



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 septembre 2018

Seul l'avis de la CT fait foi - Occupations 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. BAVENCIO – Audition

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle.

(Les représentants de Merck entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Nous allons parler de BAVENCIO. Avant de vous laisser la parole, [REDACTED] notre chef de projet en interne, va présenter le dossier.

[REDACTED] **pour la HAS.**- Nous voyons le dossier BAVENCIO, avelumab, immunothérapie anti-PDL1. Elle a obtenu l'AMM conditionnelle dans le cancer à cellules de Merkel métastatique chez l'adulte, quelle que soit la ligne de traitement, chez les patients naïfs de chimiothérapie ou en échec de chimiothérapie.

Le dossier a été examiné en avril 2018 par la commission principalement sur la base d'une étude de phase II non comparative comportant deux parties. La première comparait les patients prétraités par chimiothérapie avec des résultats disponibles issus de 88 patients. La seconde partie concernait les patients en première ligne, naïfs de chimiothérapie, en cours.

Dans son avis en avril 2018, la Commission avait conclu à un SMR insuffisant en première ligne métastatique dans l'attente d'une étude comparative démonstrative *versus* la chimiothérapie. En deuxième ligne et plus, elle a conclu à un SMR faible et pour l'ASMR, à une ASMR V en considérant que l'apport thérapeutique ne peut être déterminé en l'absence de données thérapeutiques *versus* la prise en charge habituelle, en regard du pourcentage de réponses globales confirmées (critère principal de cette étude de phase II), 32 % dont 9 % de réponse complète. La commission avait également demandé des données complémentaires à partir d'un registre pour obtenir des données exhaustives de tout patient traité par BAVENCIO en France. Il avait souhaité revoir le médicament dans un délai de trois ans.

Le laboratoire souhaite être entendu. Ses revendications portent sur la deuxième ligne et plus et ne concernent pas la première ligne qui a eu un SMR insuffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous vous laissons la parole.

M. HULOT (Merck).- Bonjour à tous. Je suis Thierry Hulot, président des activités du groupe Merck en France. Je suis accompagné d'Emmanuelle Préaud, directrice du département accès au marché, et de Philippe Serrano, directeur des affaires réglementaires scientifiques, innovation externe et les aspects réglementaires concernant nos développements cliniques.

Je suis accompagné du Docteur Astrid Blom et du Professeur Caroline Robert, présentes pour apporter un éclairage nouveau sur les données des études cliniques de BAVENCIO et un retour sur leur expérience d'utilisation du produit.

Aujourd'hui, comme vous venez de le rappeler, nous sollicitons une demande de SMR important et d'ASMR IV pour BAVENCIO, pour les patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie.

Comme vous l'avez souligné (nous avons entendu vos remarques), nous ne demandons pas la première ligne. Nous reviendrons vers vous ultérieurement avec des données complémentaires. Notre demande se concentre sur la deuxième ligne de traitement.

Sans plus attendre, je passe la parole au Docteur Astrid Blom.

M^{me} le D^r BLOM (Merck). - Je suis dermatologue spécialisé en oncologie. J'ai fait ma thèse sur le carcinome de Merkel. J'ai travaillé avec le Professeur qui est une sommité mondiale dans le domaine du Merkel à la fois dans son laboratoire de recherche, mais aussi dans son activité clinique. Il a une consultation hebdomadaire au Fred Hutchinson Cancer Center. Il voit entre un et cinq nouveaux carcinomes de Merkel par semaine. Cela m'a permis ensuite d'avoir un poste hospitalier à l'AP/HP en oncodermatologie. Je vois tous les Merkel d'Ambroise Paré, une dizaine de cas par an. Je m'occupe du réseau CARADERM, financé par l'INCa, regroupant 37 centres hospitaliers. Le but est d'améliorer la prise en charge de trois types de cancers rares cutanés : les carcinomes annexiels, les carcinomes basocellulaires qui nécessitent un traitement systémique et les carcinomes de Merkel. Je suis responsable national avec le Professeur Philippe Saiag. Le but est d'améliorer la prise en charge, d'établir des référentiels, d'accéder à des molécules innovantes. À cet effet, nous avons une base de données regroupant les données épidémiologiques, thérapeutiques et de suivi de tous nouveaux Merkel en France. Actuellement, nous avons colligé plus de 500 cas dans cette base de données dont je suis personnellement responsable.

Je m'occupe personnellement de la base nationale de recours de CARADERM où nous discutons de cas complexes. C'est une conférence qui regroupe une quinzaine de confrères à travers la France nous présentons des carcinomes de Merkel ayant dépassé les compétences de la RCP locale ou régionale. Cela fait presque 10 ans que je travaille dans Merkel sur le plan de mon expérience clinique personnelle et vision plus globale grâce à CARADERM.

Je reviens sur l'aveumab. Une remarque de la Commission, c'était le manque de données comparatives. Je voudrais redonner le contexte. C'est un cancer extrêmement rare. L'incidence en France est de 0,4 pour 100 000 personnes par an. C'est 20 fois plus rare que le mélanome. En deuxième ligne pour les patients stade 4 métastatiques qui ont échappé à la chimiothérapie, cela représente une centaine de patients par an seulement à l'échelle de la France. C'est un cancer extrêmement agressif. Une fois traitée la tumeur initiale, plus d'un tiers des patients ont une récurrence. La survie spécifique à cinq ans est seulement de 45 %. Cela tue trois fois plus que le mélanome. C'est 20 fois plus rare, mais ça tue trois fois plus en proportion de patients. Cela atteint une population particulière de patients âgés ou très âgés et donc fragiles.

Je vous montre une photo de clinique d'un patient d'Ambroise Paré. En l'espace de deux mois, il a vu progresser extrêmement rapidement ces métastases en transit multiple qui deviennent

tumorales, ulcérées. C'était pourtant un patient en bon état général, en relativement jeune, 62 ans.

Pour l'âge des patients, voilà l'âge au diagnostic. Ce sont les données récentes de la France, sur les courbes noires (les hommes) et jaunes (les femmes). L'échelle à gauche porte sur les chiffres du Merkel. L'âge médian au diagnostic est très tardif, de 72 à 75 ans, en médiane.

Pour comparaison, ce n'est plus du tout la même échelle, nous sommes toujours pour 100 000 personnes, mais c'est 1000 le premier tiret alors qu'à gauche ce n'est même pas 2. La courbe rouge devrait être au troisième étage. C'est pour montrer le décalage en âge par rapport à tous les cancers confondus. Dans le Merkel, des patients ont 10 ou 15 ans voire 20 ans de plus que la population que nous traitons dans les cancers autres. Ce sont des patients âgés et fragiles pour qui la chimiothérapie pose un vrai problème de tolérance.

Si nous parlons de chimiothérapie, qu'avons-nous comme données dans le Merkel de stade 4 ? On en a très peu. C'est un cancer très rare. Trois publications ont fait état de résultats en deuxième ligne. Les deux courbes de survie globale sont superposables. Sur ces patients, la survie globale devient nulle avant neuf mois. Nous avons des patients qui ont un taux de survie, à un an, en deuxième ligne, de 0 %.

Nous pouvons dire qu'il n'y a pas de comparateur clinique valable dans la deuxième ligne vis-à-vis de l'avelumab.

L'étude de l'avelumab, vous la connaissez, c'est JAVELIN MERKEL 200, partie 1 (deuxième ligne), sur 88 patients avec Merkel métastatique. Nous sommes dans la plus grande étude jamais publiée dans le Merkel métastatique. Bon nombre de patients étaient Français. Je rappelle la démographie et les caractéristiques de ces patients. Ce sont des patients âgés. 75 % des patients avaient plus de 65 ans, pas toujours en bon état général. Plus de 40 % étaient en ECOG 1. Plus de 55 % avaient des métastases viscérales à l'inclusion. C'étaient des patients lourdement prétraités. Plus de 40 % avaient reçu deux lignes de chimiothérapie ou plus. C'étaient des caractéristiques qui sont celles que nous voyons pour les patients de Merkel métastatique en France. Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse globale, c'est-à-dire la meilleure réponse objective constatée en termes de réponse complète et partielle. À 18 mois, ce taux est à 33 %. Je voudrais surtout faire remarquer que les réponses complètes, c'est plus de 10 % des patients, en deuxième ligne à 18 mois. Le taux de réponse globale confirmée, le seul utilisable dans une étude monobras en ouvert, doit être mis en comparaison avec la durée de réponse.

Voilà un critère secondaire qui traduit la durée de réponse, la survie globale. La courbe de survie montre qu'à 12 mois, plus de la moitié des patients sont encore en vie. À 18 mois, c'est 40 %. Avec l'immunothérapie, vous avez l'habitude : la courbe atteint un plateau et montre la durabilité de la réponse. Nous avons encore des patients survivants au-delà d'un an et demi. Cela a été mis à jour à l'ASCO. Nous sommes à près de 40 % de survie à 24 mois.

Si je reviens sur la courbe précédente, les courbes parlent d'elles-mêmes. La chimiothérapie en deuxième ligne, après huit mois, on a 0 survivant. Avec avelumab, à huit mois, on est 60 % de survie et encore à 40 % à 18 mois.

Pour un des deuxièmes critères de réponse, la durée de réponse, vous voyez les 29 patients répondeurs avec suivi à 18 mois. La réponse initiale, c'est soit un triangle bleu, une réponse partielle, soit un carré violet, une réponse complète. La première réponse est obtenue très précocement, avant la sixième semaine. Ensuite, la grande majorité des patients maintient la réponse dans le temps avec près de 70 % de patients encore répondeurs à 18 mois. Les patients, pour deux tiers d'entre eux, avaient une réponse de plus de 18 mois.

Je voudrais montrer sur ces courbes les patients qui en réponse complète, ont arrêté le traitement. Cinq ont un carré violet puis un astérisque, marquant l'arrêt du traitement. Ils maintiennent la réponse. Vous en avez l'habitude avec l'immunothérapie. C'est la révolution dans le Merkel. Les patients peuvent arrêter avelumab et restent en réponse complète plusieurs mois après.

Je passe la parole à Caroline Robert pour son expérience de vraie vie.

M^{me} le P^r ROBERT (Merck). - Je dirige le service de dermatologie à Gustave Roussy, grand centre de cancérologie. Nous voyons 12 à 15 patients atteints de carcinome de Merkel par an. La moitié de ces patients ont besoin d'un traitement systémique, car ils ont des métastases non opérables.

Puisque nous parlons du service rendu, je voudrais faire part de notre expérience en tant que cliniciens et dire comment les choses ont changé depuis que nous pouvons disposer de ce médicament chez ces patients.

Si vous faites le compte, depuis un peu près 10 ans que je suis à Gustave Roussy, nous avons vu 150 patients nécessitant un traitement systémique. Ils sont tous morts rapidement. Depuis que nous avons soit participé à l'essai soit pu donner l'avelumab dans le cadre de l'ATU, nous avons pu traiter neuf patients. Deux patients sont en réponse complète qui ont arrêté le traitement depuis un an pour l'un et deux ans pour l'autre. Un patient a fait une réponse partielle et a récidivé après quelques mois. Un autre a été stable pendant plusieurs mois et a récidivé. Un autre va être évalué et nous espérons la réponse. Quatre n'ont pas répondu.

La situation est complètement différente. Avant quand on voyait un patient arriver dans cette situation, c'était : allons-nous donner une chimiothérapie ou pas ? La question se posait. La chimiothérapie ne marche pas. En plus, elle est toxique. Se posait la question : soins palliatifs ou chimiothérapie ? Là, la configuration est différente. Nous avons des réponses cliniques dans un nombre important de cas (plus de 30 % des patients), nous avons des stabilités et nous avons des traitements bien tolérés par les patients.

Je voudrais que vous puissiez vous rendre compte que du point de vue du patient et du médecin, nous ne sommes plus du tout dans la même situation. C'est le même type de

révolution que nous avons vécue dans le mélanome que nous vivons maintenant pour ces patients pour lesquels nous étions dans un désarroi total quand nous les voyions arriver en clinique.

M. HULOT (Merck).- Merci. En conclusion, aujourd'hui, pour les patients atteints de carcinome à cellules de Merkel métastatique précédemment traités par chimiothérapie, donc en deuxième ligne, nous sollicitons un SMR important en raison des résultats obtenus sur la durée de réponse et la survie globale des patients traités, ainsi que la bonne tolérance observée, comme cela vient d'être présenté. Nous sollicitons un ASMR IV en raison des résultats observables et de l'absence d'alternatives thérapeutiques efficaces. Nous sollicitons auprès de la commission un intérêt de santé publique en raison du besoin médical important non couvert de l'absence d'alternative, et du fait que BAVENCIO répond aux besoins comme l'ont montré les essais et la cinquantaine de patients qui ont pu bénéficier de l'ATU de cohorte et de ceux qui bénéficient du post-ATU.

Merci pour votre attention. Nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cet exposé clair des résultats obtenus. Les courbes montrées sont spectaculaires. Nous sommes convaincus de l'efficacité du médicament.

Nous avons souligné tout de même que ce qui pénalise les résultats, c'est que nous manquions de données comparatives. Dans une pathologie dans laquelle nous avons une mortalité vraiment absolument incroyablement élevée, pourquoi nous n'avons pas d'essai *versus* comparateur ? Vous auriez eu des courbes aussi spectaculaires, sans doute, mais *versus* comparateur, le comparateur étant la chimiothérapie, même si elle est moins bien supportée, inférieure en efficacité...

M. HULOT (Merck).- Quand nous avons fait le plan de développement clinique (Philippe pourra intervenir), nous avons réfléchi au type d'étude avec comparateur qui était possible après l'étude de phase II. Nous nous sommes heurtés à un problème d'harmonisation entre les différentes législations et un problème de faisabilité. Je laisse parler nos deux experts.

M^{me} le P^r ROBERT (Merck).- On m'a proposé de participer à un essai comparateur. J'ai trouvé que ce n'était absolument pas éthique. Nous savions déjà très bien les résultats obtenus avec ce médicament. Nous ne savions que trop bien l'absence de résultat avec chimiothérapie. Comment proposer à un patient de recevoir un traitement inefficace ou un traitement dont nous ne savons rien quand même énormément d'éléments pour savoir qu'il est efficace et peu toxique, sans *cross-over* ? Je l'ai refusé et la plupart de mes collègues aussi. Ce n'était pas possible de proposer cela à un patient.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous répondez à la question. D'autres le font, même dans des pathologies graves. En termes de niveau de preuve, c'est incomparablement plus fort, même si les courbes sont spectaculaires. Partir *a priori* de l'idée que nous sommes tellement efficaces qu'il est inutile de faire un essai *versus* comparateur, c'est assez rare comme conception.

M^{me} le D^r BLOM (Merck).- Je souligne la rareté de la maladie. Nous avons vu à l'ASCO que nous avons eu beaucoup de mal à inclure, parce que c'est très rare. S'il avait fallu deux bras, cela aurait pris des années.

M. SERRANO (Merck).- L'étude comparative était prévue dans notre stratégie de développement depuis le début. Elle a été discutée en scientific advice. Elle a été discutée avec la FDA. Les protocoles existaient. Mais le fait de l'évolution de la pratique médicale, le fait que les résultats soient disponibles très rapidement... Jusqu'au bout nous avons essayé de le faire. Mais les investigateurs ont refusé. Elle était dans le plan de développement.

M. LE PRÉSIDENT.- Je m'exprime avec beaucoup de prudence. C'est une maladie avec un pronostic catastrophique. Mais nous ne pouvons pas partir d'un effet spectaculaire obtenu chez 20 ou 30 patients pour partir sur une étude non comparative et déposer le dossier alors que l'étude comparative est possible et beaucoup plus puissante.

Je comprends votre réaction, je comprends ce qui a été fait, mais en termes d'évaluation du bénéfice d'un médicament, c'est assez classique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cette étude comparative a-t-elle été soumise à un CPP ? Si oui, quelle a été sa réponse ? Le problème éthique se pose. Je suis d'accord avec les cliniciens.

M. SERRANO (Merck).- Nous avons eu plusieurs avis. Elle a été soumise deux fois à un avis scientifique européen. En parallèle, elle a été discutée avec la FDA. Nous n'avons pas atteint le consensus. Nous avons changé de design. En parallèle, les résultats ont été disponibles. Cela a évolué très vite. Une étude clinique qui était dans un setting de maintenance a été discutée deux fois en comité éthique européen. Un protocole *versus* chimiothérapie en première ligne a été proposé à l'agence française. Mais suite à la faisabilité, nous avons dû retirer ce protocole.

M. LE PRÉSIDENT.- Je comprends, et nous comprenons l'argument des cliniciens.

M. Le D^r BERDAÏ.- Avez-vous eu dans l'histoire de ce médicament à aucun moment une soumission de l'étude comparative à un IRB ou CPP qui aurait dit qu'il n'était pas d'accord ? Cela consoliderait ce que les cliniciens ont rapporté.

M. HULOT (Merck).- Il y a eu des scientific advices au niveau européen et américain où il y avait des divergences sur le design. Le temps des discussions, nous avons eu les résultats de l'étude de phase II. Une fois que nous avons les résultats en main, ce n'était plus éthique. C'est ce que les professionnels de santé que l'on a consultés nous ont dit. Les cliniciens ne se sentaient pas de la faire. J'entends la démarche. Nous n'avons pas soumis un protocole sachant que nous n'avions personne pour le réaliser.

M. SERRANO (Merck).- Le protocole clinique a été soumis aux autorités de santé.

M. le D^r NONY.- Merci pour votre présentation. Effectivement, on comprend bien certaines difficultés dans la réalisation d'une étude comparative, bien que différents plans d'expérience peuvent être discutés.

Ma question ne concerne pas ce point, mais la mise en perspective que vous avez faite entre les deux types de courbe de survie sous BAVENCIO et sous chimiothérapie traditionnelle. Nous avons deux photographies, l'une sous BAVENCIO, l'autre avec des études considérées de façon rétrospectives. C'est une mise en perspective. Quid d'une comparaison indirecte formalisée, c'est-à-dire essayant de prendre en compte ce qu'il est possible de prendre en compte : de faire des ajustements, de considérer les biais résiduels ? Avez-vous recherché toutes les données disponibles de façon exhaustive ? Avez-vous recherché des ajustements possibles sur les facteurs pronostiques.

Ce que vous montrez est visuel, mais au point de vue comparaison formalisée, qu'en est-il ?

M^{me} PRÉAUD (Merck).- Une comparaison indirecte a été portée au dossier. Comme nous l'avons signalé quand nous avons eu la possibilité de partager des commentaires, dans le protocole de cette méta-analyse, il était mentionné la revue systématique de la littérature. Elle était disponible. Il y a eu un malentendu. Dans l'avis que l'on peut lire, nous avons l'impression que cette revue de littérature n'a pas été portée à la connaissance des personnes qui ont pu avoir accès au design de la méta-analyse.

Oui, nous avons fait des revues de littérature avec le peu de données disponibles, comme l'ont mentionné les experts. Sur la base de quelques études, une méta-analyse a été faite à titre informatif. Nous n'avons rien sollicité sur la base d'une méta-analyse, car nous considérons, tout comme les médecins, qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Elle a été faite à titre informatif. Elle a été faite sur la base de critère rigoureux avec revue systématique de littérature et une méthodologie décrite dans le rapport en appendice.

M^{me} le D^r BLOM (Merck).- Pour CARADERM, nous avons un recueil qui se fait depuis quelques années pour les Merck de façon prospective. L'analyse va être faite pour isoler les stades 4, leur traitement et avoir les données de vraie vie sur le devenir des patients selon les traitements.

M. SERRANO (Merck).- En l'absence de littérature sur cette pathologie, nous avons conduit une étude observationnelle de façon prospective pour essayer de déterminer l'histoire de l'évolution naturelle de la maladie. Nous avons fait une étude observationnelle à la fois aux États-Unis et en Europe.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- J'ai une précision. Cela a bien été présenté dans le projet d'avis. Il n'y a pas eu d'oubli ou de choses qui n'auraient pas été présentées. Les membres de la Commission ont le dossier et l'ensemble des informations.

M^{me} PRÉAUD (Merck).- Pardon si je n'ai pas été claire, je ne parle pas de la méta-analyse. Dans la partie qui commente la méta-analyse, il est challengé le manque d'approche systématique pour accéder aux études. Il est reproché l'absence de revue systématique de la littérature. Or,

cette revue systématique a été réalisée et était référencée dans le rapport d'étude. La méta-analyse est bien faite et citée. Je fais état de la partie revue de littérature qui est un préalable à la méta-analyse. Pardonnez-moi si je n'ai pas été claire.

M. Le P^r JIAN.- Je suis également très surpris par l'affirmation de l'absence de pouvoir conduire une étude contrôlée. Des études peuvent être conduites avec des garde-fous, des critères d'exclusion rapide. J'ai en mémoire des études interrompues au bout de 20 patients, parce que la différence était évidente. Dire que parce qu'un produit est efficace, on ne peut pas conduire une étude contrôlée, j'ai du mal à l'admettre. Je pense qu'il y a des possibilités de respecter des conditions éthiques en menant des études contrôlées dans une maladie où la mortalité est élevée, rapide, avec un médicament très efficace.

Ensuite, si l'on admet qu'il n'est pas éthique de faire une étude contrôlée, pourquoi retirer le traitement des patients naïfs ? S'il n'y a pas d'étude contrôlée à faire, le dossier sera en état pour les patients naïfs. Je n'admets pas que l'on puisse dire qu'il n'y a pas d'étude contrôlée. En vous suivant, je ne comprends pas alors pourquoi les patients naïfs sont retirés. Qu'aurons-nous de plus si vous partez du principe qu'aucune étude contrôlée n'est possible chez ce type de patients ?

Enfin, l'AMM est conditionnelle. À quoi ? Toujours dans la perspective de ne pas pouvoir mener d'étude réellement scientifique.

M. SERRANO (Merck).- L'AMM est conditionnelle. Nous devons soumettre les données de première ligne. Dans la cohorte B, nous avons 50 patients. Nous passons à 100. Nous donnerons soumettre les données à long terme, le taux de réponse et la durée de réponse, sur les patients en première ligne. Nous donnerons aussi un *update* sur la deuxième ligne. Mais elle est conditionnelle sur les données de première ligne et à plus long terme.

M^{me} PRÉAUD (Merck).- Comme l'AMM était conditionnelle, nous avons pris le choix de vous indiquer que nous reviendrons une fois les données seront disponibles pour vous faire part de toutes les données disponibles.

M^{me} Le P^r ROBERT (Merck).- Pour la première question, je ne peux que répéter ce que j'ai dit. Je ne peux que répondre par une question : comment vous sentez-vous de présenter à un patient un essai clinique dans lequel dans un bras, il aura un traitement toxique avec un risque de décès important, non efficace, *versus* un traitement dont on connaît déjà pour celui-là et les autres voisins une efficacité et très peu d'effets secondaires ?

Je ne me sens pas capable. Et je pense que les patients qui auraient reçu un consentement éclairé, si j'avais accepté, auraient refusé.

Pour la première ligne, je suis d'accord avec vous. Bien sûr, j'espère que ce médicament aura aussi l'accès en première ligne. Cela ne sera pas très différent.

M. Le P^r JIAN.- Je me permets de vous dire. On ne peut pas présenter à un patient la chose comme acquise. Si on fait une étude contrôlée, c'est qu'il y a un doute sur le bénéfice/risque du médicament. Sinon, c'est tout le concept des études contrôlé qui est mis à mal. Je comprends la problématique, quand même.

M^{me} le P^r ROBERT (Merck).- Je vous comprends, mais il faudra peut-être réviser nos concepts. Il faudra s'adapter. Il y a des évidences qui ne reposent peut-être pas sur de la méthodologie classique, mais qui sont très fortes.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes habitués à évaluer les dossiers sur des pathologies très graves. Vous dites : « On n'arrivera pas à recruter suffisamment de patients. » Il y a une mortalité qu'avec 30 patients dans chaque bras, cela sortait. Il est sûr que vous avez un effet potentiellement considérable. Je reviens à ce que je disais. C'est un peu dommage pour la présentation du niveau de preuve concernant votre produit. Vous allez redire la même chose. Et je redis la même chose. J'en suis conscient.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je pense que ce qui n'est pas éthique, c'est de ne pas faire l'étude. Vous auriez pu faire une étude de chimiothérapie plus placebo versus chimiothérapie plus votre produit. Un de vos concurrents le fait. Une telle étude est en cours. Pourquoi ne pas faire ce genre de chose ?

M. Le P^r THIERRY.- Il y a une étude clinique enregistrée en mars 24, BAVENCIO ATU. Il n'y a que les critères d'insertion et pas les critères de résultats. À quoi sert cette étude ? L'investigateur principal est le CHU de Lyon.

M^{me} PRÉAUD (Merck).- Vous faites référence à une étude que vous retrouvez dans...

M. Le P^r THIERRY.- Elle est sur clinical trial, enregistrée le 24 mars, mise à jour le 28 août.

M^{me} PRÉAUD (Merck).- Ce sont les données d'ATU collectées.

M. Le P^r THIERRY.- C'est sur le site des essais cliniques. Quel est l'objectif en termes d'essai clinique ?

M^{me} PRÉAUD (Merck).- Je dois me renseigner.

M. HULOT (Merck).- Par définition, pour l'ATU, il n'y a pas d'objectif d'essai clinique.

M. Le P^r THIERRY.- Elle est mise sur le site officiel américain qui enregistre les essais cliniques.

M^{me} PRÉAUD (Merck).- Je comprends. Mais l'ATU a pris fin en décembre 2017.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une étude post-ATU. C'est sur le site essai clinique.

M. HULOT (Merck).- Pour les États-Unis ou la France ?

M. Le P^r THIERRY.- Les Européens enregistrent les essais cliniques sur cette base.

M. Le P^r DUFOUR.- Les résultats que vous montrez sont impressionnants en termes de réponse, surtout sur la durée. Là où je ne comprends pas, c'est que vous dites qu'il n'y a pas de comparateur et que ce n'est pas possible. Dans les deux images, il y a trois études avec chimiothérapie faite avant. À une époque, il y avait quelque chose. Avant avelumab, vous donniez quelque chose. Vous ne mettiez pas les patients en soins de support.

Les malades qui vont échapper à l'avelumab, vous allez faire quoi ? Soins de support ?

M^{me} le P^r ROBERT (Merck).- Pour la première question, il est difficile de ne rien donner à un patient, en France en plus. On était dans cette même situation dans le mélanome avec la chimiothérapie par dacarbazine. Seulement, elle est moins toxique. Les gens sont un peu moins âgés, donc, on faisait moins souvent des soins palliatifs d'emblée, mais nous aurions pu. Nous n'avons jamais vraiment eu le courage de ne rien faire *versus* chimiothérapie.

Dans le carcinome de Merkel, il n'était pas rare, en expliquant bien aux gens et à la famille, de ne rien faire. Quand nous donnions quelque chose, c'était de la chimiothérapie. Celle qui marche le mieux, tout en étant très médiocre, c'est une association de sels de platine. C'est toxique. Se posait la question de la faire ou pas. Les taux de réponse ne sont pas si mauvais, mais cela répond jusqu'à la prochaine évaluation, trois mois, et après, cela ne marche plus. C'est de la toxicité pour pas grand-chose.

Que faisons-nous pour un patient qui échappe ? Nous allons nous reposer la question. Est-ce que l'on fait quelque chose ou rien ? Si on fait quelque chose, c'est la chimiothérapie.

M. Le P^r DUFOUR.- Cela me pose question. Dans le raisonnement pour dire que l'étude comparative n'est pas faisable, vous êtes prêt à le faire après. Pour être logique jusqu'au bout, il faut faire des soins de support après.

M^{me} le P^r ROBERT (Merck).- Oui, c'est logique. On fait des soins de support sur des gens. C'est beaucoup plus raisonnable. C'est difficile de ne rien faire.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans question complémentaire, nous vous remercions pour vos explications et compléments d'information.

(Les représentants de Merck quittent la séance.)

Nous allons continuer la discussion, si vous voulez bien, et conclure. Nous avons oublié le rapport de Bernard.

[REDACTED] pour la HAS.- Comme Bernard Guillot ne pouvait pas être là aujourd'hui, vous avez reçu une note qu'il a adressée. Je peux lire la conclusion : « Il me semble important que la commission puisse permettre aux malades atteints de carcinome à cellules de Merkel en seconde ligne de pouvoir bénéficier d'une immunothérapie par anti-PDL1. Il s'agit en effet d'une

tumeur rare et l'immunothérapie apporte un progrès important chez ces malades. De plus, la structuration de la prise en charge des tumeurs rares en France bénéficie des réseaux mis en place par l'INCa. CARADERM, réseau des tumeurs rares dermatologiques, a la possibilité de surveiller et suivre les malades sous traitement et donc de soumettre des données vie réelle dans le cadre de la réévaluation du produit. Encore faudrait-il que les malades aient accès au médicament, c'est-à-dire qu'il puisse être sur la liste en sus des GHS. »

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Bernard insiste sur la nécessité de mettre à disposition ce produit. Il parle de progrès important, de surveillance, de données de vie réelle. Il est vrai que c'est un produit qui en termes d'efficacité potentielle est très séduisant, avec des effets majeurs et avec quelques précautions concernant la méthodologie utilisée.

M. Le P^r JIAN.- On nous explique que l'on ne peut pas faire d'étude contrôlée, parce qu'il n'est pas éthique, pour les raisons soulignées avec les courbes et l'âge des patients, de traiter les patients par chimiothérapie. Ce n'est plus éthique à cause du médicament. Nous allons maintenant valider une stratégie qui comporte en première ligne une chimiothérapie. Ils nous demandent de ne valider que la deuxième ligne. On fait un traitement après un traitement considéré comme non éthique, source de l'absence d'étude contrôlée.

Je n'arrive pas à boucler. J'ai conscience qu'il faut le mettre à disposition malgré tout. Nous sommes pris dans un piège. Mais là, je n'arrive pas à comprendre. Si on admet que ce n'est pas éthique de donner une chimiothérapie, raison pour laquelle on ne peut pas l'évaluer. Mais si on l'admet, comment le mettre en deuxième ligne ? Je ne peux pas résoudre ce problème.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne traitons aujourd'hui que la deuxième ligne.

M^{me} le D^r DAUBECH-TOURNIER.- D'après, ce que j'ai compris, la première ligne, c'est chirurgie-radiothérapie.

[REDACTED] pour la HAS.- Quand on parle de première ligne, on est stade métastatique. On n'est plus éligible à la chirurgie. Ce serait donc chimiothérapie ou soins de support.

M. le D^r ROSENHEIM.- Je suis très partagé. D'un point de vue méthodologique, il manque une étude contrôlée. D'un autre côté, de temps en temps, je fais appel à David Sackett et à sa gradation. Dans sa gradation à Oxford, parmi les niveaux de preuve les plus élevés, il y a : avant tous mouraient, et maintenant, certains ne meurent plus. On est un peu dans cette situation. Quand on regarde les courbes, le plateau, c'est un patient au bout. Cela ne fait pas énorme.

Je suis vraiment très partagé. Puis il y a la contribution de Bernard qui me trouble aussi.

M. Le P^r PONSONNAILLE.- Le chiffre à 18 mois, il y a 33 survivants, ce qui fait 40 %. En réalité, cela veut dire que pratiquement tous les patients étaient inclus à 18 mois. Cela correspond à 80 inclus et 33 survivants à 18 mois, ce qui fait 40 %. Cela n'a rien à voir avec les courbes de la survie historique. Plus loin, il y a peu de chiffres, mais à 18 mois, il y a encore 33 survivants.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est absolument spectaculaire.

M. le D^r ROSENHEIM.- C'est pourquoi je suis partagé.

M. Le P^r DUFOUR.- Cela va dans le même sens. Effectivement, on a une pathologie excessivement grave dans laquelle les traitements actuels ne marchent pas. Il y a un plateau, il n'y a pas beaucoup de monde dessus, mais c'est un plateau. Il faut mettre le produit à disposition. Les modalités, c'est autre chose. Visiblement, il se passe quelque chose avec ce médicament.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est important.

M. le D^r NONY.- Je suis bien d'accord. Visuellement, c'était magnifique : on a deux graphiques, l'un à gauche, l'autre à droite, l'un à zéro, l'autre avec un plateau.

Il y a une forte suspicion pour que le produit soit intéressant, mais il ne faut pas se contenter du visuel. Il y a quand même, si l'on ne veut pas faire d'essai clinique contrôlé, l'approche comparaison indirecte formalisée. Ils en ont fait une, mais il y a des tas de limites.

Ils ont comparé avec à peu près 60 patients, de mémoire. Vous n'allez pas me dire que dans le monde, on ne dispose pas de plus de 60 patients pour faire une comparaison indirecte. Du coup, ils n'ont pas pu ajuster sur un certain nombre de critères. Donc, nous restons un peu dans le doute. Ce n'est pas une comparaison indirecte formalisée de haut niveau de preuve.

OK, il y a sûrement un signal fort, mais il ne faut pas considérer que le visuel. Ils ont joué sur le visuel dans l'audition. Ils n'ont pas détaillé leur comparaison indirecte.

M. LE PRÉSIDENT.- Il n'y a pas de comparaison, mais au-delà du visuel, en termes de pourcentage, même si ce n'est pas correct au plan méthodologique, c'est important.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il y a beaucoup de patients. Il y a 52 études déclarées dans clinical trials sur le sujet. Il y a des patients. Ils auraient pu se fatiguer plus. Est-ce que l'on ne peut pas donner de SMR sous réserve qu'il y ait une comparaison indirecte avec plus de patients ?

M. Le D^r SICHEL. Je me dis qu'il y aurait quand même une perte de chance pour les patients si le produit n'est pas mis à disposition.

M. Le P^r LORCERIE.- C'est évident que nous sommes devant quelque chose de difficile. Les critiques sur les études, le manque de comparateur sont justifiées. Nous savons bien que cette commission a le sérieux de l'exiger. Mais il est vrai aussi que nous sommes devant une situation qui pour le patient est impossible. Et les médecins !

On pourrait la discuter plus violemment si le laboratoire n'avait pas fait une réponse qui me convainc. Il voulait faire cette étude comparative. On peut les croire quand ils disent qu'ils avaient déposé ces dossiers avec des études comparatives et que la rapidité avec laquelle les cliniciens se sont rendu compte de l'efficacité du produit a fait mettre de côté et refuser la

possibilité de mettre sur plan ces études. Cela n'enlève rien au sérieux de cette commission (et toutes les critiques faites le montrent) de dire que nous sommes devant une situation qui peut justifier que l'on utilise ce produit malgré l'absence de comparateur, ce que tout le monde aurait aimé.

M. Le D^r BINARD.- Je suis très mal à l'aise. Si nous acceptons le côté spectaculaire de l'histoire de l'évolution naturelle de la maladie qui est modifiée et que nous réservons cela en deuxième ligne alors que nous acceptons la chimiothérapie est inefficace et toxique, cela ne me paraît pas éthique de faire une stratégie thérapeutique où l'on dit que l'on va donner le traitement qui ne marche pas. C'est une perte de chance pour la première ligne, si nous acceptons l'effet spectaculaire. Soit c'est pour tout le monde, parce que l'histoire naturelle est bouleversée et il faut prendre le médicament, soit...

M. LE PRÉSIDENT.- Tu as raison. Cette réflexion est logique. Mais nous traitons la deuxième ligne uniquement. L'essai pour la première ligne est en cours. Nos réflexions pour la deuxième ligne seront peut-être caduques dans deux ans. On est obligé de traiter la seconde ligne.

M. Le P^r LORCERIE.- Ils l'ont clairement dit. Ils ne disent pas qu'il ne faut pas traiter en première ligne. Il y a malheureusement un certain nombre de règles. Pour l'instant, on discute sur la deuxième ligne, parce que le dépôt a été fait sur la deuxième ligne.

M. Le D^r BINARD.- Si on ne peut pas faire d'étude contrôlée, on ne peut pas faire de chimiothérapie. Si ce n'est pas éthique de faire cela, pourquoi laisser le bras ? Des gens auront de la chimiothérapie alors que ce n'est pas éthique et nous l'acceptons.

M. Le P^r LORCERIE.- Ils ne vont plus le faire.

M. Le P^r SAINT JEAN.- J'ai une question, page 171, 5.26, sur le dernier paragraphe, nous écrivons que compte tenu du mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans qui ne dépasse pas 20 %... Entre ce que nous écrivons et ce que l'on a l'air de déduire des présentations, qu'à neuf mois tout le monde est mort, je ne comprends pas...

M. LE PRÉSIDENT.- Tu peux répéter ?

M. Le P^r SAINT JEAN.- Il est écrit dans le document page 171 : « Compte tenu du mauvais pronostic avec une survie globale à cinq ans qui ne dépasse pas 20 % au stade métastatique... » Nous écrivons que malgré tout, à cinq ans, 20 % des patients sont survivants. Nous raisonnons avec la rémanence visuelle que tout le monde est mort à neuf mois. Où est la vérité ?

[REDACTED], pour la HAS.- Pour ces données chiffrées, cela concerne le stade métastatique, toutes lignes confondues, première ligne incluse. Les données présentées par le laboratoire ne concernent que la deuxième ligne et plus. Cela peut expliquer des différences.

M. Le D^r BINARD.- Donc, avec la chimiothérapie en première ligne, 20 % des gens sont vivants à cinq ans. L'étude contrôlée en première ligne était faisable.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous l'avons dit à plusieurs reprises, mon cher Aymeric.

[REDACTED] pour la HAS.- Sur l'étude comparative initialement prévue en première ligne, le laboratoire dans les observations donne plus d'informations. Il indique que c'est, parce qu'il y a eu la publication des résultats de KEYTRUDA en première ligne sur une phase II non comparative. C'est lié à l'arrivée de KEYTRUDA avec des données préliminaires. Ce n'est pas que le problème de la chimiothérapie qui n'est pas efficace.

Ils disent qu'en raison non seulement de la publication des premiers résultats obtenus en 2016 avec le pembrolizumab chez les patients avec un carcinome à cellules de Merkel métastatique naïf de traitement et des usages hors AMM ou compassionnels consécutifs, mais aussi de l'extrême rareté du carcinome à cellules de Merkel métastatique, de l'absence de traitement de référence et de l'absence de traitement validé par une AMM dans cette indication, la non-pertinence et la faisabilité de mettre en place une étude contrôlée ont été prises en compte par l'EMA. C'est pourquoi elle a accepté qu'une étude de phase II non comparative soit réalisée chez les patients naïfs de traitement. L'AMM est conditionnée à la soumission des résultats de la cohorte non comparative en première ligne. Nous n'avons que les caractéristiques des patients.

M. Le P^r THIERRY.- L'EMA va suivre la FDA. Les études de phase III ne sont plus nécessaires pour avoir l'AMM.

M. Le P^r PONSONNAILLE.- Nous avons écrit dans le rapport : après échec d'une chimiothérapie au stade métastatique, les contre-indications au protocole de chimiothérapie non utilisée en première ligne sont fréquentes dans la population concernée avec un âge médian de 75 ans au diagnostic et des comorbidités. Par conséquent, hormis les soins de support, la Commission considère qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent chez les patients prétraités par chimiothérapie. Nous ne pouvons donc pas demander une étude comparative en deuxième ligne.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Vous pouvez faire une étude *versus* soins de support.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous parlons des patients prétraités et en échec. C'est deuxième ligne et plus après échec de la chimiothérapie.

M. le D^r MONY.- Pour être un peu provocateur, il est vrai que visuellement, cela vaut bien un ASMR du II.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans des situations de recours, quand il n'y a pas de comparateur, sur des PD1, nous avons vu des études randomisées *versus* soins de support ou placebo, notamment ce matin.

M. LE PRÉSIDENT.- Je passe du principe qu'il faut le mettre à disposition.

M. Le P^r SAINT JEAN.- Si j'ai bien compris, c'est une administration qui se fait tous les 15 jours, une perfusion d'une heure et de l'ambulatorio ou de l'hôpital de jour. Le fait de donner un SMR faible met le médicament à disposition.

M. Le P^r DUFOR.- Il est mis à disposition, mais il ne sera pas dans la liste en sus, comme c'est parti ! En pratique, il ne sera pas donné. C'est la raison pour laquelle ils veulent un ISP. Bernard le dit dans sa conclusion. C'est le problème des établissements, pas le nôtre. Mais on ne peut pas se le masquer.

C'est visuel, mais quand on regarde la courbe, il y a une survie à 30 % à deux ou trois ans. On ne l'a jamais vu.

M. LE PRÉSIDENT.- Au lieu de 50 % de mortalité à un an.

M^{me} le D^r DEGOS.- Même Michel l'a dit !

M. le D^r ROSENHEIM.- Je trouve important ces critères de jugement d'Oxford : avant certains mouraient, maintenant plus aucun ne meurt, ou avant tous mouraient, maintenant certains ne meurent plus.

M. Le P^r LORCERIE.- Pouvons-nous avoir les preuves de ce que le laboratoire a dit, c'est-à-dire qu'ils avaient ces études comparatives prêtes et qu'elles n'ont pas été faites pas à cause d'eux, mais des équipes. Si nous avons cette preuve, nous avons l'élément qui fait que nous discutons depuis tout à l'heure, c'est-à-dire la nécessité scientifique des comparaisons. Nous n'avons pas pu les avoir. Ce n'est pas eux qu'il faut pénaliser ni les patients qui en découlent. Sauf si nous n'avons pas ces preuves.

M. LE PRÉSIDENT.- L'essai a vraiment été construit. Il a été proposé. Ils l'ont dit. Ensuite, ce qui se passe ne nous regarde pas. Ce qui compte, c'est la décision finale.

M. Le P^r LORCERIE.- Cela peut être mis.

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne crois pas que ce soit dans un compte rendu officiel de la Commission : le fait que les médecins aient refusé. Nous n'en avons pas la preuve. Cela n'apporte pas grand-chose.

M. le D^r ROSENHEIM.- Pouvons-nous demander une étude ou rendre un SMR conditionné à une étude, comme le disait Patrice, de comparaison indirecte faite de façon plus rigoureuse ? Un SMR conditionnel.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Je n'interviens pas sur le SMR conditionnel, c'est à vous de discuter, mais sur la difficulté dans des exemples précédents : quand vous demandez des études comparatives démonstratives, nous avons toutes des difficultés à obtenir que les laboratoires les réalisent. Quand le produit est sur le marché, il est difficile de dire à un malade : « Nous

allons vous mettre dans une étude où vous allez soit dans un groupe placebo soit dans un groupe soins de support. »

M. le D^r ROSENHEIM.- Ce serait rétrospectif, sur les données déjà existantes.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- C'est autre chose.

M. le D^r NONY.- Et sur le registre CARADERM qui n'a pas été utilisé.

M. LE PRÉSIDENT.- Sur la nécessité d'avoir un suivi, oui. Sur la mise en œuvre d'une autre étude par le laboratoire, jamais ils ne le feront.

M. Le P^r THIERRY.- Si c'est dans un contrat de performance avec le CEPS, ils seront obligés de le faire.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans le réseau CARADERM, il y a 150 nouveaux cas par an. Le travail que demande Michel est faisable. C'est tout. Ce sont les résultats de l'étude CARADERM. Ce sera une comparaison indirecte. C'est clair.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela restera une conclusion indirecte. Dans deux ans, nous dirons la même chose, sans avoir progressé. Nous nous serons donné bonne conscience.

M. le D^r NONY.- Nous sommes d'accord, mais ce sera d'un niveau de preuve un peu plus élevé que la juxtaposition sur la même diapo des deux courbes.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Pour aller dans ce sens, si l'effet fort se confirme, même si ce sont des données de moindre niveau de preuve qu'une comparaison directe, nous pouvons observer un effet fort dans CARADERM, comparé à des malades des essais avec chimiothérapie ou des cohortes avec chimiothérapie ou soins de support. C'est un peu plus faisable.

M. LE PRÉSIDENT.- Il faut alors préciser la question dans le cadre du travail conjoint avec CARADERM. Je veux bien. Que ce ne soit pas un suivi longitudinal avec une nouvelle photo, mais bien un suivi construit avec une étude comparative des deux attitudes thérapeutiques.

Vous seriez partant pour un SMR conditionnel ?

(Réponse positive)

Ce SMR conditionnel, est-ce qu'il signifie que dans un premier temps, nous le classons ? Nous classons SMR tant.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Ce que vous pourriez rédiger, c'est SMR X dont le maintien, à un temps à définir, est conditionné aux résultats d'une étude de comparaison indirecte est fondée sur les données de suivi des malades dans CARADERM.

M. LE PRÉSIDENT.- Les effets sont tellement spectaculaires... plus ce qui va se passer dans les deux années qui viennent, ce sera plus flagrant, sans discussion.

Nous faisons cela. Nous calons l'avis avec une clause disant que nous voulons revoir les résultats de cette cohorte ou registre dans deux ans maximum.

M. le D^r ROSENHEIM.- Il faut six mois pour une telle étude.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous disons un an. C'est court. Il faut le temps d'enregistrer les résultats.

M^{me} le D^r DEGOS.- La base de données existe.

M. le D^r ROSENHEIM.- Les résultats sont là. Cela se fait en 48 heures. Ils ont toutes les données informatisées. Ce n'est pas compliqué. Tu me donnes le fichier, je donne les résultats.

M. MARTIN, pour l'ANSM.- Pour information, l'étude mentionnée tout à l'heure par Jacques, l'échéance est janvier 2020. Je ne sais pas si ça peut rentrer dans votre calendrier. Ce sont les échéances sur l'étude qui conditionne l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons nous caler dessus. Cela fait un an et demi.

Il faut caler le SMR. Le laboratoire demande un SMR important.

M^{me} TRANCHE, pour la HAS.- M. Luton, vous ne pouvez pas voter, car vous êtes très nombreux.

M. LE PRÉSIDENT.- Initialement, nous avions jugé le SMR faible.

Qui est pour un SMR important, conditionné ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 15 voix

SMR modéré : 6 voix

L'ASMR demandé est un ASMR IV.

Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 15 voix

ASMR V : 3 voix

Abstention : 3

Le laboratoire demande également un Intérêt de Santé Publique. Nous devons nous prononcer.

M^{me} TANGUY, pour la DSS.- Nous avons une petite question. Le SMR conditionnel n'existe pas par voie réglementaire.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons dire que nous voulons revoir le dossier au 1^{er} janvier 2020.

M^{me} d'ANDON, pour la HAS.- Excusez-moi, mais il n'est absolument pas exclu. Vous avez déjà, par le passé, conditionné vos avis à des réalisations d'étude. Donc, il n'est absolument pas interdit. Il n'y a pas de problème réglementaire en la matière.

M. LE PRÉSIDENT.- Mais cela ne s'appelle pas effectivement, comme demandé dans les textes de loi, SMR conditionnel. Mais nous avons le droit.

L'ISP, il s'agit de se prononcer. C'est une maladie rare, grave. On parle sur le type d'étude, puisqu'il n'y a pas de comparateur.

Qui est pour un ISP prouvé ? Chaque mot a son importance.

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : unanimité.

Nous adoptons dans 15 jours le projet d'avis.