



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 août 2023

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. ENJAYMO - Audition – Inscription

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous passons à ENJAYMO si le laboratoire est présent.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Il n'est pas présent. Ils seront là à 16 heures 15, mais nous allons voir si nous pouvons les faire venir maintenant.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous n'avons qu'à faire une petite pause de dix minutes si vous voulez.

(La séance est suspendue de 16 heures 05 à 16 heures 15.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous les faisons entrer.

(Martine Bruyninckx, Aymeric Duvivier et Marc Michel rejoignent la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame, Messieurs du laboratoire SANOFI, vous avez demandé une audition pour votre produit ENJAYMO, que nous avons évalué il y a peu de temps. Le dossier va être présenté par notre chef de projet. Vous aurez ensuite la parole pour votre présentation pendant un quart d'heure, puis nous aurons dix minutes d'échanges avec vous avant de délibérer définitivement.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous recevez en audition le laboratoire SANOFI dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité ENJAYMO 50 milligrammes par millilitre, à base de sutimlimab, en solution pour perfusion dans l'indication de traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides.

Pour rappel, la commission a octroyé, lors de l'examen du dossier le 7 juin dernier, un SMR important et une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique dans l'indication de l'AMM restreinte aux patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 grammes par décilitre. Ses conclusions, et notamment l'ASMR de niveau V, avaient été motivées par :

- la démonstration de supériorité du sutimlimab versus placebo en matière de pourcentage de patients répondeurs chez des patients présentant une anémie hémolytique symptomatique sans antécédent récent de transfusion ;
- le besoin médical partiellement couvert par des alternatives disponibles toutes utilisées hors AMM ;
- l'absence de comparaison directe ou indirecte versus le traitement de fond actuel utilisé en pratique courante, ne permettant pas de positionner ce produit dans la stratégie thérapeutique actuelle ;
- l'absence de démonstration robuste d'un moindre recours aux transfusions grâce au sutimlimab chez des patients avec antécédent de transfusion dans l'étude non comparative CARDINAL ;

- la démonstration d'une amélioration des symptômes uniquement en matière de fatigue versus placebo sans démonstration sur les autres symptômes pouvant être associés à l'anémie ;
- l'absence de bénéfice attendu au regard du mécanisme d'action sur les manifestations vasomotrices des extrémités, symptôme dominant dans la maladie des agglutinines froides et pouvant être très invalidant pour les patients.

Je laisse à présent la parole au laboratoire.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

Mme BRUYNINCKS.- Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, bonjour. Nous vous remercions d'avoir accepté la tenue de cette audition portant sur l'ASMR du sutimlimab. Je suis Martine Bruynincks, Directrice accès au marché, et je suis accompagnée du Docteur Aymeric Duvivier, Directeur médical, et de l'expert, le Professeur Marc Michel.

Dans son projet d'avis du 21 juin, la commission a octroyé au sutimlimab un SMR important dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides ayant un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 grammes par décilitre, et un SMR insuffisant chez les patients ayant un taux d'hémoglobine supérieur à 10 grammes par décilitre. Dans cette audition, nous ne revenons pas sur les niveaux de SMR octroyés.

Nous souhaitons aujourd'hui apporter un éclairage complémentaire à la commission concernant le besoin médical non couvert et le bénéfice apporté par le sutimlimab chez les patients en échec ou non éligibles au rituximab, et sollicitons, dans le périmètre de remboursement, une ASMR différenciée selon l'éligibilité du patient au rituximab : le maintien d'une ASMR V chez les patients naïfs et éligibles et l'octroi d'une ASMR IV chez les patients en échec ou non éligibles.

Je laisse la parole au Professeur Marc Michel pour vous parler du besoin médical qui subsiste dans cette maladie et de son expérience du sutimlimab.

M. le Pr MICHEL.- Bonjour à toutes et à tous. Je suis le Professeur Marc Michel, je suis interniste au CHU Henri-Mondor à Créteil. Notre service est centre de référence sur les cytopénies autoimmunes de l'adulte, centre coordonnateur coordonné par le Professeur Godeau. Je suis très impliqué dans la filière maladies rares immunohématologiques et j'ai coordonné le PNDS sur l'anémie hémolytique autoimmune qui date de 2017 et dont l'actualisation est en cours et sera rendue d'ici la fin de l'année.

Vous voyez ici mes liens d'intérêt. À titre personnel, j'ai une expertise dans la maladie des agglutinines froides. Nous suivons environ une trentaine de patients dans le service et la majorité sont en l'occurrence suivis par moi-même. J'ai également eu l'occasion de me familiariser avec le produit dont il s'agit aujourd'hui pour avoir inclus des patients dans chacun des deux protocoles.

Je fais quelques rappels sur la maladie des agglutinines froides. Premièrement, c'est une maladie excessivement rare. Deuxièmement, c'est une maladie qui touche le sujet âgé, avec un âge moyen au diagnostic de 68 ans. Un nombre conséquent de patients ont même 75 ans

et plus au diagnostic. Ils sont souvent atteints de comorbidités, ce qui peut avoir des implications en termes de tolérance des traitements.

Il s'agit d'une maladie grevée d'une morbidité non négligeable et en termes de physiopathologie, dans 85 % à 90 % des cas, il s'agit d'une hémopathie lymphoïde indolente intégrant un pic IgM qui a une activité autoanticorps anti-globules rouges, activité pathogène exercée essentiellement à basse température, d'où le terme d'agglutinine froide.

Bien sûr, le complément joue un rôle majeur dans la physiopathologie et dans la réduction de la durée de vie des globules rouges, puisque l'IgM est un très bon activateur de la voie classique du complément.

Comment se présente en pratique une maladie des agglutinines froides ? Dans 90 % des cas, c'est un problème d'anémie hémolytique. Dans plus de deux tiers des cas, c'est essentiellement un problème d'anémie hémolytique avec des troubles microcirculatoires absents ou mineurs. Les troubles circulatoires qui peuvent être associés à cette maladie ne sont un réel problème, en termes d'invalidité et d'impact sur la qualité de vie, que chez un tiers des patients. Cela reste une anémie hémolytique avant tout et c'est cet item et cette manifestation qui conditionnent les indications thérapeutiques.

Comment traite-t-on la MAF à ce jour ? Déjà, il faut savoir qu'à peu près un tiers des patients ne relèvent pas forcément d'un traitement parce qu'ils sont peu ou ne sont pas anémiques. Quand les patients sont anémiques avec un seuil communément admis inférieur ou égal à 10 grammes d'hémoglobine, on a pour l'instant des médicaments qui visent à cibler ce clone B, cet IgM monoclonal s'agissant essentiellement du rituximab en monothérapie ou associé à des chimiothérapies.

Le sutimlimab se positionne ici, plutôt en aval, puisqu'il vient inhiber l'activation de la voie classique du complément qui est responsable directement de la cytotoxicité et de l'hémolyse in fine.

Concernant les traitements que nous sommes amenés à utiliser jusqu'à présent, il s'agit d'études prospectives ouvertes, non comparatives, portant sur des effectifs relativement faibles. Schématiquement, le rituximab permet d'obtenir 50 % de bonnes réponses à 1 an, mais la quasi totalité des patients vont être sujets à des rechutes dans les 12 à 18 mois suivant le traitement. La tolérance du rituximab est connue et notoirement bonne.

Si on associe le rituximab à une chimiothérapie, on augmente significativement le taux de réponse, et notamment le taux de réponse complète, mais au prix d'une tolérance vraiment limitative quand il s'agit de l'associer à la fludarabine, et d'une toxicité qui est non négligeable lorsqu'on combine le rituximab à la bendamustine. Tous les patients ne peuvent pas supporter ce type de combinaison.

Enfin, concernant le bortézomib, seule une petite étude portant sur 19 patients en ouvert a été publiée à ce jour, montrant un taux de réponse globale notoirement inférieur aux comparateurs que je viens de citer, avec un tiers de réponses.

En pratique, actuellement, on traite les patients qui ont un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 grammes, a fortiori s'ils ont besoin d'un support transfusionnel, soit par rituximab seul, soit, pour les patients dits « fit », par rituximab + bendamustine, encore une fois hors AMM. En cas d'échec, de rechute ou d'inéligibilité à la combinaison, nous faisons face actuellement à un besoin médical non couvert, en essayant soit d'inclure les patients dans des essais cliniques lorsque c'est possible, soit de recourir à des traitements expérimentaux extrapolés d'autres cytopénies.

En cas d'urgence vitale, le traitement est un traitement symptomatique à l'aide d'un support transfusionnel de concentrés globulaires réchauffés. Encore une fois, j'insiste sur l'existence d'un besoin médical non couvert auquel, en tant que clinicien, j'ai été confronté.

Nous allons passer rapidement sur le rappel des deux études de phase 3 que vous avez été amenés à analyser, en l'occurrence l'étude CADENZA, qui était une phase 3 randomisée versus placebo, qui a inclus 42 patients. Il s'agissait de patients qui avaient moins de 10 grammes d'hémoglobine, mais qui n'avaient pas eu recours à des transfusions dans les 6 mois précédant l'inclusion. Le critère principal de jugement était un critère qui impliquait à la fois – puisque c'était « et », et non pas « et/ou » – l'augmentation de 1,5 d'hémoglobine par rapport à la baseline, l'absence de transfusion sur les dernières semaines de l'étude et l'absence de traitement concomitant pour la maladie des agglutinines froides pendant l'étude.

Les critères secondaires hiérarchisés incluaient la variation moyenne du taux d'hémoglobine et la variation du score FACIT-Fatigue, avec un seuil d'augmentation jugé pertinent dans la littérature d'au moins 5 points de gain sur ce score.

Pour CARDINAL, les patients étaient plus sévères puisqu'ils devaient avoir été exposés à des transfusions dans les 6 mois précédant l'inclusion. Le critère principal de jugement était sensiblement équivalent, à l'exception du gain d'hémoglobine attendu, qui était de 2 versus 1,5 pour CADENZA.

Je rappelle les résultats. Dans l'étude randomisée versus placebo, c'était 73 % de répondeurs sur le critère principal dans le bras sutimlimab versus 15 % dans le bras placebo, et également des critères de jugement secondaires hiérarchisés qui étaient atteints. Dans l'étude CARDINAL, c'était 54 % de répondeurs, avec également une amélioration tout à fait significative et pertinente cliniquement de 2,6 d'hémoglobine, et l'amélioration des critères du score FACIT-Fatigue.

On pourrait se poser la question suivante. Qu'en est-il de l'impact du rituximab sur la réponse ou non-réponse au sutimlimab ? Comme vous le voyez ici, l'exposition préalable au rituximab n'impactait pas la probabilité de réponse au sutimlimab, puisque vous aviez 83 % des patients qui étaient répondeurs parmi ceux préalablement traités par rituximab dans CADENZA versus 60 % chez les naïfs de rituximab. Encore une fois, l'exposition préalable au rituximab n'obère pas les chances de répondre au sutimlimab, ce qui est assez logique compte tenu de mécanismes d'action notoirement différents.

En termes de tolérance, le profil de tolérance qui s'est confirmé avec les études d'extension, avec respectivement 1 et 2 ans de recul maintenant pour les deux études, est globalement bon. Seuls 2 EIG ont été rapportés comme étant liés possiblement au traitement dans chacune

des études. Il n'a pas été observé d'infection méningococcique. Il y a eu des décès, respectivement 1 et 3, mais qui n'ont pas été jugés comme étant reliés au sutimlimab. Nous pourrions revenir sur le détail si vous le souhaitez.

Pour conclure la partie qui me revient, en tant que clinicien traitant des patients atteints de cette maladie au quotidien, encore une fois, en cas d'anémie inférieure ou égale à 10 grammes, et a fortiori chez les patients pouvant nécessiter des recours ponctuels à des transfusions, actuellement, nous utilisons des traitements ciblant le clone B, essentiellement le rituximab. Chez les patients non atteints de comorbidités, disons les moins âgés, on associe le rituximab à la bendamustine, mais pour les patients non éligibles à une association ou en échec de l'association ou du rituximab en monothérapie, nous avons actuellement un besoin médical non couvert.

Nous avons de fortes attentes concernant le sutimlimab, et notamment dans la mise à jour du PNDS, nous avons bien l'intention de faire figurer le sutimlimab comme alternative possible. Il pourrait aussi servir dans les cas d'urgence pour passer un cap difficile chez les patients naïfs de traitement, mais dans une moindre mesure bien sûr, dans l'attente de l'efficacité du rituximab seul ou en association.

Nous pourrions bien sûr imaginer que les indications du sutimlimab soient validées en amont par le centre de référence interne.

Je vous remercie de votre attention.

Mme BRUYNINCKS.- Pour conclure, nous souhaitons souligner que le sutimlimab est le premier médicament à disposer d'une AMM dans la prise en charge de l'anémie hémolytique de la MAF. Il dispose du plus haut niveau de preuve avec son développement clinique basé sur deux études de phase 3, et ce dans un contexte de maladie rare.

Dans ces essais, le sutimlimab a démontré une quantité d'effet importante et cliniquement pertinente avec un délai d'action rapide dès la première semaine, un gain significatif et pertinent sur la qualité de vie selon le score FACIT-Fatigue, qui est un critère secondaire hiérarchisé, et un profil de tolérance favorable sans signaux identifiés, et ce dans un contexte de besoin médical partiellement couvert par les protocoles à base de rituximab hors AMM, et non couvert dans les situations d'échec ou de non-éligibilité au rituximab.

Compte tenu de ces éléments, nous sollicitons, dans le périmètre de remboursement, une segmentation de l'ASMR, avec un maintien de l'ASMR V chez les patients naïfs et éligibles au rituximab, et une ASMR IV chez les patients en échec ou non éligibles au rituximab en raison du besoin médical non couvert. Nous vous remercions pour votre attention. Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je peux peut-être poser une question. Je ne me souviens plus. Dans CADENZA, il y avait à peu près la moitié des patients qui avaient reçu préalablement du rituximab. Quel était le délai moyen de la dernière prise ? Est-ce que c'était des patients

qui étaient réellement en échec de rituximab, qui correspondaient à la population pour laquelle vous positionnez maintenant le produit, ou est-ce que ce sont éventuellement des patients pour lesquels une nouvelle administration de rituximab aurait été éventuellement possible ? Je ne me souviens plus de cette donnée.

En fait, c'est sûr que le produit a l'air intéressant, mais ce qui nous a gênés dans l'évaluation, c'était la place dans la stratégie qui était difficile à déterminer compte tenu des données que nous avons des études, avec cette étude contre placebo chez des patients non sévères, et une étude simple bras chez des patients qui avaient des antécédents de transfusion, avec des critères de jugement qui n'étaient pas les mêmes dans les deux études et un faible effectif. Ce n'était pas très simple d'évaluer la place du médicament, surtout eu égard, comme vous l'avez très bien rappelé, aux alternatives au moins en première ligne.

M. le Pr MICHEL.- Merci pour votre question. Effectivement, il y avait 60 % des patients dans CADENZA qui avaient été préalablement exposés au rituximab. Pour le détail du profil de réponse au rituximab, déjà, globalement, il y a habituellement 50 % des patients qui n'en tirent pas de bénéfice cliniquement pertinent. Pour ce qui est des patients qui auraient répondu au moins partiellement et qui auraient rechuté, je n'ai pas personnellement les données en tête sur le délai vis-à-vis du rituximab avant l'inclusion dans CADENZA, mais peut-être que les personnes de chez SANOFI pourraient vous répondre.

En pratique, dans la pratique courante si j'ose dire, s'agissant d'une maladie très rare, on essaie de passer à une alternative si le traitement au rituximab donne une réponse moyenne qui n'est pas jugée complète et s'il y a une rechute dans l'année qui suit les perfusions de rituximab. On sait qu'en rechallengant le patient avec le même schéma de rituximab, on ne peut pas espérer faire mieux que la première fois. C'est clair que pour de rares patients qui auraient une bonne réponse au rituximab qui durerait au moins 12 mois, on peut être amené, et c'est ce que l'on fait aujourd'hui faute d'alternative, quand on ne peut pas combiner à la chimiothérapie, à leur refaire du rituximab.

Encore une fois, ce n'est pas totalement consensuel. Habituellement, quand la rechute est précoce, on cherche une alternative et pour l'instant, on bute un peu sur ces alternatives qui manquent.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- S'il n'y a pas d'autre question, j'en profite pour poser une mini-question, plutôt au laboratoire. J'ai vu que vos flacons étaient dosés à 1 100 milligrammes alors que la posologie est soit de 6 500, soit de 7 500. La dose des flacons n'est pas un multiple de la posologie recommandée. Je n'ai pas compris pourquoi. Cela fait utiliser beaucoup de flacons et cela en fait jeter à la fin.

M. DUVIVIER.- En pratique, en fonction du poids, le patient pèse plus ou moins 75 kilogrammes, et vous avez par administration l'utilisation de 6 ou 7 flacons complets.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- En considérant qu'il en reste. Bref, cela n'a pas d'influence sur l'évaluation. Merci beaucoup.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je reviens à la question d'Étienne parce que je ne comprends pas bien sur quelle base et quel résultat vous voulez que l'on attribue une ASMR IV aux patients en échec de rituximab. Quelles sont les données que vous avez pour le justifier ?

M. le Pr MICHEL.- Les données, si je puis dire, sont déjà celles de la vraie vie. Si vous avez un patient de 80 ans qui a des comorbidités — et je parle sous le contrôle d'hématoncologues qui connaissent cela mieux que moi — et dont vous savez qu'avec rituximab + bendamustine, la probabilité d'améliorer sa qualité de vie est sujette à caution, vous allez faire du rituximab et s'il ne répond pas, c'est un patient qui va potentiellement être amené à être transfusé, non pas quinze fois dans l'année, mais trois ou quatre fois, à avoir une qualité de vie médiocre parce que dans cette maladie, on sait qu'à niveau d'hémoglobine équivalent, on est plus fatigué que quand on a une carence martiale. L'hémolyse, cela fatigue. Il y a toute une littérature là-dessus.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je comprends bien tout cela, mais quels sont les résultats chez les patients en échec de rituximab ?

M. le Pr MICHEL.- Les résultats montrent, dans les deux études, que quand vous êtes en échec de rituximab, vous répondez aussi bien si ce n'est mieux — mais ce n'est pas significatif — au sutimlimab. Le mécanisme est totalement différent. Ce n'est pas comme si on testait un autre anti-CD20, il n'y a pas d'overlap, donc quant au fait d'avoir reçu du rituximab, de ne pas en avoir tiré de bénéfice, on montre, certes sur des effectifs relativement faibles, mais c'est la rareté de la maladie qui explique cela, que vous avez autant de chances de répondre au sutimlimab.

L'idée d'un essai comparatif direct au rituximab n'aurait pas été très pertinente à mon sens, d'une part parce que le rituximab, c'est hors AMM et il y a beaucoup de pays qui n'auraient pas validé un protocole avec comme comparateur un traitement hors AMM, et deuxièmement parce que je suis toujours perplexe quand des auteurs quels qu'ils soient se lancent dans un essai comparatif en comparant des stratégies totalement différentes, en termes de finalité mécanique.

M. DUVIVIER.- Je ne sais pas si vous voulez des chiffres. C'est un gain de 1 point d'hémoglobine à 1 semaine, qu'il y ait un traitement préalable par rituximab ou pas, un gain à 3 semaines de 2 points en moyenne, et pour les deux cohortes, que ce soit dans CADENZA ou dans CARDINAL, pour les patients traités par sutimlimab, un gain moyen de 2,6 grammes d'hémoglobine par décilitre. Ce sont les résultats à la fois pour des patients naïfs ou réfractaires au rituximab, avec un gain, en parallèle, du score FACIT-Fatigue.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Castaigne ?

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- J'ai une question. Une fois que le traitement est commencé par le médicament dont on parle aujourd'hui, doit-on le prolonger, et combien de temps ? Si on l'arrête, est-ce qu'automatiquement l'hémolyse ne se reproduit pas ?

M. le Pr MICHEL.- Dans l'étude CARDINAL, à la fin de la phase d'extension de 2 ans, il y avait une période de wash-out. Comme attendu, chez la majorité si ce n'est la totalité des patients qui l'ont interrompu, au bout de quelques semaines, l'activité hémolytique repart lors de

l'interruption du traitement, mais il n'y a pas de rebond. Cette rechute d'anémie hémolytique n'était ni brutale ni profonde, donc on a le temps de voir venir. Ils ne se cassent pas la figure, ils ne passent pas de 13 grammes d'hémoglobine à 6 grammes en une semaine. Cela se fait de façon progressive, et je l'ai vécu avec une de mes patientes qui était incluse. Cela se fait pas à pas sur plusieurs semaines.

Pour répondre à votre question, c'est un traitement qui a vocation à être prescrit sur la durée, sauf pour les patients qui seraient en urgence transfusionnelle. On peut imaginer à terme le recours à ce traitement pendant quelques semaines pour passer un cap difficile.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Au début, vous nous avez dit que cette maladie était essentiellement une hémolyse avec des phénomènes occlusifs au froid qui étaient finalement moins au premier plan. Quand nous avons eu les premiers rapports, nous avons un peu une impression différente. C'est-à-dire que la maladie des agglutinines froides était plus une maladie très menaçante, entre autres, à cause des phénomènes au froid.

Là, vous n'en avez pas parlé. Est-ce que le fait de traiter par ce médicament diminue les risques occlusifs ?

M. le Pr MICHEL.- La réponse est non. C'est-à-dire que l'activation du complément joue un rôle dans l'hémolyse, donc dans l'anémie hémolytique. Pour ce qui est de l'agglutination, c'est plus l'IgM, l'activité autoanticorps, qui va faire le pont entre les différents globules rouges et qui va entraîner une potentielle agglutination dans la microcirculation distale à basse température.

Ce sont deux mécanismes différents qui ne sont pas mutuellement exclusifs, mais si vous bloquez le complément, vous n'allez pas jouer sur la composante agglutina. C'est pour cela que je me suis permis de citer cette étude publiée dans Blood qui porte sur 230 patients, qui est de loin la plus grosse série de la littérature, qui montre que contrairement peut-être à une idée reçue, les troubles microcirculatoires invalidants à sévères ne concernent qu'un petit tiers des patients. Je ne dis pas que l'acrocyanose est totalement anecdotique, mais un certain nombre de patients ont des cyanoses digitales, mais qui ne sont pas douloureuses.

Mme le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Serge Kouzan ? Ce sera la dernière question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- On nous avait expliqué que l'hémolyse fluctuait spontanément, qu'il pouvait y avoir des poussées liées à des infections concomitantes qui augmentaient le niveau de complément. Je voulais donc savoir comment on déterminait que pour un patient donné, on était devant une fluctuation transitoire qui ne va pas nécessiter de traitement, versus une baisse significative qui nécessite la mise en route du traitement. Comment détermine-t-on ensuite qu'on l'arrête, si on est par exemple dans un cas de fluctuation à court terme ?

M. le Pr MICHEL.- C'est une excellente question. Autant, la saisonnalité des troubles microcirculatoires est bien établie, et les patients vous disent bien « au mois d'août, je peux jardiner sans problème, mais en novembre, cela devient compliqué », et les rares cas où l'on

voit les troubles trophiques sont en période automno-hivernale, autant, la saisonnalité de l'anémie hémolytique est plus sujette à débat et il y a même un papier dans la littérature qui a montré que sur une série conséquente de patients, il n'y avait pas de fluctuation significative au cours des saisons en termes de taux d'hémoglobine. C'est un peu débattu, parce que d'un autre côté, ce n'est pas un hasard si les Norvégiens ont publié plus que les Marocains sur la maladie.

En pratique, s'il y a vraiment un épisode infectieux déclenchant, authentifié, comme vous l'avez suggéré, là on sait que c'est transitoire et que le patient va revenir à son état de base, et soit on fait un support transfusionnel soit on fait un traitement pour passer un cap difficile. Après, je dirais que chaque patient est un peu son témoin. Quand on suit le patient sur plusieurs mois, on voit très vite qu'il y a quelques patients qui semblent fluctuer en fonction de la température environnante, mais dans la majorité, en tout cas dans mon expérience, le taux d'hémoglobine moyen reste assez stable au fil de l'année indépendamment d'éventuelles infections intercurrentes.

La température, en tout cas sur des variations moyennes, ne semble donc pas influencer tant que cela sur l'activité hémolytique sous-jacente.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci pour vos réponses et pour votre présentation. Merci de vous déconnecter. Nous allons délibérer sur votre demande. Nous vous souhaitons une excellente soirée.

(Martine Bruyninckx, Aymeric Duvivier et Marc Michel quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Étienne tu avais expertisé ce dossier. Que penses-tu de la demande du laboratoire de situer ce produit en dernière ligne ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il est vraisemblable qu'il y ait un besoin médical mal couvert chez certains patients. Là où l'on est gêné, c'est que les études n'ont pas du tout été menées, comme l'a souligné Patrick, pour évaluer le produit dans cette situation-là. Nous avons à peine 12 patients qui ont été préexposés au rituximab dans le groupe expérimental. C'est vrai qu'il est quand même très compliqué, à part sur le besoin médical éventuel, de lui donner une ASMR. Je pense.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres interventions ? Nous allons voter. Au Bureau, nous nous étions rangés à l'avis d'Étienne de maintenir l'avis initial. Nous votons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Il y a 17 voix pour le maintien de l'avis et 1 abstention.