout à fait justifié de favoriser la prescription de rituximab de cette indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Un commentaire ?

M. le P^r BELOT.- Dans ce protocole ouvert, il y avait obligatoirement trois bolus. C'était nécessaire en plus de la corticothérapie. C'est le traitement le plus efficace rapidement, la cortisone. Les patients avaient trois bolus obligatoires dans l'essai de pharmacocinétique chez l'enfant.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. S'il n'y a pas d'autres questions. Alexandre, merci, et nous allons te demander de te déconnecter, parce que le vote se passe sans toi.

(L'expert quitte la visioconférence.)

La demande du laboratoire est un peu surprenante. C'est bizarre, mais bon...

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il est lié. Ils sont contraints de se limiter à l'AMM. Pour l'heure, ce n'est que le traitement d'induction.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est ce que vient de dire Sarah. La FDA a été plus généreuse. L'AMM est plus large avec un traitement d'induction et d'entretien. L'AMM européenne est limitée au traitement d'induction.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons répondre à cela.

M. le P^r MAUDET.- Uniquement chez l'enfant, pas chez l'adulte.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

Au bureau, nous proposons de nous aligner sur ce qui avait été fait chez l'adulte : SMR important, ASMR IV et pas d'ISP.

Je propose de voter oui ou non sur cet alignement par rapport à l'adulte. Je répète : SMR important, ASMR IV et pas d'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire demande un ISP, pour que la Commission soit bien éclairée.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu veux rediscuter de l'ISP ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, je voulais juste le rappeler.

M. le P^r NIAUDET.- Quels sont les arguments du laboratoire pour demander un ISP ?

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

M. le D^r BLONDON.- N'est-ce pas une problématique de liste en sus ?

M. LE PRÉSIDENT.- Si nous prenons nos critères, nous sommes dans une gravité importante. Les critères, c'est impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et de vie. Je me demande s'il n'y a pas un ISP possible.

M. le P^r CLANET.- Il y a Endoxan qui existe aussi. Est-ce qu'on améliore par rapport à l'Endoxan ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne sais pas si nous pouvons répondre.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce sont des supputations sur le long terme.

M. le P^r NIAUDET.- En termes de tolérance et d'effets secondaires, c'est préférable d'avoir du rituximab par rapport aux perfusions d'Endoxan.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est sûr.

M. le P^r NIAUDET.- Si nous regardons les risques de stérilité, le risque cancérigène à long terme, dans le lupus où nous avons plus d'expérience à long terme, il n'y a pas photo.

M. le P^r CLANET.- Et l'hypogammaglobulinémie, tu en as dans le lupus au long cours ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je peux juste vous rappeler ce que vous aviez fait chez l'adulte pour Mabthera dans la même indication. Vous n'aviez pas mis d'ISP. C'est un avis de 2015. Les arguments, c'était surtout le fait qu'au vu des données disponibles, l'impact du rituximab sur la morbidité est faible, son impact sur la mortalité n'est pas démontré. Mabthera n'a pas d'impact sur la qualité de vie des patients traités et il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La transposabilité n'est pas assurée en raison du choix de l'administration du cyclophosphamide exclusivement par voie orale. Il n'était pas attendu d'impact de santé publique pour Mabthera dans cette indication.

M. LE PRÉSIDENT.- L'impact sur la morbi-mortalité, nous n'avons pas les moyens de répondre. Je suis d'accord sur le plus que cela apporte par rapport au cyclophosphamide, mais il faut « et » l'amélioration importante. Je pense que l'on ne répond pas aux critères.

M. le D^r BLONDON.- L'impact sur la fertilité rappelé par Patrick n'est-il pas un élément important par rapport au traitement de référence qu'est l'Endoxan ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est ce que je viens de dire à Patrick. Il faut les deux critères. L'amélioration sur le parcours de santé ou de vie, je pense que c'est oui. Mais nous n'avons pas l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité.

M. Le D^r BINARD.- Et c'est compensé par l'hypogammaglobulinémie aussi.

M^{me} KONE, pour la HAS.- L'argument de l'impact sur la fertilité était valorisé dans l'AMM et non pas l'ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si vous reprenez ce que vient de lire Sarah, tout peut s'adapter à la situation de l'enfant. On peut faire la même chose chez l'enfant et l'adulte. L'ISP, nous n'avons réussi à le trouver pour l'adulte.

M. LE PRÉSIDENT.- Êtes-vous d'accord pour l'alignement ?

(Réponse positive)

Alors nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour : 19 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pourrions-nous envisager une adoption sur table ? C'est un alignement avec l'adulte. Nous avons tous les éléments justifiant l'ASMR IV. C'est le moment de poser des questions si ce n'est pas clair.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est valorisé ASMR IV par rapport à la toxicité de l'Endoxan. C'était une étude monobras. Nous avons un ASMR IV par rapport à la place dans la stratégie. Pour la CT, est-ce que c'est Endoxan et rituximab en première ligne et le choix au praticien ?

M. le P^r NIAUDET.- Autant que je sache, le cyclophosphamide n'a pas l'AMM chez l'enfant dans cette indication.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est premièrement rituximab et on l'associe au cyclophosphamide dans les formes graves d'emblée.

M. Le D^r BINARD.- *(Inaudible)*

M. le P^r NIAUDET.- Je n'ai pas entendu qu'il associait.

M^{me} le D^r DEGOS.- Moi non plus.

M. LE PRÉSIDENT.- Non, mais c'est réservé aux formes graves.

M. le P^r NIAUDET.- C'est ce qu'il fait. Autant que je sache, le cyclophosphamide n'a pas l'AMM chez l'enfant de cette indication. Il n'y a pas de comparateur, là.

[REDACTED], pour la HAS.- Si, il y a une posologie qui est prévue. L'Endoxan a l'AMM en pédiatrie.

M. le P^r NIAUDET.- Dans cette indication ?

[REDACTED], pour la HAS.- Dans la maladie de Wegener, les polyangéites.

M. le P^r NIAUDET.- Chez l'enfant.

[REDACTED], pour la HAS.- Je vais revoir le RCP, mais il y a une posologie prévue chez l'enfant, oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Comme comparateur, nous ne sommes pas tenus à avoir un produit qui a l'AMM.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. C'est pourquoi vous pouvez retenir une ASMR IV dans la stratégie qui comprend le cyclophosphamide en raison du profil de tolérance amélioré et dans la stratégie thérapeutique, c'est le rituximab en première intention avec de rares cas qui peuvent nécessiter l'usage du cyclophosphamide en première intention en particulier dans les formes très graves.

M. LE PRÉSIDENT.- La fréquence de traitement, c'est de la cuisine locale.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord, nous le mettons en première intention. C'est le traitement de référence.

M. LE PRÉSIDENT.- Dans les formes graves, cela peut être « à la suite de » ou associé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Nous ciblons le cas général, le reste relève de la prise en charge particulière avec un traitement de première intention, en accord avec l'ASMR IV que vous venez d'attribuer.

M. le P^r NIAUDET.- Dans les formes sévères avec une insuffisance rénale importante, même si c'est très sévère, peut-être le rituximab est plus indiqué à cause des conséquences vésicales de l'Endoxan. Il ne faut pas trop entrer dans le détail, parce que comme tu le disais, Pierre, c'est un peu de la cuisine.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela dépend du patient, de l'équipe. Il y a trop peu de cas pour avoir des recommandations crédibles.

M. le P^r GUILLOT.- L'expert a dit que le rituximab marche plus doucement. Patrick l'a dit, dans les formes très sévères, c'est la corticothérapie par voie veineuse en bolus pour casser le phénomène

inflammatoire. Le rituximab ne vient qu'en suivant ou dans des formes moins évolutives. Pour l'AMM, il y a bien le Wegener.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est toujours la corticothérapie et autre chose.

M. le P^r GUILLOT.- Le rituximab ne va pas fonctionner tout de suite. C'est deux ou trois mois.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est souvent un cocktail des trois, solu-medrol plus le cyclophosphamide et le Mabthera.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord. Cela vous va-t-il si l'on part sur une ASMR ? C'est ce que vous avez voté, en raison du profil de tolérance amélioré par rapport à l'Endoxan avec un traitement de première intention ? C'est le traitement de référence, d'induction ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui.

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

M. LE PRÉSIDENT.- Cela n'exclut pas les autres associations.

[REDACTED], pour la HAS.- On accepte. Dans la stratégie, on privilégie le rituximab, comme c'est dans le PNDS 2019.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est compliqué. Comme le disait Bernard, dans les formes qui galopent, le cyclophosphamide agit plus vite.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous laissons le choix aux prescripteurs.

M. le P^r NIAUDET.- Oui.

M. Le D^r BINARD.- Dans le PNDS, dans les formes sévères, l'Endoxan est recommandé en première intention. Dans les formes non sévères sans engager le pronostic fonctionnel, c'est Endoxan ou le rituximab au même niveau. Mais dans les formes sévères, du fait de la rapidité d'action, c'est plutôt l'Endoxan. Dans certains cas, ils proposent l'association des deux pour agir avec rapidité.

M. LE PRÉSIDENT.- On démarre souvent la corticothérapie et cyclophosphamide pour aller vite, mais pour la suite, on prend le relais avec Mabthera.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas un traitement d'induction, mais c'est en relais.

M. Le D^r BINARD.- Dire que c'est le traitement de première ligne d'induction, ce n'est pas complètement vrai. Cela dépend de la forme et de la sévérité de l'atteinte.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut dire dans l'induction sans dire que c'est exclusivement.

M. Le D^r BINARD.- Il ne faut pas le dire.

M. le P^r CLANET.- Laisser le PNDS, c'est mieux.

M. Le D^r BINARD.- Il ne parle que des formes adultes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons faire quelque chose de simple. On peut dire que le médicament est le traitement de première intention de la maladie en induction chez l'enfant. Cela ne veut pas dire qu'il n'y a pas d'autre option. C'est le traitement de première intention.

M. Le D^r BINARD.- Cela dépend si tu mets « le » ou « un ».

M^{me} le D^r DEGOS.- Je préfère « un ».

M. le P^r NIAUDET.- Il faut mettre « un ».

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord, si vous le souhaitez.

M. LE PRÉSIDENT.- Sinon, cela oblige à faire une hiérarchie de gravité et le terrain est glissant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Cela marche. Pouvons-nous l'adopter avec ces précautions ?

M. le P^r NIAUDET.- J'ai lu que c'était un traitement qui ne pouvait être initié que dans un centre de maladies rares.

M. LE PRÉSIDENT.- Une filière. Un centre de référence.

M. le P^r NIAUDET.- Oui. Pourquoi ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne sais pas.

M. le P^r NIAUDET.- Pierre, tu prescris ce traitement. On le prescrit dans les différents services de néphrologie pédiatrique, qui ne sont pas tous centres des maladies.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est peut-être pas indispensable.

M. Le D^r BINARD.- On peut mettre après avis d'un centre de référence. Il y a pas mal de centres à qui s'adresser avec un tel patient. Cela se fait dans d'autres endroits, mais souvent, il y a au moins un avis téléphonique sur un centre de référence.

M. Le P^r MERCIER.- Après réunion de concertation pluridisciplinaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas pareil.

M. le P^r CLANET.- Avis.

M^{me} le D^r DEGOS.- La RCP, cela peut être tous les trois mois.

M. LE PRÉSIDENT.- Le centre de référence est important.

M^{me} le D^r DEGOS.- Après, avis, ils téléphonent et basta !

M. le P^r CLANET.- On l'a mis à plusieurs reprises dans des documents.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- OK. Êtes-vous d'accord pour l'adoption sur table ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, Mathilde.

[REDACTED], pour la HAS.- Une dernière remarque sur la population cible. L'expert a fait remarquer qu'elle lui semblait élevée telle qu'elle a été faite par le laboratoire. En interne, nous avons essayé une extraction des données SNDS. Sorin m'a donné les chiffres. Il trouve 50 patients par an. L'expert pensait à 100 par an. Nous comptons le mettre dans l'avis en plus de l'estimation du laboratoire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas en plus, mais à la place. 50 à 100.

M. LE PRÉSIDENT.- Il a précisé que c'étaient des données un peu anciennes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le calcul de la population cible, tel que repris dans l'avis, c'est le chiffre de base population française avec un taux d'incidence. Cela peut être assez imprécis. Nous ajouterons que l'extraction SNDS a mentionné 50 patients traités et qu'après avis d'expert, la population cible semble être entre 50 et 100 patients par an.

M. LE PRÉSIDENT.- OK.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons maintenir les chiffres de prévalence, c'est intéressant. Mais l'estimation la plus fiable, c'est l'extraction du SNDS illustré et agrémenté par l'avis d'un expert.