



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 septembre 2021

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. Examen Réévaluation SMR et ASMR : CABLIVI 10 mg (caplacizumab) (CT-19237) – Examen extension d’indication : CABLIVI 10 mg (PTTa adolescents) (caplacizumab) (CT-19234) SANOFI-AVENTIS FRANCE

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Monsieur Hot est dans la salle d’attente. Il n’y a pas de déport sur ce dossier. Concernant Monsieur HOT, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d’intérêts. Je le fais rentrer.

M. HOT.- Bonjour.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Arnaud. Merci de t’être libéré pour l’étude de CABLIVI. On a CABLIVI dans deux contextes : CABLIVI adultes et CABLIVI adolescents. La chef de projet va nous présenter le dossier, puis on te passera la parole. Il y a aussi une contribution d’association de patients pour les adultes.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la spécialité CABLIVI à base de caplacizumab, prescrit dans l’épisode de purpura thrombotique thrombocytopénique acquis conjointement à un traitement par échange plasmatique et par immunosuppresseur. Le CABLIVI le facteur vivant et prévient l’agrégation plaquettaire à ce facteur.

Le laboratoire fait deux demandes. D’une part, une prise en charge dans une extension d’indications sur la liste des collectivités chez les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant plus de 40 kilos. Le laboratoire sollicite également, chez l’adulte, l’indication qu’il avait jusqu’à présent et une réévaluation de l’intérêt de santé publique des comparateurs uniquement pertinents et de l’ASMR chez l’adulte, indication pour laquelle la commission, dans l’avis d’inscription du 20 février 2019, la commission avait estimé, à l’époque, que le SMR était important et que le CABLIVI rapportait une ASMR meilleure de niveau IV par rapport au traitement standard de l’épisode de PTTA qui comprend les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs.

La Commission, à l’époque, avait estimé que CABLIVI n’était pas susceptible d’avoir un intérêt de santé publique. Dans les comparateurs uniquement pertinents, la commission avait estimé que les échanges plasmatiques associés aux immunosuppresseurs sont des comparateurs pertinents de CABLIVI. À l’époque, cette évaluation reposait sur deux études comparatives randomisées contrôlées de supériorité versus placebo. Elles ont comparé CABLIVI au placebo, tous deux associés au traitement standard de l’épisode. Il y avait, d’une part, une étude de phase II, TITAN, et d’autre part, une étude de phase III, HERCULES. Cette étude de phase III reposait sur un critère de jugement principal biologique, qui était le délai jusqu’à la normalisation du taux de plaquettes.

Aujourd’hui, pour les deux demandes, le laboratoire revendique un SMR important dans l’extension d’indications chez l’adolescent. Il revendique une ASMR de niveau trois chez l’adulte et chez l’adolescent, comme chez l’adulte, une ASMR de niveau III. Il revendique un intérêt de santé publique chez l’adulte et il estime que CABLIVI est susceptible d’avoir un

impact sur la santé publique chez l'adolescent. Le laboratoire estime qu'il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent à CABLIVI chez l'adulte et l'adolescent.

Dans le dossier fourni, en ce qui concerne l'extension de l'indication chez l'adolescent, la demande repose sur une étude de pharmacocinétique pharmacodynamie basée sur des simulations qui ont montré que la C-Max et (*inaudible 00:33:48*) sous la courbe sont similaires entre les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans. CABLIVI peut être administré en dosage unique de 10 milligrammes par jour, à la fois chez l'adulte et l'adolescent.

Il y a également une analyse de plusieurs cas cliniques issue d'une revue de la littérature qui concerne cinq adolescents âgés de 12 à 17 ans et une fille âgée de 10 ans pesant plus de 40 kilos. Parmi ces six cas, trois cas étaient suivis dans un centre de référence en France et trois autres cas suivis aux États-Unis et en Allemagne. Il y a également une analyse de quatre patients adolescents issus du registre britannique.

En ce qui concerne la demande de réévaluation chez l'adulte, le laboratoire a fourni deux études en conditions réelles d'utilisation en France, de patients traités par CABLIVI :

Il y a une étude qui repose sur l'analyse des données du registre national CNR-MAT qui compare une cohorte CABLIVI à une cohorte historique de patients non traités par CABLIVI en termes de marque LT et de consommation de ressources. 306 patients ont été identifiés dans le registre, dont 90 patients traités par CABLIVI entre septembre 2018 et décembre 2019 et 216 patients non traités par CABLIVI entre janvier 2015 et août 2018. Il a été constaté un décès dans les 30 jours. Sur 17 patients au total, un patient de la cohorte CABLIVI, 1,1 %, versus 16 patients de l'accord historique, 7,4 %. D'autre part, il y a une analyse de critères secondaires exploratoires qui suggèrent que la durée d'hospitalisation était inférieure dans la cohorte CABLIVI avec une médiane de 13 jours par rapport à la cohorte historique, avec une médiane de 21 jours.

Il y a également une autre analyse qui porte sur les données du PMSI, qui avait également pour objectif de décrire les patients traités par CABLIVI et de les comparer à une cohorte témoin en termes de consommation de ressources. La cohorte CABLIVI comprenait 89 patients sélectionnés versus 178 dans la cohorte des témoins. Dans la cohorte CABLIVI, la durée moyenne d'hospitalisation a été réduite de 7,4 jours en moyenne, la durée moyenne de séjour en soins critiques de 3,2 jours par rapport au témoin et les patients traités par CABLIVI ont eu, en moyenne, 3,4 échanges plasmatiques en moins que les patients de la cohorte témoin.

Il y a également trois autres publications qui portent sur une cohorte de patients traités en France, une cohorte au Royaume-Uni et une publication sur des patients suivis en Allemagne. Il n'y a pas de nouvelle étude clinique chez l'adulte et pas d'étude clinique chez l'adolescent dans le dossier.

Je laisse la parole à Monsieur Hot.

M. le P^r HOT.- Bonjour à tout. Ça a été bien résumé. Je vais vous parler de notre expérience de CABLIVI. Globalement, c'est un traitement qu'on doit mettre d'emblée, dès le début de la microangiopathie thrombotique, dès le début du purpura thrombotique thrombocytopénique. Dans notre expérience, on réduit le nombre d'échanges. Un peu plus que trois à quatre échanges, on réduit à quasiment une semaine, c'est-à-dire sept échanges en règle générale chez les patients qu'on a traités et on a traité les tout-venant, pas que les plus sévères d'emblée, avec manifestation neurologique par exemple. On a traité des PTT qui avaient juste des manifestations hématologiques sévères et pas d'autres atteintes. Chez ces patients, on réduit le séjour en soins critiques d'une semaine et surtout les échanges d'une semaine, donc sept échanges. On a l'impression effectivement que l'on gagne bien.

Quand on regarde les données du registre français, l'équipe de Marie Scully qui avait fait l'essai HERCULES, la spécialiste du PPT dans le monde. On a l'impression qu'on réduit la morbidité liée aux échanges, les accidents sur les cathéters, si on met des cathéters centraux, les problèmes d'abord veineux. On diminue le temps de réal, donc on diminue un peu les morbidités infectieuses. Chez les patients sévères, je n'ai pas l'impression que l'on gagne tant que cela. Effectivement, on se rapproche plus de trois échanges. Il n'y a pas eu énormément d'accidents. La plus jeune que l'on a traitée avait 19 ans. On n'a pas traité d'adolescent ici. La tolérance était identique à celle des patients plus âgés. Nous n'avons pas eu d'accident particulier. C'est ce qui ressort dans la littérature.

Clairement, l'objectif, la tendance massive au centre de référence et ce que dit le labo, c'est de le mettre d'emblée à toutes les microangiopathies thrombotiques, en espérant pouvoir arrêter de les traiter par échange et qu'ils soient longtemps en soins critiques. Personnellement, j'étais très dubitatif à l'utiliser au début parce que je trouve que c'est un médicament coûteux. Il n'y a qu'un essai randomisé. La population des malades était hétérogène entre les formes sévères ou non. Au début, on était plutôt réticent. On s'y est mis. On a l'impression qu'on gagne un peu dans les formes sévères. Le plus spectaculaire, c'est un malade à qui on n'a fait que quatre échanges, ce qui normalement n'est pas la recommandation et où on n'a pu gagner.

De là à dire que c'est un médicament indispensable, je pense que ce n'est pas le tournant dans la microangiopathie thrombotique qu'on a eu avec le rituximab qui a complètement changé le pronostic de la maladie. Ça n'a pas le même impact en termes de prise en charge. C'est moins spectaculaire comme efficacité par rapport à l'apport d'un médicament comme le rituximab que l'on fait aussi très précocement, puisque l'on commence dès le premier jour de la pathologie, dès que l'on a identifié le diagnostic. C'est difficile. C'est vraiment un changement de pratiques majeures si l'on le positionne chez tous les patients qui ont une microangiopathie thrombotique et le bénéfice ne serait pas si important.

Je vous donne mon point de vue qu'on a eu avec la pratique et en regardant les études. Il faut déjà imaginer que 30 % des malades en deux ans ont été traités, ce qui est beaucoup. 90 malades, c'est déjà beaucoup comme changement de pratique par rapport à 2018 où on ne l'utilisait quasiment pas. On l'utilisait très peu. C'est un changement de pratique majeur. Une fois qu'on l'a mis, c'est 30 jours de traitement. On est obligé, si on respecte les conditions de l'essai HERCULES, c'est 30 jours après la première perfusion. Les gens continuent d'avoir leur infection à domicile. C'est un traitement qui pousse, avec une tendance à le mettre d'emblée

chez tous les malades, mais je ne sais pas si c'est indispensable. C'est dommage qu'ils n'aient pas refait une étude pour avoir des marqueurs – c'est toujours la même question de personnaliser le traitement – pour mieux sélectionner les patients qui vont en tirer un vrai bénéfice. Paradoxalement, ce ne sont pas forcément les formes les plus sévères.

Voilà ce que je voulais vous dire après avoir lu le dossier et avec la pratique dans le service.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai justement une question sur ta pratique. Ce que tu nous as dit, c'est sur un total de combien de patients ?

M. le P^r HOT.- On a eu huit patients traités.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- J'ai revu surtout les études en vie réelle, les deux études qui sont décrites. La première est basée sur un registre pour lequel ils ont accès aux données individuelles. Ils ont fait une analyse basée sur un SCOT de proportion. Ce sont des méthodes qui permettent de prendre en compte *(inaudible 00 :43 :01)* très tôt ou des facteurs sous-entendus sur l'ensemble des facteurs de confusion qui peuvent jouer pour l'étude de cette relation.

Je ne sais pas si l'expert peut vérifier que l'âge, le score de sévérité des comorbidités neurologiques, cardiaques et le taux de LDH et de filtration glomérulaire suffisent pour capturer l'ensemble des facteurs de confusion possibles, notamment les facteurs pronostics dans cette maladie.

Par ailleurs, l'analyse en elle-même, sur un plan statistique, est mal faite et mal rapportée. Le score de prévention, indépendamment de son estimation, je me demande s'ils ont mis tous les facteurs de confusion, puisque c'est quand même l'hypothèse principale. On les a tous mis. La deuxième étape consiste à utiliser pour estimer pour comparer les deux groupes de traitement. Là, ils ont utilisé une méthode la plus mauvaise, qui consiste à ajuster sur le score. Ça veut dire qu'on a un modèle de régression et une des critiques majeures faites, indépendamment des aspects statistiques qui montrent que ça aboutit à un biais possiblement plus élevé d'estimation, c'est qu'on voit le résultat en même temps qu'on l'ajuste. Sous-entendu, comme on voit le résultat, on peut leur faire tourner le modèle jusqu'à trouver quelque chose qui nous plaise.

Je trouve que cette analyse est peu convaincante, de mon point de vue, même si on voit que les estimations qu'ils donnent sur la mortalité sont très imprécises.

La deuxième étude est plus propre. C'est une analyse des données du PMSI. La seule limite, c'est qu'ils n'ont pas eu accès aux données de mortalité, ce qui fait que l'analyse est très descriptive sur le nombre de malades traités, avec une prévalence estimée à 30 % et un gain mesuré sur les durées de séjour et sur le gain en nombre d'échanges plasmatiques.

La seule chose que l'on peut noter, là encore, c'est qu'ils ont apparié les deux couples traitées et non traitées uniquement sur l'âge, le sexe et le fait d'avoir été hospitalisé dans un centre expert. Tout d'un coup, on oublie potentiellement des facteurs de confusion qui auraient pu

différer entre les groupes de traitement, donc ils ne sont pas pris en compte. Je ne sais pas si dans la décision de traiter ces malades par CABLIVI, les médecins le réservent aux formes les plus sévères. C'est ignoré dans l'analyse.

Je n'ai pas grand-chose à noter. Je trouve que l'analyse du registre national, surtout, est mal faite.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas si c'est Jean-Pierre ou Catherine qui doit rapporter la contribution patient.

M. le D^r THIERRY, pour la HAS.- C'est une contribution d'une petite association non agréée qui réunit une trentaine de membres. Elle s'appelle ADAMTS13. Elle s'est reposée sur cinq témoignages, dont deux personnes adultes traitées avec le CABLIVI.

Elle commence par décrire le fardeau de la maladie, qui est évidemment très important, en dehors des phases aiguës :

- fatigue chronique, douleur articulaire, les effets des traitements, notamment la corticothérapie ;
- impact sur la santé mentale important ;
- hypervigilance liée au suivi de la protéine ADAMTS13 ;
- troubles de mémoire, troubles du sommeil ;
- angoisse de la rechute puisqu'ils parlent d'une épée de Damoclès au-dessus de la tête.

Il y a aussi d'autres pathologies auto-immunes :

- 52 personnes pour qui le rituximab ne fonctionne plus ;
- le poids du suivi et du monitoring avec le contrôle et les prises de sang ;
- les déplacements en hôpital éloigné du domicile, notamment dans les centres de compétences ;
- charge assez importante dans le suivi des variations de la protéine.

L'impact sur la vie quotidienne :

- impact important pour les aidants et les tierces personnes ;
- charge du suivi ;
- les médicaments que l'on prend tous les jours ;
- maladie peu comprise puisqu'elle est qualifiée de maladie invisible ;
- impact moral et familial important ;
- pour les femmes, grossesse difficile et fragile.
- surprimes demandées par les assureurs en cas de projet immobilier.

Sur la prise en charge de la crise aiguë : quatre semaines d'hospitalisation et échanges plasmatiques, plus le rituximab et la corticothérapie, poursuivie pendant six à dix mois en prise quotidienne par voie orale. Les échanges plasmatiques pendant trois ou quatre semaines en hospitalisation.

Les effets indésirables :

- Rituximab : démangeaisons urticaires qualifiées de supportable grâce aux antihistaminiques et corticoïdes.
- La cortisone : prise de poids et impact sur la santé mentale.

Ils disent aussi qu'il y a un délai puisque l'efficacité est vue dans le traitement classique au bout de 15 jours, avec un taux de décès important et les conséquences sur les organes.

Ils notent que depuis quelques années, le suivi très rapproché du taux de protéines ADAMTS13 a changé le pronostic, puisqu'il est possible d'anticiper la rechute et d'ajuster le traitement par Rituximab. Le cas échéant, une seule injection peut être réalisée et renouvelée, si besoin, en hospitalisation.

Sur l'expérience avec le médicament évalué chez les deux personnes, ils rapportent :

- la réduction du temps en réanimation, une nuit au lieu d'une vingtaine ;
- la réduction du temps global passé à l'hôpital, dix jours au lieu d'une trentaine ;
- la poursuite du traitement à domicile qui est simple et quasiment indolore avec peu d'effets indésirables.

Quelques points négatifs :

- piqûres à heure fixe par un professionnel qui peut difficilement déléguer au patient ;
- le besoin de garder le médicament dans la chaîne du froid ;
- le fait de devoir retourner à l'hôpital pour se fournir auprès de la pharmacie ;
- l'hypervigilance du risque hémorragique puisqu'un patient ou une patiente n'est pas allé au bout du traitement à cause de saignements des ongles et des gencives.

Globalement dans la synthèse, c'est un plébiscite pour le CABLIVI puisqu'il agit sur cette période sensible des quinze jours, en augmentant le taux de plaquettes et ayant comme bénéfice de réduire le temps total d'hospitalisation, de réduire la charge des soins et de réduire le taux de décès.

M. le P^r COCHAT, Président.- Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Je voudrais poser une question à Monsieur Hot. D'après ce que vous dites, quelle serait la place du rituximab ? Les patients de dire qu'on continue à en donner malgré le CABLIVI. Est-ce que vous ne pensez pas qu'une étude comparative entre CABLIVI et rituximab ne soit pas utile parce que l'efficacité dans l'étude, c'est quelque chose qui est bien démontré.

M. le P^r HOT.- Le rituximab a complètement transformé la maladie puisque cela a permis de guérir énormément de patients. On le fait tout de suite. C'est une maladie immunologique avec la présence d'anticorps anti-ADAMTS13. Pour l'instant, le rituximab est le seul traitement qui a écrasé tous les autres médicaments en termes de pronostics et de mortalité de la maladie.

La deuxième chose, c'est qu'on peut le refaire en traitement préemptif. Si on a éradiqué l'anticorps et qu'on voit réapparaître l'anticorps, des études montrent que traiter avant même la réapparition de la microangiopathie thrombotique, comme on parle d'une maladie mortelle, on peut guérir la pathologie. On a une mortalité maintenant inférieure à 10 %, alors que sans aucun retraitement, elle était à 90 %. Aucun médicament, actuellement en tout cas, ni l'enzyme recombinante qui va arriver, on aura l'ADAMTS13 recombinante, ni le CABLIVI, ne seront capables de faire mieux que le rituximab en termes de traitement sur le long terme et de mortalité. C'est la première chose.

La deuxième chose. On met le rituximab à tous les patients, normalement, sauf contre-indication exceptionnelle d'allergie ou le malade est affecté en même temps que sa microangiopathie thrombotique, par exemple. On ne fera pas mieux. D'ailleurs, le CABLIVI n'arrive même pas à faire mieux que les échanges. Il y a deux étapes : l'arrivée des échanges qui a transformé le principe de la maladie et l'arrivée du rituximab. Le CABLIVI ne pourra pas faire mieux que les échanges et ne fera pas mieux que le rituximab, parce que la qualité de vie, les problèmes de douleurs articulaires, la sciatique chronique, tous ces symptômes que les malades apportent au PTT, ils persistent malgré le CABLIVI. Le risque de récurrence persiste malgré le CABLIVI, alors que le rituximab est un traitement efficace en cas de récurrence et c'est un traitement qui éradique les anticorps.

La question, on n'arrive pas à avoir de réponse, c'est : comment peut-on choisir les malades qui vont vraiment tirer un grand bénéfice du CABLIVI ? Le plus difficile, c'est de sélectionner ces patientes. Soit on le fait à tout le monde, c'est le rêve de l'industriel, on le fait à tout le monde. Tous les patients qui ont un PTT sont traités par CABLIVI d'emblée. Dans ce cas-là, on part sur 30 jours. Soit on a des critères qui nous permettent de sélectionner les patients qui en tireront le bénéfice. Contre rituximab, c'est sûr que CABLIVI scratche au quatrième malade. Il ne peut pas faire mieux tout seul. Je ne vois pas comment il ferait mieux tout seul avec les échanges versus rituximab parce qu'il y a cette part immunologique de la maladie contre laquelle le médicament ne fait strictement rien.

M. le P^r BUCHAT, Président.- Bernard Guillot.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Merci pour votre rapport. J'avais deux questions. La première, c'est sur le critère de logement principal des études pour avoir un petit peu votre avis. Est-ce qu'on ne peut pas trouver quelque chose de plus pertinent et de plus crédible que ce critère biologique qui laisse toujours un peu sur sa faim, sur l'intérêt d'un produit ?

La deuxième, c'est vraiment de la curiosité. Je suis un peu surpris. Pourquoi faire la première injection IV avant les échanges plasmatiques ? Est-ce qu'on ne risque pas d'éliminer aussi le produit selon le délai entre les deux ? On comprend bien que le sous-cutané se fait après les

échanges. C'est un truc que je ne comprends pas très bien, mais peut-être qu'il y a une explication logique. Merci.

M. le P^r HOT.- Les plaquettes, cela reste un super critère de guérison du PTT. C'est l'un des marqueurs d'évolution favorable de la maladie. Je pense qu'ils ont été sur ce critère pour que les autres, notamment la mortalité et tous les autres critères ne pouvaient pas être des critères principaux parce qu'ils n'arrivaient pas à démontrer. C'est vrai qu'on reste sur sa faim sur ce critère-là. C'est pour cela que nous restons réticents à l'utiliser. Pourquoi ils utilisent la forme IV initialement ? Je ne sais pas ce que disent les laboratoires, parce qu'on leur avait la question de la fixation.

C'est un peu ce qu'on voit d'ailleurs avec le rituximab parce qu'on le fait aussi au moment des échanges. Il y a un échange quasiment moins de 12 heures derrière. La fixation de ce monoclonal sur Willebrand est très rapide. Même s'il y a une clairance du produit qui se fait, il y a quand même une grande partie de ce monoclonal qui s'est déjà fixé et qui évite. C'est ce qu'ils disent et c'est ce qu'on voit avec le rituximab, notamment dans le PTT, parce que c'était problématique de mettre du rituximab et, le lendemain matin, de faire un échange plasmatisque. *A priori*, la fixation est rapide. C'est moins d'une heure. Cela va vraiment très vite pour se fixer pour les anticorps monoclonaux.

Nos critères des plaquettes, je pense que c'est vraiment parce que, un, c'est le critère reconnu sur le plan international, et deux, il ne pouvait pas faire mieux. Je pense qu'ils ne pouvaient pas faire mieux, malheureusement, puisqu'ils gardaient le *standard of care* pour tous les autres traitements. Ils ne pouvaient pas faire mieux que ce qu'on faisait déjà avant en termes de mortalité. Il ne pouvait pas gagner, donc ils ont choisi ce critère biologique uniquement.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Merci beaucoup.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER, pour la HAS.- Je voulais vous poser la question. Combien à peu près vous estimez de malades en France, éventuellement en Europe ou sur le plan international ? Ce qui me frappe, c'est que dans l'essai publié dans The New England, 145 patients ont été randomisés sur une période de deux ans dans 92 centres internationaux. Lorsqu'on lit les lettres à l'éditeur du New England, il y a un certain nombre de critiques tout à fait fondées dans la mesure où la courbe de Caban Meyer actuarielle montre que cette courbe se croise plusieurs fois. Par conséquent, le critère de jugement utilisé n'est pas très solide. On aurait vraiment envie d'avoir un essai de confirmation avec plus de patients que les 145 qui ont été randomisés sur deux ans et sur 92 centres internationaux, pour démontrer la valeur ajoutée de ce Caplacizumab. Vous ne m'avez pas très convaincu et vous n'êtes pas très convaincant aussi, Monsieur Hot.

M. le P^r HOT.- Je ne suis pas là pour défendre forcément et je ne suis pas là pour vous convaincre parce que moi-même, au début, j'étais vraiment réticent et je le reste encore. On en discute à chaque fois à plusieurs pour utiliser le traitement. On en parle avec le centre de référence quand on a un gros doute. Si vous voulez mon avis, personnellement, ce n'est pas une révolution thérapeutique dans le PTT. Cela ne peut pas être une révolution thérapeutique.

Ça ne m'étonne pas qu'ils aient eu tant de mal à inclure les patients. Ce sont des malades qui sont admis souvent en urgence. Ça peut être le week-end, la journée comme la nuit. Je ne pense pas qu'ils aient pu randomiser des patients.

Sur un (*inaudible 00 :58 :22*), sur les trois dernières années, je pense qu'on a huit, dix malades qui peuvent être traités par CABLIVI. C'est à peu près ce que l'on a. Et dans leurs malades, il y a des patients avec rechute dans l'étude. Ils ont traité les rechutes. C'est une maladie extrêmement rare, mais ce n'était pas, à mon avis, très facile d'inclure. 145 patients, c'est certain qu'ils n'ont pas fait le maximum jour et nuit et les week-ends pour inclure les malades dans les centres. Et il y a cette contrainte majeure. Vous êtes réanimateur et vous recevez un purpura thrombotique thrombocytopénique, vous le traitez d'emblée par échange. La contrainte, c'est que normalement, il faut commencer le traitement avant l'échange. La décision de traiter une microangiopathie thrombotique, ça peut être le réanimateur qui le prend, et lui, dans son arbre décisionnel, c'est d'emblée le traitement par échange plasmatique corticoïde et discute du rituximab rapidement.

Ça ne m'étonne pas qu'ils aient eu du mal à inclure. Vous avez raison, il faudrait plus de patients pour avoir une vision plus intéressante de l'efficacité du produit. Il ne faut pas oublier que le traitement n'a pas du tout été développé pour la microangiopathie thrombotique. Ce médicament a été développé à l'instar des médicaments qu'on utilisait pour préparer la coronographie dans l'infarctus du myocarde. C'était ça, c'est un médicament qui a été recyclé dans la microangiopathie thrombotique.

C'est difficile d'utiliser un médicament prévu pour autre chose. Je reste circonspect pour l'instant. On ne l'utilise pas chez tous les malades, loin de là. On en discute vraiment et parfois, c'est assez tendu quand on en parle parce que, personnellement, je ne suis pas pour le prescrire parce que c'est un nouveau médicament. Je trouve que l'essai n'est pas assez spectaculaire pour avoir toute ma conviction à l'utiliser. Et surtout, ça n'améliorera pas ce dont se plaignent les malades, la surveillance, la lourdeur et la pathologie. Je ne pense pas que cela l'améliore.

M. le P^r COCHAT, Président. - Clémence.

M^{me} le D^r BASSE pour la HAS. - J'essaie quand même de voir l'intérêt de ce médicament. Une question plus dans la pratique pour vous, Professeur Pot. Si j'ai bien compris, malgré tout, dans les formes de la pathologie grave, cela permet de réduire d'environ trois échanges plasmatiques dans le cours de la prise en charge, dans les formes sont peut-être moins graves, sept échanges plasmatiques, donc une semaine de moins. Est-ce que ça a un impact ? J'ai cru comprendre, dans la présentation, que les patients étaient hospitalisés une semaine de moins. Certes, les médicaments ne déterminent pas la prise en charge de cette pathologie, mais est-ce que cela permet, je me posais la question de l'intérêt de santé publique dans les pathologies rares. Est-ce qu'on peut dire qu'il y a quand même un impact sur la morbi-mortalité avec amélioration dans le parcours de santé ? Si cela permet de faire sortir un patient plus tôt de l'hospitalisation ? Pas dans tous les cas, dans certains cas. Je cherchais le bénéfice de ce traitement, ce que vous en pensez. Est-ce que les patients en retirent un bénéfice lorsqu'ils ont sept échanges plasmatiques en moins ou est-ce que cela ne change rien à la prise en charge pour vous ?

M. le P^r HOT.- Je suis d'accord avec vous. C'est pour ça qu'il y a eu (coupure micro 01 :02 :15) de l'urgence pour ce traitement qui a sans doute sa place, d'identifier les malades qui en tireront le plus de bénéfices. C'est ça qu'on peut regretter. Même dans les études rétrospectives de registre, on n'a pas réussi à sortir cette notion de qui doit-on traiter par CABLIVI. Quand vous regardez bien l'étude du CNR ou même l'étude anglaise, on n'arrive pas à avoir une idée précise, le portrait-robot du malade qu'on va traiter par CABLIVI. C'est regrettable parce que c'est vraiment ce dont on a besoin maintenant. Personnellement, je ne suis pas sûr que ce soit pour les formes. Les formes graves avec une atteinte neurologique d'emblée ou une atteinte rénale, qui est un petit peu plus rare dans des PTT, je ne suis pas certain qu'on aura un vrai gain. Alors que le malade qui a une forme purement hématologique avec une bicytopenie qui se met à saigner, je pense qu'on peut réduire les échanges chez ces malades, la durée d'hospitalisation et lui apporter un vrai gain. Mais pour l'instant quand on demande au CNR, quel malade on pourrait traiter, on n'a pas de réponses très claires.

S'il y a des études à faire en prospectif, c'est vraiment de chercher des marqueurs, des profils de patients pour avoir une vraie niche où on peut mettre ce traitement. Je ne peux pas vous apporter la réponse. J'ai juste l'impression d'être dans les formes qui sont pour aller vite mieux, on doit gagner.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- C'était plus un commentaire parce qu'on a l'impression que l'utilisation est actuellement assez large. Dans la cohorte présentée par le CNR-MAT, 90 patients ont été traités par CABLIVI en un an, ce qui correspond un peu à la question de Jean-Christophe tout à l'heure.

Après, pour la question de la comparaison rituximab, il faut bien voir que le CABLIVI est un médicament qui n'agit pas sur la cause de la maladie. Cela n'a pas d'effet sur la restauration de l'activité ADAMTS13. Le CABLIVI empêche simplement la lésion de la plaquette au facteur Willebrand. Ce n'est pas attendu que cela modifie l'histoire naturelle de la maladie comme pourrait le faire le rituximab. C'est assez bien montré dans le rapport de l'étude CNR-MAT. On voit que les patients de la cohorte la plus récente ont reçu plus de rituximab et l'activité ADAMTS13 est plus rapide, probablement du fait d'avoir reçu du rituximab plus rapidement.

Après, sur le registre, je suis assez en ligne avec ce qui a été dit puisque dans le fond, l'intérêt d'un score de proportion, c'est de pouvoir avoir des cohortes comparables et d'inclure, dans le score, les déterminants impliqués dans le critère de jugement de façon importante. Il n'y a pas dans le score utilisé, tous les déterminants de la mortalité, notamment le fait de traiter dans un centre expert et le délai de réalisation du premier échange. On sait que ce sont des déterminants très importants de la mortalité, ce qui explique la grande hétérogénéité de la mortalité observée dans les études rétrospectives avant l'ère du CABLIVI, toujours autour de 10 %, d'Oklahoma ou de Saint-Louis, qui est autour de 10 %. Dans la bras placebo de l'essai HERCULES, elle était seulement de 4 %. Dans la cohorte historique du CNR-MAT, elle est de 7 %. C'est assez difficile d'en tirer des conclusions.

Pour ma part, ces données nouvelles ne nous permettent pas de modifier ni sa place dans la stratégie, ni les conclusions qu'on avait eues sur l'analyse des CRQ qui, je le rappelle, avait fait

l'objet d'intenses débats. Même si c'est un essai positif sur le critère de jugement principal qui avait soulevé pas mal de questions sur la continuité d'arrêter les critères de jugement secondaire qui étaient seulement exploratoires dans ces essais-là. L'analyse avait été assez difficile du fait de la possibilité de recevoir, en ouvert, du CABLIVI dans le bras placebo en cas de rechute qui survenait de façon tout à fait biologique chez les patients qui, au bout de 30, gardaient des activités ADAMTS13 basses. On arrête le médicament. C'est logique. On n'a pas grand-chose de plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On a bien entendu l'ensemble des réserves que vous avez émises sur ce médicament repositionné. Je voudrais revenir sur l'un des points dont vous avez parlé, qui est celui des discussions collégiales que vous avez, en particulier avec le centre de référence, puisque vous avez dit, à un certain moment, que les difficultés que vous aviez identifiées chez les patients faisaient que vous discutiez collégialement. Dans cette discussion collégiale, j'aimerais savoir quels sont les patients que vous reprenez quand vous discutez avec le centre de référence ? Est-ce que c'est vraiment du cas par cas et que cela dépend de l'atmosphère générale ? Ou bien est-ce que vous avez, dans ces discussions, quand même une orientation un peu particulière sur certains types de patients ?

M. le P^r HOT.- C'est ce que je viens d'expliquer. Pour le moment, je pense qu'il y a un effet nouveauté du médicament qui est très important, donc il y a une tendance massive à vouloir le prescrire tout le temps par les gens qui prennent en charge les MAT. C'est quelque chose (*inaudible 01 :08 :46*). Dans les formes sévères, je n'ai pas l'impression que l'on ait gagné énormément dans les formes sévères. Clairement, il n'y a aucune conduite à tenir, aucune recommandation. C'est vraiment du cas par cas. J'ai plus l'impression qu'il y a un effet à vouloir le placer précocement. Dans ces cas-là, on ne gagnera quelques échanges sur la globalité et pour quelques patients, je pense qu'on en gagnera un peu plus. C'est l'expérience qu'on a. Quand on regarde même les données du CNR, quand on regarde les données un peu individuelles auxquelles on peut avoir accès, je ne trouve pas que ce soit si spectaculaire.

Ce qu'il manque, c'est qu'il faut-on doit-on traiter et que ce soit clairement établi. C'est difficile parce que c'est une maladie excessivement rare. C'est une maladie spectaculaire. À chaque fois, c'est toujours en urgence. Les gens n'ont une plaquette. Ils ont des anémies à cinq ou six grammes. Ils peuvent avoir des signes neurologiques, des crises d'épilepsie, des déficits moteurs. Ils ont des images à l'IRM. Il y a aussi de l'émotionnel qui rentre dans les décisions. C'est pour cela que c'est dommage que l'on n'ait pas réussi à avoir ce patient idéal pour bénéficier du traitement. Il n'y aura aucun intérêt, je rejoins ce que j'avais dit, à faire un essai pour rituximab. Ce n'est pas la révolution thérapeutique. Par contre, l'étendre aux adolescents me paraît raisonnable.

M. le P^r COCHAT, Président.- Une dernière de François Gueyffier.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Merci. Deux points me paraissent importants à souligner. C'est qu'il y a quand même un critère de jugement secondaire, certes, mais très pertinent cliniquement, qui est le taux de rechute sorti dans l'essai alors qu'il était hiérarchisé. Il y a une démonstration sur ce critère-là, avec un effet important.

Le deuxième point, c'est la brièveté du suivi dont on dispose, sauf erreur de ma part. Dans The New England, d'après ce que j'ai compris, c'est quelque chose comme deux ou trois mois maximum. Ma question est : cet effet notable sur le taux de rechute que nous observons précocement, qu'est-ce qu'il devient à moyen terme ? C'est là où les données de suivi sur les bases observationnelles pourraient apporter des réponses. Je trouve qu'il y a une espèce de creux entre ce qu'apporte l'essai du New England qui n'est pas inintéressant en termes de bénéfices sur des critères pertinents et tout ce qui se passe à moyen et long terme. Soit on a des informations que je n'ai pas entendues, parce que je n'ai peut-être pas fait attention, soit elles ne sont pas disponibles, mais il faudrait exiger que les bases PMSI et les études observationnelles donnent des informations les plus fiables possibles sur cette question de l'impact à moyen terme.

M. le P^r HOT.- Le problème, c'est que ce sont des patients qu'on suit sur le très long terme, même si c'est une fois par an par la suite. On les suit au niveau biologique très longtemps et les rechutes peuvent survenir à deux, trois ans. C'est le souci majeur. Même les essais du CNR sur le groupe CABLIVI, on n'y est pas à trois ans de suivi. Pour l'instant, on n'a pas encore ces données, mais j'espère que dans le registre, parce que le registre est toujours actif, on aura les données. Comme il n'y a que 90 patients traités par CABLIVI, on devrait les avoir cette fois-ci, non pas sur une cohorte historique, ou les pratiques du rituximab ont changé, ou les gens le prescrivent beaucoup plus tôt. On devrait avoir des données cette fois-ci en termes de suivi à cinq ans qui seront plus pertinents, mais je ne vois pas comment cela peut modifier le taux de rechute vu son mécanisme d'action. C'est un traitement de la phase aiguë. Les taux de rechute très précoces, c'est simplement qu'ils sont traités 30 jours. Il faut voir sur le long terme, mais on ne l'aura que dans deux ou trois ans avec les données qui seront réactualisées, j'espère, par les registres dans les différents centres de référence européens.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le temps presse. On va arrêter les questions. J'ai juste un dernier commentaire à te demander. Pour les adolescents, on en a un peu parlé. Tu as dit qu'il fallait les inclure. La robustesse des données que nous avons est pour le moins limitée. Je sais que tu n'as pas de pratique dans cette population. Tu as eu des échos par le centre de référence sur le traitement de cette population-là ?

M. le P^r HOT.- Je n'ai pas eu d'écho du centre de référence. On n'a jamais eu trop l'occasion d'en discuter. Je ne peux pas répondre à cette question. La plus jeune avait 19 ans, cela s'était bien passé. Je vois très, très peu de patients. Il n'y a pas d'accidents hémorragiques dans la littérature qui ont été décrits chez les enfants, parce que c'était l'inquiétude principale avec ce médicament. Ce sont les accidents hémorragiques. Il n'y a pas eu de forme sévère. Je n'ai pas eu d'écho des pédiatres qui l'ont utilisé. Je ne peux pas répondre. Je ne sais pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- On te remercie. Merci de déconnecter pour que l'on puisse poursuivre et à une prochaine. Merci, bonne journée.

M. le P^r HOT.- Bonne journée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas si vous avez des questions ou des commentaires complémentaires. François avait un commentaire ou une question.

M. le D^r LACON, pour la HAS.- Elle rejoint exactement la question que tu viens de poser. C'étaient les adolescents. On n'en a pas parlé pratiquement. Je voulais savoir sur le plan des (*inaudible 01 :14 :59*), le fait que l'on ait simplement une étude pharmacocinétique et dynamique chez l'adolescent, alors que dans les cas cliniques, on a enregistré quatre enfants. Est-ce que cela suffit d'avoir cette étude pharmacocinétique pour valider quelque chose qui est une extension de l'indication ? C'était ma question.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas d'étude suffisamment robuste, mais c'est vrai que le fait d'avoir une étude pharmacocinétique, c'est toujours la question numéro un quand on passe de l'adulte à l'enfant, mais les enfants de six à 12 ans ne posent jamais trop de problèmes de pharmacocinétique. C'est surtout chez les plus petits qu'on a des grosses différences. C'est malgré tout rassurant.

L'autre point, c'est en termes de pharmacovigilance et de faible effectif. Comme vient de le dire Arnaud Hot, on n'a pas de signal particulier. Madame la chef de projet, je ne sais pas si tu as d'autres données par rapport à ça. C'est vrai que les données sont extrêmement maigres, mais *a priori*, on n'a pas d'éléments qui laissent des craintes.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est une toute petite population cible. Les adolescents représentent quatre patients par an.

M. le P^r COCHAT, Président.- Clémence.

M^{me} le D^r BASSE, pour la HAS.- Je ne trouve pas cela raisonnable de l'étendre aux enfants et adolescents si on si peu de patients. En tant que pédiatre, ça ne te choque pas ? Je trouve cela difficile, pour moi, de l'étendre aux enfants. Pourquoi pas le (*inaudible 01 :16 :39*) chez les adultes, mais je suis inquiète pour les enfants.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas de données. Quatre patients, ça ne tient pas la route. Je suis d'accord. Il n'y a pas signal. Il n'y a pas de données robustes, mais il n'y a pas de signal non plus.

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans les études HERCULES et TITAN, il y avait la possibilité d'inclure des enfants, mais aucun enfant n'a été inclus dans ces deux études.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne sait pas pourquoi non plus.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Dans le registre, ils l'ont étendu au plus de 12 ans, mais je n'ai pas réussi à savoir combien. J'ai l'impression que cela ne fait que deux ou trois enfants qui ont été inclus sur les 89.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bernard.

M. le P^r GUILLOT, pour la HAS.- Le rituximab ne pose pas de problème chez l'enfant, j'imagine.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non. On a une grosse expérience. Le traitement dit conventionnel d'échange plasmatique avec le rituximab ne pose pas de problème chez l'enfant.

Je propose, s'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, que l'on vote. Au bureau, on trouvait qu'il y avait un effet modeste par rapport à la première évaluation. L'amélioration clinique que l'on peut juger à partir du registre est extrêmement limitée. On ne sait pas bien si elle vient vraiment en introduction, même précoce, du médicament. On proposait un SMR important et le maintien de l'ASMR IV pour l'adulte. On discutait, comme le disait Clémence, un ISP. C'est le point dont il faudra peut-être discuter pour l'adolescent. On va vous laisser en discuter. On n'avait pas d'avis particulier.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Pierre, une question. Le IV que nous avons donné, c'est par rapport à quoi ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est un IV dans la stratégie. Je vous lis le libellé : « Apporte une ASMR mineure de niveau IV par rapport au traitement de l'épisode comprenant les échanges associés aux immunosuppresseurs ».

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est quand même un sujet parce qu'on a donné un IV par rapport au rituximab.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Les immunosuppresseurs, c'est quoi ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Quand ils sont sous corticoïdes.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Si on donne un cadre par rapport à l'immunosuppresseur, ça ne va pas. Ça ne colle pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- On ne peut pas lui donner un cadre par rapport à l'immunosuppresseur. On n'a pas les moyens.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On l'a donné déjà.

M^{me} le D^r DEGOS, Vice-présidente.- Je trouve que l'expert a été moins positif que ce qu'on pouvait attendre dans le rapport. Personnellement, je me demande vraiment si un V n'est pas justifié.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je n'ai pas l'historique du IV, mais c'est vrai que le commentaire de Michel je le partage. Ce qui est certain, c'est que tous les patients sont tous mis d'emblée sous corticoïde, (*inaudible 01 :20 :27*). Après, c'est avec ou sans traitement complémentaire.

Etienne.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je trouve qu'on a quand même un essai randomisé à disposition qui a été évalué, un essai positif sur l'élément principal et qui montre le bénéfice des critères de jugement secondaire. Je trouve cela difficile de donner V. C'est difficile de mener des essais dans cette maladie rare qui nécessite des traitements en urgence. En effet, les données du registre ne nous permettent pas de modifier notre jugement, mais de dégrader. Je trouve que c'est un peu dur. Après, pour l'ISP, je crois qu'on l'avait évoqué, on

n'a pas vraiment plus d'arguments pour octroyer un ISP puisqu'on est dans le cadre d'un besoin partiellement couvert dans une maladie grave avec une prévalence faible, donc il faut démontrer un impact supplémentaire sur la mortalité et une amélioration importante sur le parcours de santé et/ou de vie, ce que nous n'avons pas pu démontrer formellement.

M. le P^r COCHAT, Président.- François Gueyffier.

M. le P^r GUEYFFIER, pour la HAS.- Je trouve que la démonstration est claire, mais elle est à très court terme. Le problème, c'est comment on influence l'histoire de la maladie en utilisant ce traitement ou pas. Là, on est complètement dans le brouillard. C'est un traitement hyper cher dans une maladie grave. Cela diminue le taux de rechute à très court terme. Cela remonte le taux plaquettes mieux que le placebo. Je trouve qu'il y a vraiment cette question du suivi à moyen terme et de l'impact sur le suivi à moyen terme qui est totalement absente. Je ne comprends pas pourquoi, dans l'étude New England, ils n'ont pas publié des résultats du suivi en interne des patients randomisés. Il faudrait l'exiger. Ce n'est pas normal qu'il ne le soit pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Patrick Niaudet.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Je ne vois pas très bien les raisons pour lesquelles on aurait besoin de diminuer et de passer de IV à V dans la mesure où ce médicament diminue le nombre d'échanges plasmatiques, diminue la durée d'hospitalisation. On ne revient pas là-dessus. Effectivement, le suivi est trop court pour évaluer l'effet à plus long terme sur les rechutes. Ceci dit, je ne vois pas pourquoi on reviendrait sur ce que l'on avait décidé.

Par contre, pour l'adolescent, en tant que pédiatre, je trouve que les données sont très, très faibles. Je ne serai pas pour donner cette autorisation pour les adolescents, à moins d'avoir plus d'observations et le nombre de patients qui ont reçu ce traitement est dérisoire. Si on se met à l'accepter pour les enfants à ce moment-là, j'estime qu'on se déjuge sur les critères que la Commission exige pour donner les autorisations pour la pédiatrie.

M^{me} SIMONIN.- J'avais cru comprendre que les patients qui étaient éligibles au CABLIVI étaient des patients pour qui le rituximab n'arrivait pas à vendre la maladie. Est-ce que pour ces patients, on ne peut pas conserver l'accès, car ils n'ont peut-être pas d'autre solution ? J'aimerais avoir l'avis des experts là-dessus. Merci.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je peux répondre. Ce sont deux traitements qui n'agissent pas du tout sur la même partie de la maladie. Les deux médicaments ne peuvent pas être en concurrence. Le rituximab diminue la production de l'anticorps. Cela a un effet sur la cause de la maladie. Les patients sont malades parce qu'ils ont leurs plaquettes qui se collent au Willebrand. Cela coupe les multimères de haut point moléculaire de facteur Willebrand. Cela agit sur les complications à court terme. Il n'est pas du tout attendu que le CABLIVI modifie l'histoire de la maladie, ni la survenue de rechute au cours de l'histoire la maladie. Ça sert à contrôler l'épisode de PTT, qui se manifeste le plus souvent par des ischémies d'organes éventuellement sévères. Ce n'est pas possible de mettre le CABLIVI en concurrence avec le reste de la stratégie thérapeutique, y compris les échanges plasmatiques. On ne va pas utiliser du CABLIVI sans faire d'échanges plasmatiques qui apportent de l'Admts13 native de donneurs.

M. le P^r COCHAT, Président.- Toute dernière, Aymeric.

M. le D^r BINARD, pour la HAS.- je trouvais que le V dans la stratégie n'était pas beaucoup insultant pour le médicament, la stratégie comprenant le rituximab et les autres thérapies adjuvantes. Ce n'est pas très sévère comme jugement si on le dégradait. Je trouvais que le libellé de IV n'était pas optimal en 2019.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je rejoins l'analyse d'Étienne. Il faut le considérer comme un traitement adjuvant à la phase aiguë, à la phase où ils sont tous sous le reste du traitement qui est le traitement de fond et le traitement physiopathologique. On a une petite amélioration du nombre d'échanges plasmatiques et de la durée d'hospitalisation, avec peut-être un impact sur la mortalité, mais c'est uniquement en phase aiguë. Après il n'y a pas d'impact sur le long terme. On a juste l'accord historique qui nous permet de se faire une idée. Quand on disait que l'on est passé de 90 % de mortalité à 10 % depuis l'introduction du rituximab.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Depuis l'introduction des échanges plasmatiques. Le rituximab permet de passer de 90 % de mortalité à 10 %. Les patients traités par l'échange plasmatique sans rituximab n'ont pas 90 % de mortalité. Le rituximab permet de restaurer une activité plus rapide, et de diminuer le nombre de *flare* à la fin des échanges. La révolution majeure, ce sont les échanges plasmatiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on passe au vote. On va séparer les adultes et les adolescents et on va voter ISP, SMR, ASMR.

Un intervenant.- Pourquoi déterminer par rapport à quoi on vote l'ASMR ?

M. le P^r COCHAT, Président.- il faut que l'on fasse comme pour le précédent, c'était par rapport à la strate.

M. le P^r CLANET, Président.- On vote le maintien ou pas ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut voter le maintien. Il y a la question de l'ISP qui a été posée et qu'il faut peut-être voter séparément.

M. le P^r CLANET, Président.- Si c'est maintien, on ne touche pas à l'ISP ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y avait pas d'ISP.

M. le P^r CLANET, Président.- Non, il n'y avait pas d'ISP.

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait maintien ou pas maintien. N'oubliez pas que cela inclut l'ISP.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leurs statuts, Messieurs Luton, Bru, Lega, Favory et Bonnet ne prennent pas part au vote.

Concernant l'adulte, pour ou contre le maintien des conclusions précédentes ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 16 voix pour le maintien des conclusions précédentes et 6 voix contre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Deuxième vote concernant les adolescents, c'était une extension d'indication, donc vote pour ou contre.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Est-ce qu'on fait suffisant ou insuffisant ou est-ce qu'on fait SMR et AMR ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Suffisant ou insuffisant, cela revient au même.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de leurs statuts, Messieurs Bru, Lega, Favory et Bonnet ne prennent pas part au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons six voix pour un SMR suffisant, 15 voix pour un SMR insuffisant et une abstention.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais vérifier le maintien chez l'adulte. Cela inclut le maintien des comparateurs simplement pertinents, la mention telle qu'elle est aujourd'hui, c'est-à-dire que le traitement par l'opération plasmatic associée aux immunosupprimeurs est un comparateur pertinent de CABLIVI. Le laboratoire estime qu'il n'y a pas de comparateur à CABLIVI. Je voulais bien vérifier à l'époque que je ne changeais rien sur cette rubrique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je trouve que cela peut être discutable parce que cela vient en plus. Étienne, qu'est-ce que tu en penses ?

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Les comparateurs, ce sont tous les traitements qui sont utilisés.