



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 2 décembre 2020

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. MABTHERA – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n’y a pas de déport pour ce dossier.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons des experts ?

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Oui, il y en a deux dans la salle d’attente. Je les fais entrer. Non, il n’y a que Madame CHEVRET. Il n’y a pas Madame VIGNON.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Elle était présente, je l’ai vue. Elle va peut-être revenir.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je fais entrer Madame CHEVRET.

Madame CHEVRET rejoint la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci de nous avoir rejoints, excuse-nous pour le retard. Nous allons commencer, notre chef de projet va présenter MABTHERA et Marguerite nous rejoindra.

Le Chef de projet.- Le dossier examiné à présent concerne la spécialité MABTHERA pour une inscription sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans une extension d’indication pédiatrique obtenue en mars 2020, qui est la suivante. MABTHERA est indiqué en association à une chimiothérapie pour le traitement des patients pédiatriques âgés d’au moins 6 mois et de moins de 18 ans non précédemment traités, présentant à un stade avancé un lymphome diffus à grande cellule B CD20 positif, un lymphome ou une leucémie de Burkitt ou un lymphome Burkitt -like.

Pour rappel, chez l’adulte la commission a déjà rendu plusieurs avis relatifs à MABTHERA dans l’indication du lymphome non Hodgkinien, et dans son avis du 22 octobre 2003, la CSP a octroyé à MABTHERA chez l’adulte, dans l’indication du LNH agressif diffus à grande cellule B CD20 positif, en association à une chimiothérapie CHOP, un SMR important et une ASMR majeure par rapport à la chimiothérapie seule.

La demande d’inscription dans cette nouvelle indication pédiatrique repose sur une étude clinique de phase III, de supériorité, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, réalisée chez 362 patients âgés de 6 mois à moins de 18 ans, dont l’objectif principal était d’évaluer l’efficacité et la tolérance d’un traitement par Rituximab associé à une chimiothérapie par rapport à cette même chimiothérapie seule, chez des patients enfants et adolescents naïfs de traitement et ayant atteint un stade avancé de LNH.

Initialement, il était prévu d’inclure 600 patients. Au total, 362 patients ont été randomisés dans l’étude.

181 patients ont reçu du Rituximab à la dose de 375 milligrammes par mètre carré en 6 injections associées à une polychimiothérapie, qui était définie selon le degré de sévérité, avec donc 3 schémas thérapeutiques, versus 181 patients ayant reçu cette même chimiothérapie seule.

Au final, la population de l'analyse, qui est considérée comme une ITT, a inclus 328 patients. Il s'agissait des patients issus de la phase de randomisation, mais en excluant les patients de la phase dite de crossover, ce qui permettait aux patients de switcher dans le groupe avec Rituximab. Nous avons 164 patients qui étaient dans le groupe Rituximab associé à la chimiothérapie et 164 patients dans le groupe chimiothérapie seule.

Le critère de jugement principal de cette étude était la survie sans événement. À la date de la première analyse intermédiaire suite au protocole qui a été effectué en 2015, 27 événements ont été observés, soit 37,5 % du nombre total d'événements attendus, chez 40 patients. La différence, en termes de survie sans événement, rapporte un hazard ratio de 0,33, avec une absence de différence statistiquement significative.

Alors même que les résultats de cette analyse intermédiaire ne permettaient pas de conclure à une différence significative, le Comité indépendant de contrôle des données a conclu à une efficacité de l'association du MABTHERA à la chimiothérapie et a recommandé l'arrêt de la randomisation et l'annulation des analyses intermédiaires suivantes. L'inclusion des patients a repris ultérieurement en mars 2016, uniquement dans le groupe Rituximab et chimiothérapie.

Lors d'une analyse qui était considérée comme l'analyse principale réalisée le 31 décembre 2017 après l'observation de 38 événements, soit 54,8 % du nombre total d'événements attendus, et une durée médiane de suivi de 39,4 mois pour les patients du groupe R + chimiothérapie et de 37,4 mois pour les patients du groupe chimiothérapie, les médianes de survie sans événement n'ont pas été atteintes dans les deux groupes et les résultats suggèrent un HR en faveur du groupe expérimental de 0,32, avec un gain non quantifiable.

Il est à noter que cette étude a été réalisée avec un seuil pour le risque alpha global de 10 % en situation bilatérale, qui correspond à un seuil élevé, loin du seuil standard habituel. La survie globale était un critère de jugement secondaire, donc gestion du risque d'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests, et donc à caractère exploratoire.

Concernant la tolérance, la fréquence des événements indésirables a été comparable dans les deux groupes. En revanche, le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable de grade supérieur ou égal à 4 a été plus élevé dans le groupe R + chimiothérapie que dans le groupe chimiothérapie, avec 42,6 % versus 37,5 %, ainsi que les événements indésirables graves, 49,5 % versus 39,3 %, et en particulier pour les infections.

Deux cas de cancers secondaires ont été rapportés dans le groupe R + chimiothérapie, à savoir un mélanome considéré comme non lié au traitement par l'investigateur, et un sarcome histiocytaire, considéré comme non lié au traitement.

Nous notons également une baisse des immunoglobulines chez les patients du groupe R + chimiothérapie et une cardiotoxicité plus fréquente, qui sont des événements connus du Rituximab.

Le laboratoire sollicite un SMR important et une ASMR de niveau II. Il revendique un ISP pour ce produit. Madame VIGNON, hématologue à l'hôpital Cochin et Madame CHEVRET,

méthodologiste, ont été sollicitées comme expertes externes sur ce dossier, ainsi qu'Étienne LENGLINE, rapporteur interne. Il n'y a pas eu de contribution de représentants d'usagers et de patients.

Madame VIGNON rejoint la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour, Madame VIGNON et excusez-nous d'avoir commencé sans votre arrivée, mais finalement vous connaissez le protocole mieux que nous. Pouvez-vous nous donner votre rapport ? Nous demanderons ensuite à Étienne et à Sylvie CHEVRET de bien vouloir compléter.

M^{me} VIGNON.- D'accord. Je voulais juste redonner un peu le contexte des patients, c'est-à-dire des enfants atteints de lymphome de haut grade, donc les lymphocytes B de haut grade ou de Burkitt. C'est une pathologie dont les progrès récents ont été faits surtout avec les polychimiothérapies séquentielles avec des taux de survie qui sont extrêmement bons, puisqu'ils sont de l'ordre de 90 %, et chez les patients moins favorables c'est plutôt 70 %.

Ce sont donc effectivement des patients chez qui on attend une survie prolongée dans les essais, mais la rechute est un événement précoce, en général dans la première année, et en cas de rechute les chimiothérapies de rattrapage sont beaucoup moins efficaces, avec une survie qui est à peu près de l'ordre de 30 %. L'objet des progrès que l'on peut faire dans le traitement de ces enfants est plutôt d'améliorer le traitement de première ligne, même s'il est déjà très efficace.

La deuxième problématique, c'est aussi que c'est une chimiothérapie qui est très lourde, avec quand même pas mal de décès toxiques. Les progrès qui seront faits plus tard consisteront donc peut-être à alléger le traitement pour certains patients.

Pour moi, méthodologiquement l'étude était correcte. C'est un essai très classique, randomisé, qui est un essai académique avec un bras de référence qui est complètement valide. C'est le bras de référence qu'on utilise et qui, avec une survie sans progression de l'ordre de 82 %, compare complètement avec la littérature. Ils ont utilisé les classifications qu'on utilise en routine et des groupes qui étaient complètement équilibrés.

Le critère de jugement principal est la survie sans événement, qui était un critère composite avec la rechute, l'absence de rémission, la progression ou le décès, en sachant que la rechute est en fait quasiment un surrogate marker de la survie, puisque la plupart des patients qui rechutent ne survivent finalement pas.

Les événements ont été précoces, comme cela attendu, ce qui a permis cette analyse intermédiaire qui a arrêté l'essai plus tôt. Les patients ont bénéficié d'un crossover pour les patients qui étaient dans le bras chimiothérapie ou qui ont été suivis dans l'étude de tolérance. Cela a été jugé comme éthiquement inacceptable de continuer l'étude vu la différence d'événements observée au moment de l'analyse intermédiaire. Il était assez logique de continuer l'essai sur la tolérance puisque dans cette situation, il n'y a aucun doute sur l'amélioration de la survie avec Rituximab chez l'adulte. C'est une maladie qui n'est pas très différente, en tout cas en termes biologiques, chez l'adulte et chez l'enfant. Je pense

donc que l'on n'avait pas tellement de doute initialement sur l'efficacité du Rituximab. Par contre, on voulait connaître un peu des données de tolérance chez l'enfant, puisque c'est beaucoup moins connu et que c'est un médicament peu utilisé. Il était donc assez important de continuer cette étude d'efficacité.

Les effets secondaires qui ont été observés sont ceux attendus. Il y a effectivement un surrisque infectieux chez les patients qui sont traités par Rituximab, avec plus d'événements infectieux graves, plus de septicémies. Ce sont aussi des choses qui sont connues chez l'adulte, mais il n'y a pas de plus de décès toxiques et finalement, il y a toujours un bénéfice en survie chez ces enfants malgré cet excès de toxicité.

Concernant l'hypogammaglobulinémie, nous ne savons pas bien si elle est associée exactement au décès toxique. C'est quelque chose qui est quand même géré en pratique courante. Nous avons l'habitude de gérer les hypogammaglobulinémies secondaires au traitement en hématologie et je pense que ce n'est pas quelque chose qui doit empêcher l'utilisation du traitement.

À mon avis, il y a une réserve à vraiment garder chez les patients qui ont des formes plutôt de l'immunodéprimé, donc des patients qui auraient une autre immunodépression et qui feraient un lymphome, et pour le coup je sais que chez l'adulte on a un peu le risque de LEMP en tête, et ce sera probablement l'objet d'un observatoire particulier chez ces enfants aussi pour vérifier qu'il n'y a pas trop d'excès de LEMP sur le Rituximab. Même si je sais qu'il y avait un peu des atypies méthodologiquement, en particulier avec le risque alpha, ce n'est pas un essai qui posait tellement de questions de mon côté. Voilà.

M^{me} le Dr DEGOS.- Merci beaucoup. Étienne ?

M. le Dr LENGLINE.- Je vais essayer d'être court et de résumer. Des choses ont déjà été dites. En gros, je n'ai pas très bien compris quelle était la motivation à demander le remboursement de MABTHERA alors qu'il y a plus de 20 biosimilaires sur le marché et que c'est utilisé *larga manu*. C'est un médicament qui a été développé au début des années 2000. C'est le premier anticorps monoclonal qui a été utilisé à but thérapeutique et qui a montré, initialement dans le lymphome B agressif diffus à grande cellule, d'abord chez les sujets âgés dans des phases III qui ont été bien faites, des gains assez considérables en taux de guérison et en survie. Cela a été confirmé par d'autres essais de phase III, ensuite chez l'adulte. Dans quasiment toutes les hémopathies qui expriment le CD20, il y a eu des démonstrations d'un bénéfice dans des essais contrôlés et randomisés plutôt de bonne qualité. Dans le Burkitt de l'adulte, je ne sais pas s'il y a une AMM, mais cela doit être utilisé dans l'AMM large du lymphome B diffus à grande cellule chez l'adulte, et il y a eu au moins une phase III, et il y a d'ailleurs eu un essai académique français qui a également montré un bénéfice en survie globale avec des taux de survie qui étaient augmentés de quasiment 15 % à trois ans.

Comme l'a dit Marguerite, les lymphomes de l'enfant ne relèvent pas du tout de la même épidémiologie que les lymphomes de l'adulte. Nous le voyons en majorité dans l'inclusion des patients, avec essentiellement des lymphomes de Burkitt ou apparentés à des Burkitt.

Ce sont des maladies très agressives. Parmi toutes les hémopathies, ce sont quasiment les plus agressives. On peut parfois avoir des temps de doublement de la tumeur en 24 heures à 48 heures.

Ce sont de vraies urgences thérapeutiques, et le corolaire de cela est qu'ils sont assez sensibles aux chimiothérapies, puisque la chimiothérapie interfère avec la mitose, et comme il y a beaucoup de mitoses on guérit les patients avec des chimiothérapies extrêmement lourdes, avec quasiment une hospitalisation continue pendant six mois puisque dès que les patients sortent d'aplasie, on recommence à faire une chimiothérapie. Il a été montré qu'il y avait un bénéfice important à faire de la dose-intensité, c'est-à-dire à ne pas espacer les doses de chimiothérapie. Avec cela on obtient des résultats assez bons, comme l'a dit Marguerite.

Sur la maladie, l'essai a été en effet bien conduit. Les critères d'inclusion sont conformes, le bras comparateur est parfaitement celui qui est fait en général. Après, en effet il y a une discussion sur le dossier. C'est un essai qui a été fait en ouvert, de phase III, randomisé. C'était une promotion académique et c'est quand même assez exceptionnel d'arriver à faire des essais académiques internationaux, mondiaux, à la fois US et européens. C'est à noter que c'est vraiment rare. C'était dans le but d'inclure suffisamment d'enfants dans cette maladie rare.

Ils ont été assez ambitieux sur leur recrutement, je pense, parce qu'ils pensaient inclure 600 enfants en 5 ans, et quand on regarde, avant que la randomisation ne soit interrompue, le rythme d'inclusion présentait plutôt la moitié de cela, c'était à dire plutôt 70 enfants par an. Par conséquent, si la randomisation ne s'était pas arrêtée, je pense que l'essai aurait duré plus de 10 ans.

Je ne sais pas si cela a concouru dans la décision, qui était censée être indépendante. Je pense que Sylvie va en parler, mais à la première analyse intermédiaire par le Comité indépendant de contrôle des données, qui était composé de deux pédiatres, un hématologue et un statisticien internationaux, qui n'étaient pas des investigateurs de l'essai, qui a priori était vraiment indépendant. Ils se sont réunis après l'observation de 27 événements, ce qui correspondait à 37 % des événements attendus, et ils ont considéré qu'il y avait un bénéfice au bras expérimental qui combinait Rituximab et chimiothérapie intensive, alors que ce bénéfice ne dépassait pas le seuil de significativité statistique qui avait été prévu au protocole. Les analyses intermédiaires avaient bien été prévues.

Il n'y a donc probablement pas que des éléments méthodologiques qui ont concouru à cette décision, mais du coup cela modère beaucoup l'idée qu'on peut se faire de la quantité d'effet, parce qu'après c'est quand même plus difficile à analyser dans la mesure où après une petite période de crossover, les patients ont tous reçu du Rituximab, et c'est ce qui est fait aujourd'hui en pratique. Tous les enfants à qui l'on diagnostique ce genre de maladie reçoivent du Rituximab en plus de la chimiothérapie.

Je pense que cela dégrade vraiment l'idée que l'on peut se faire des résultats de cette étude. Néanmoins, je suis vraiment sur la même ligne que Marguerite. Il n'y a pas de maladie

hématologique qui exprime le CD20 dans laquelle on ait montré que le Rituximab n'apportait pas un bénéfice. C'est un médicament que l'on utilise depuis 20 ans. La toxicité est connue, y compris chez l'enfant, puisque c'est même utilisé dans des maladies non malignes. Je ne suis donc pas très inquiet. Par contre, je suis gêné pour évaluer la quantité d'effet. Moi, je le prendrais.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord, mais tu ne dis pas dans quelle mesure.

M. le D^r LENGLINE.- Après, je ne sais pas quelle est vraiment la conséquence.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je te signale qu'ils demandent SMR important, une ASMR II et un ISP.

M. le D^r LENGLINE.- Je pense qu'il faut juger le dossier aussi. On va peut-être...

M^{me} le D^r DEGOS.- Moduler un peu. Madame CHEVRET ?

M^{me} CHEVRET.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter. Concernant le fait qu'ils aient arrêté tôt, d'abord ils avaient planifié trois analyses intermédiaires donc ils avaient ajusté le degré de signification de chacune en fonction de ce nombre assez élevé d'analyses intermédiaires même si elles n'ont pas été faites, puisque de fait c'est dès la première qu'ils se sont trouvés avec ce qu'ils ont estimé être un surrisque très important d'événements dans le bras Rituximab.

Du coup, ils se sont retrouvés en deçà du seuil de signification, donc pour moi ce n'est pas une décision statistique. Cela a été une décision plutôt éthique. Ils ont considéré que l'effet qu'ils avaient devait poser un problème de déséquilibre et de perte de chances pour les enfants du bras chimiothérapie seule. Effectivement, il y a un risque relatif qui est très en faveur du bras Rituximab.

Ce qui m'a étonnée le plus, dans cette étude, c'est ce qu'ils présentent comme analyse finale puisqu'il y a quand même deux ans de suivi supplémentaire par rapport à l'analyse intermédiaire qui a conduit au bout de quelques semaines à arrêter les inclusions donc il n'y a que 10 inclus de plus. Je crois qu'on est passé de 310 à 328 patients, soit 18 inclus de plus sur les 2 mois de poursuite des inclusions avant l'arrêt de la randomisation, ce qui me semble cohérent.

J'ai eu une explication sur le fait que la plupart des événements surviennent dans la première année.

M. le D^r LENGLINE.- C'est dans les six mois, quasiment, puisque quand les patients rechutent ou progressent, ils progressent extrêmement vite.

M^{me} CHEVRET.- Il y a des taux de survie sans événement, et à partir de 12 mois ils ne bougent absolument pas. Ce qui m'a gênée, c'est le nombre de censures qui apparaissent sur les courbes, je ne sais pas si vous y avez fait attention, alors qu'ils disent dans le document que tout le monde a un suivi minimal de 6 mois.

Si la randomisation s'est arrêtée en 2015 et si l'on fait l'analyse avec une date de point qui est décembre 2017, je ne comprends pas comment il est possible d'avoir autant de censures

sur les 6 premiers mois. Ma seule explication est qu'ils ont censuré les enfants du bras de contrôle quand ils ont reçu du Rituximab, même si ce n'est pas écrit, mais du coup ils introduisent une censure informative.

Je ne suis pas sûre, parce que même dans le bras Rituximab il n'y a aucune raison pour qu'il y ait autant de censures. C'est ce qui m'a gênée, c'est-à-dire le fait que les données qu'ils présentent n'aient pas l'air à jour. C'est tout.

Ce qui m'a frappée aussi, ce sont les cancers secondaires. Vous n'en avez pas parlé. Cela faisait partie d'un des éléments du critère composite. Il y a eu deux cancers secondaires dans le bras Rituximab relativement rapidement, dont un enfant est décédé, et je n'ai pas vu de description de ces cancers. Je ne sais pas si cela vous semble habituel.

Je crois que je n'ai pas grand-chose à dire sur un plan statistique, je pense que c'était plutôt éthique, avec un concept de perte de chances. Je ne sais pas si vous avez d'autres questions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Madame VIGNON n'est plus là ? Peux-tu essayer de répondre aux questions posées par Sylvie ?

M. le D^r LENGLINE.- Je ne suis pas sûr que les données aient été très bien monitorées.

M^{me} CHEVRET.- Sur la courbe de survie, il n'y a que des censures. Avant six mois, il y a énormément d'enfants dont le suivi est interrompu.

M. le D^r LENGLINE.- Les enfants ne sont pas perdus de vue sur ces périodes. Ils sont en cours de traitement, ils sont quasiment à l'hôpital en continu, donc c'est clair que ce n'est pas bien.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est plutôt un défaut de monitoring.

M. le D^r LENGLINE.- Je n'en sais rien. Nous ne savons pas, en fait.

M^{me} CHEVRET.- En tout cas, il y a une discordance lorsqu'ils disent que le suivi minimal est de 6 mois. Ce n'est pas possible, quand tu regardes la courbe. Si vous voulez, les petits traits verticaux indiquent des interruptions de suivi, donc le suivi minimal ne peut pas être de 6 mois. C'est tout. Je ne sais pas quoi vous dire de plus, puisque de toute façon, il y a une différence manifeste.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un traitement connu et reconnu.

M^{me} CHEVRET.- Oui. Les cancers, c'est quoi ?

M. le D^r LENGLINE.- Je ne sais pas. Après, comme ce sont des chimiothérapies intensives, avec des alkylants, on voit quand même des syndromes myélodysplasiques induits par la chimiothérapie, des leucémies induites. Je ne sais pas si c'est cela. C'est normalement une maladie où l'on ne fait pas tellement de radiothérapie, parce que la radiothérapie chez les enfants est assez pourvoyeur, mais en effet je n'ai pas vu les détails des types de cancers secondaires qui étaient rapportés. Je suspecte que ce soient des maladies hématologiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Indépendamment de la chimiothérapie, chez les patients sous Rituximab enfants enfants ou adultes qui sont traités pour autre chose, il y a plus de cancers secondaires ?

M. le D^r LENGLINE.- Pas à ma connaissance. Après, on peut avoir des réactivations EBV, des lymphoproliférations post-EBV ou des choses comme cela.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais là il y a un mélanome.

M. le P^r NIAUDET.- Dans les pathologies non tumorales, cela n'a pas été décrit.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est peut-être plutôt la chimiothérapie, alors. Nous avons une question d'Hugues BLONDON.

M. le D^r BLONDON.- Les hypogammaglobulinémies qui sont la conséquence du MABTHERA sont-elles définitives ou sont-elles résolutives à terme ? C'est quand même important dans le cas d'enfants qui sont traités.

M. le D^r LENGLINE.- Elles ne sont pas définitives. Elles peuvent être longues et prolongées, mais elles ne sont pas définitives.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est transitoire. Bon. Vous n'avez pas d'autres questions ? Nous allons remercier nos deux expertes et nous allons discuter avec Étienne sur la façon de valoriser ce dossier.

Mesdames VIGNON et CHEVRET quittent la séance.

M. le P^r NIAUDET.- C'est vrai que nous ne comprenons absolument pas la demande du laboratoire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très clairement pas.

M. le P^r NIAUDET.- Surtout que le laboratoire Roche, quand on a essayé de faire des études du Rituximab dans des pathologies non tumorales au début où cela sortait, et on l'a fait en particulier dans le syndrome néphrotique, a tout le temps refusé de financer un essai et d'être à l'origine d'un essai. Cela a toujours été académique.

M. le D^r LENGLINE.- Là, la promotion de cet essai est une promotion académique.

M. le P^r NIAUDET.- Oui, justement, alors pourquoi viennent-ils manger dans les assiettes ?

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est d'autant plus étonnant que ce médicament est générique depuis un bail.

M. le P^r NIAUDET.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bon. Nous n'allons pas juger sur le contexte, nous allons juger sur le dossier.

M. le D^r LENGLINE.- Sur le dossier, mon avis est de le prendre avec un SMR important parce que la maladie est grave et qu'il y a vraisemblablement un bénéfice, même s'il est très difficile à quantifier et que le dossier est pauvre, Après, clairement, je mettrais au maximum

une ASMR IV. Il faut quand même dévaloriser le dossier. Nous ne pouvons pas accepter autant d'incertitudes.

M. le P^r CLANET.- Si nous faisons référence à l'usage bien établi, c'est une stratégie qui a été développée pendant des années, donc c'est un niveau V. C'est une stratégie qui est actuellement utilisée. C'est vrai que c'est important, mais pourquoi ne pas le laisser à un niveau V ?

M. le D^r LENGLINE.- Il y a un bénéfice.

M^{me} le D^r DEGOS.- Par rapport à quoi ?

M. le D^r LENGLINE.- Par rapport à la chimiothérapie. Si je dis IV, c'est par rapport à la chimiothérapie.

M. le P^r CLANET.- J'ai bien compris, mais avec les données qu'on nous donne, là...

M^{me} le D^r DEGOS.- Entre IV et V je ne pense pas que cela change grand-chose sur le traitement des patients.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En sachant qu'en termes de doctrine, vous avez quand même une étude qui n'atteint pas la significativité statistique, donc le niveau IV est quand même compliqué.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est un peu cher payé, oui. Il y a des commentaires. Aymeric est parfaitement d'accord avec Michel. Il n'y a pas d'autres questions à Étienne ? En fait, il n'y a pas de significativité. C'est une étude qui a quand même pas mal de biais et de défauts, mais c'est un traitement établi et qui marche bien. Nous allons passer au vote.

M. le D^r LENGLINE.- Voilà, avec une ASMR I à 19 ans et V à 17 ans, mais bon.

M. le P^r GUEYFFIER.- Si je peux me permettre, c'est une situation intéressante et je pense qu'il faudrait peut-être que nous réfléchissions, si nous avons d'autres dossiers comme celui-là, à la possibilité d'utiliser des approches bayésiennes parce que d'habitude, nous partons avec un a priori neutre, c'est-à-dire que nous ne savons pas où nous allons même si nous avons des arguments pour avoir fait une phase III, mais nous n'utilisons pas les informations préexistantes à la phase III pour juger du résultat de la phase III. Nous faisons comme si nous partions de rien.

Là c'est quand même très différent dans la mesure où nous avons une étude qui essaie de confirmer un traitement établi. Elle ne parvient pas à avoir la puissance qu'elle s'était donnée, qui était assez exigeante et ambitieuse, mais en même temps elle va quand même dans le sens de ce qui était attendu. Je trouve qu'il serait un peu délicat de ne pas prendre en compte toute l'antériorité. Du coup, c'est là qu'une approche bayésienne interviendrait, même si elle n'est absolument pas dans la culture de la HAS.

M^{me} le D^r DEGOS.- Écoute, François, nous allons garder cette remarque pour le prochain séminaire.

M. le D^r BINARD.- Le séminaire a bon dos, vu le nombre de trucs qu'on y met.

M^{me} le D^r DEGOS.- François pose une vraie question, celle de savoir si oui ou non nous introduisons quelques analyses bayésiennes dans la façon que nous avons d'évaluer les médicaments. En l'occurrence, pour le Rituximab dans le lymphome de Burkitt, je crois que les choses sont quand même assez claires et établies par l'usage.

M. le D^r LENGLINE.- Je trouve cela bizarre. Je pense que ce n'est pas très important, mais c'est bizarre d'avoir I chez l'adulte et V chez l'enfant pour les mêmes maladies.

M^{me} le D^r DEGOS.- Comme il y a 20 ans.

M. le D^r LENGLINE.- Oui, mais c'est le même bras comparateur.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui mais pour le dossier d'avant, nous avons tenu compte de l'état de la connaissance actuelle.

M. le D^r LENGLINE.- Là, il n'y a pas de deuxième ligne.

M. le P^r CLANET.- Le bon sens de la commission va trancher.

M. le D^r LENGLINE.- Je peux paraître véhément, mais je n'ai pas vraiment de position.

M. le P^r CLANET.- Justement, que proposes-tu ?

M. le D^r LENGLINE.- J'aurais proposé IV.

M^{me} le D^r DEGOS.- Serge KOUZAN a encore une question.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais savoir si nous pouvions considérer ce dossier comme un genre de développement pédiatrique qui amène des données pédiatriques qui n'existaient pas avant. Est-ce que je me trompe ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, tu ne te trompes pas.

M. le D^r KOUZAN.- Nous pouvons donc dire que c'est une extension pédiatrique, et à ce moment-là peut-être que le V est trop sévère.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous pouvons lui mettre V par rapport à l'adulte.

M. le P^r GUYFFIER.- D'habitude, on se contente d'équivalences pharmacocinétiques, là ce n'est pas pareil.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne sais pas si c'est un bon parallèle et vous allez me dire si ce n'en est pas un, mais je vous rappelle que la semaine dernière vous aviez vu un médicament, une extension d'indication dans la maladie de Still. C'était l'inverse, l'étude était négative chez l'adulte et positive chez l'enfant. C'était une grande première et vous lui avez mis un SMR important et une ASMR V. Je ne sais pas si vous vous en souvenez, c'est un peu pareil. Le médicament était recommandé dans le PNDS. C'était le Canakinumab.

M. le D^r BINARD.- C'était pareil. C'est-à-dire qu'à 15,5 ans tu avais une ASMR III, je crois, et qu'à 16,5 ans tu avais une ASMR V. Je trouve cela logique, parce que nous reconnaissons un usage, mais nous analysons les données que nous avons dans cet usage. Notre évaluation entérine juste l'usage qu'on en fait dans une population particulière.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bon. Tout a été dit, les gens ne vont pas changer d'avis. Étienne a plaidé. Nous allons passer au vote.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons :

- 19 voix pour l'absence d'ISP,
- 19 voix pour un SMR important,
- 15 voix pour une ASMR de niveau IV et 4 voix pour une ASMR de niveau V.

(La Commission de la transparence s'exprime en faveur de l'absence d'ISP, d'un SMR important et d'une ASMR de niveau IV.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faudra dire que le fait que ce soit une étude multicentrique institutionnelle en pédiatrique nous a aidé à valoriser un peu ce médicament.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc un IV par rapport au comparateur de l'étude.

M. le P^r MERCIER.- Et qui a été publiée dans le New England 2020.

M^{me} le D^r DEGOS.- Malgré les problèmes méthodologies qui étaient posés.

M. le P^r MERCIER.- Cela montre que l'art est difficile.

M. le P^r CLANET.- Ou que les essais négatifs méritent d'être publiés.

M^{me} le D^r DEGOS. - Oui, Michel a raison.

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