



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 février 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. MAVENCLAD – Inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- M. Daubert qui devait se déporter n'est pas là. Donc la commission siège sans lien d'intérêt.

[REDACTED], pour la HAS.- Il s'agit d'une deuxième demande d'inscription pour MAVENCLAD (cladribine) qui a l'AMM chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie.

C'est une deuxième demande d'inscription, car vous l'avez vu en 2018 et vous lui aviez attribué un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par solidarité nationale.

Cet avis reposait principalement sur une étude de phase III randomisée en double aveugle comparative versus placebo, réalisée chez des patients atteints de SEP-RR cliniquement stables et n'ayant pas présenté de poussées dans les 28 jours précédant l'inclusion. Je rappelle les principaux résultats de l'étude fondant l'avis de 2018. Les patients étaient principalement atteints de SEP-RR peu active. 70 % n'avaient eu qu'une seule poussée dans l'année précédant l'inclusion. Moins de 30 % avaient été déjà traités par un traitement de fond pour la sclérose en plaques. L'étude a été conduite dans une population large, avec majoritairement des patients naïfs de traitement.

Néanmoins l'AMM de MAVENCLAD a été obtenue uniquement chez les patients ayant une SEP récurrente très active, incluant, d'après le RCP, les patients ayant eu au moins une poussée au cours de l'année précédente et ayant présenté au moins une lésion de gadolinium en T1 ou neuf lésions ou plus en T2 alors qu'ils recevaient d'autres traitements de fond ou deux poussées ou plus au cours de l'année précédente, qu'ils aient été ou non sous traitement de fond.

Ces patients représentaient moins de 30 % de l'étude pivot CLARITY, parmi lesquels moins de 40 % avaient déjà reçu un traitement de fond pour leur sclérose en plaques.

L'ensemble des analyses effectuées dans ce sous-groupe correspondant à l'AMM n'était pas prévu au protocole. Ce sont des analyses post-hoc.

Au total, le critère de jugement principal était le taux annualisé de poussées après 24 semaines de traitement. Il a été montré qu'il était plus faible dans le groupe cladribine que dans le groupe placebo 0,33 versus 0,14. Les résultats des analyses post-hoc dans les SEP-R très actives étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale. La supériorité de la cladribine versus placebo a été mise en évidence sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui étaient des critères d'imagerie. Des analyses post-hoc dans les SEP-R très actives étaient aussi cohérentes avec celles de l'analyse principale.

Parmi les critères exploratoires, il y avait la progression du handicap confirmé à trois mois et des analyses de qualité de vie. Toutefois, la qualité de vie n'avait pas été retenue en raison du caractère exploratoire et du fait qu'il n'y avait aucune donnée chez les patients ayant une SEP-R très active.

L'étude avait été suivie d'une phase d'extension mise en place après que 723 patients aient terminé les 96 semaines de traitement. Des patients avaient eu une interruption de traitement de durée très variable, environ 41 semaines en moyenne. L'objectif de cette étude d'extension était surtout de documenter la tolérance à long terme et de rerandomiser les patients afin d'étudier le meilleur schéma posologique de la cladribine. Au total, les résultats d'analyse d'efficacité sont peu interprétables dans la mesure où c'est une phase d'extension et qu'il y avait une interruption de traitement. Toutefois, sur la base de ces résultats, l'AMM de MAVENCLAD a été limitée à quatre cycles de traitement sur deux ans avec un effet rémanent qui pouvait être maintenu pendant plusieurs années. L'AMM précise que cela va essentiellement jusqu'à quatre ans.

Le laboratoire avait déposé une méta-analyse de comparaison indirecte qui n'avait pas démontré de différence versus les comparateurs cliniquement pertinents de ces spécialités. La Commission avait souligné les nombreuses limites de cette méta-analyse compromettant l'interprétation des résultats, essentiellement dues à l'hétérogénéité des patients et au fait que l'ensemble des comparaisons repose sur des analyses post-hoc.

Pour la tolérance, le profil de tolérance de la cladribine est surtout marqué par un risque de lymphopénie sévère en lien avec le mécanisme d'action de ces spécialités et un risque d'infection avec notamment risque d'apparition de zona ou d'une tuberculose.

Ce traitement est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement.

Sur la base de ces données, vous aviez conclu à un SMR insuffisant, principalement en raison de l'impossibilité de déterminer sa place dans la stratégie thérapeutique faute de données comparatives versus ses alternatives, le fait que cela reposait sur une étude versus placebo et qu'il existe désormais plusieurs spécialités indiquées dans les scléroses en plaques récurrentes très actives.

Dans le cadre de la nouvelle demande d'inscription, le laboratoire a déposé des données d'utilisation, correspondant à une étude italienne réalisée chez 80 patients. Cette étude correspondait à une étude de suivi de patients inclus dans les essais pivots de MAVENCLAD, issus de trois essais de phase III, mais deux ne correspondaient pas à l'AMM de MAVENCLAD, car réalisée soit en association à l'interféron soit chez des patients ayant eu un seul événement démyélinisant. Dans la mesure où la majorité des patients inclus dans cette étude observationnelle ne correspondaient pas à l'AMM de MAVENCLAD, qui restreint aux SEP-R très actives, cette étude n'a pas été retenue et détaillée dans le document préparatoire.

Le laboratoire a également déposé des nouvelles données de tolérance. Il s'agit principalement de l'actualisation d'un registre ainsi que l'actualisation des rapports de pharmacovigilance. Au total, ces nouvelles données n'ont pas conduit à l'identification de nouveaux signaux de sécurité. Le profil de tolérance reste en ligne avec les événements indésirables déjà connus.

Voilà pour les données cliniques.

Je laisse la parole au Professeur Clanet qui a accepté d'être rapporteur du dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci [REDACTED].

M. le Pr CLANET.- Lors de la Commission de la Transparence du 16 mai 2018, j'étais expert, mais je n'étais pas membre de la CT. MAVENCLAD, cladribine, a une vieille histoire. C'est un analogue des nucléosides puriques, comme la fludarabine ou la clofarabine. Il cible les lymphocytes T-CD4 et T-CD8, probablement aussi les lymphocytes B. Il s'intègre grâce à des transporteurs dans l'ADN des lymphocytes. Cela explique qu'il ait, au sein du noyau de ces cellules, une durée de vie assez longue, puisque nous pouvons le retrouver plusieurs mois après la prise du comprimé.

Je rappelle que ce médicament est utilisé à raison d'un mois de traitement, pendant la première année, et un mois de traitement la deuxième année, et c'est fini.

Ce médicament a une vieille histoire. Il était utilisé par les oncologues, notamment pour traiter les leucémies à tricholeucocytes. Ses qualités immunosuppressives ont fait que la firme a décidé de le développer dans les années 90, moment où d'autres firmes développaient des médicaments par voie orale. Ce n'est peut-être pas le meilleur médicament de ces analogues des nucléosides puriques, puisque par voie orale, sa biodisponibilité est de 40 %. Pour la clorafabine, la biodisponibilité est bien de meilleure qualité.

En cancérologie et dans les premières études faites dans la sclérose en plaques, il était utilisé par voie injectable avec des doses plus faibles.

La première étude était faite dans les scléroses en plaques en forme secondaire dans les années 94-95 et suggérait une certaine efficacité dans les formes actives. C'est pourquoi le médicament a été développé. Il a été développé en plusieurs temps.

Dans la première étude CLARITY, il a été présenté à l'agence européenne, qui l'a récusé en raison d'un signal de pharmacovigilance pour un risque de lymphome. Ce risque n'a pas été confirmé dans les études de pharmacovigilance faites dans les années suivantes. C'est pourquoi ils ont repris la cladribine, ils ont fait l'extension et ils ont resoumis le dossier. C'est pourquoi ce dossier traîne depuis de nombreuses années. Nous l'avons vu arriver en mai 2018.

Je ne reviens pas sur l'ensemble des éléments qui ont conduit la Commission à considérer que ce produit n'avait pas de place dans la stratégie. Je reviens sur des points concernant les données complémentaires proposées par la firme dans le dossier de renouvellement.

Dans ce dossier, il y a deux choses. D'une part, il y a une discussion critique des éléments qui avaient été retenus par la CT pour donner et justifier son avis, notamment concernant l'absence de comparateur actif, précisant que le dossier avait été développé au moment où les traitements de la sclérose en plaques, dans les années 90, au début de CLARITY, étaient contre placebo. Cela ne paraît pas un argument suffisant.

Sur la justification de l'analyse en sous-groupe post-hoc pour l'AMM des formes actives, ils n'ont pas tout à fait tort en disant que les autres médicaments, en particulier le fingolimod et les médicaments de deuxième ligne, ont été aussi considérés avec des décisions positives

sur des analyses post-hoc dans des sous-groupes de patients très actifs demandés par l'agence européenne.

L'élément le plus important, dans la réflexion du dossier concernant l'utilisation du médicament, est une réflexion sur les stratégies thérapeutiques de la sclérose en plaques, sur lesquelles je vais revenir.

Les nouvelles données : je reconnais bien volontiers avec [REDACTED] qu'il n'y en a pas. Il y a l'étude observationnelle CLARINET dans laquelle il y a 80 patients issus d'essais thérapeutiques ne correspondant pas aux patients qui ont été retenus pour l'AMM pour leur majorité. Il y avait 80 patients.

Après 60 mois, plus de la moitié des patients n'avaient pas fait de nouvelles poussées, mais plus des deux tiers des patients étaient soumis à un autre traitement. Nous ne pouvons rien dire de cette étude. Je note simplement que la firme, dont le produit a été accepté dans la plupart des pays, a actuellement des études de phase IV en cours, MGNIFY et CLARIFY, et une étude PASS, CLARION. Mais toutes ces études en cours et nous n'avons pas de données nouvelles sur le sujet.

Un des arguments apportés par la firme, c'est la place dans la stratégie. Aujourd'hui, il y a une discussion importante chez les experts de la sclérose en plaques entre deux types de stratégie. Depuis que nous traitons les scléroses en plaques et que nous avons des médicaments efficaces dans cette maladie, notamment dans la phase rémittente et dans les scléroses en plaques actives, nous avons une stratégie d'escalade, c'est-à-dire que nous utilisons d'abord des médicaments dont l'amplitude d'effet est modérée mais dont les risques en sécurité d'utilisation sont plus faibles, notamment l'interféron, la COPAXONE et aujourd'hui, des médicaments comme AVBAGIO et TECFIDERA.

Lorsque nous avons un certain nombre d'arguments cliniques d'imagerie démontrant que la maladie échappe, alors nous passons à des traitements de deuxième ligne, plus agressifs, TYSABRI, le fingolimod et nous verrons d'autres médicaments. Puis il y a le médicament vu en 2018, l'anti-CD20, ocrelizumab, qui peut être utilisé en deuxième mais aussi en première ligne dans les formes actives et à qui vous avez attribué une ASMR III.

Aujourd'hui, cette attitude est discutée par pas mal d'experts qui considèrent que nous pourrions mettre en place une autre approche. C'est une approche de traitement d'induction que certains appellent « immune reconstitution therapy », c'est-à-dire le traitement qui permet éventuellement de rénover le système immunitaire, dont je ne suis pas sûr que ce soit complètement la réalité, avec deux gros papiers sortis, mais qui sont des paroles d'expert, l'un dans *Lancet neurology* et l'autre dans *Nature reviews neurology*. Ils précisent que les approches pourraient être justifiées en « tapant fort » au début avec des médicaments plus agressifs, représentés par les anti-CD20 ou d'autres types d'immunosuppresseurs. Ils mettent la cladribine dans ce type de médicaments.

Il faut bien préciser que dans ces articles, l'un des articles les plus importants conclut en disant que changer les stratégies thérapeutiques dans cette maladie doit reposer sur des données robustes. Il y a actuellement deux essais thérapeutiques qui évaluent ces stratégies.

Nous aurons ces résultats d'ici trois ou quatre ans et dans l'état actuel de la situation, il est difficile d'imaginer qu'on puisse changer d'approche, sauf quelques approches d'experts.

En conclusion, je voudrais dire que personnellement, si j'avais voté lors de la première réunion et si j'avais été membre de la Commission, j'aurais voté un SMR faible, car je pense que ce médicament pourrait être disponible et utile pour un certain nombre de patients qui ne peuvent pas être traités par des anti-CD20 et qui refusent les injectables et qui ne peuvent pas être traités par fingolimod pour des raisons cardiaques. Je pense qu'il y a une petite niche pour un traitement alternatif pour ces patients. Mais je reconnais volontiers avec vous, [REDACTED] et l'ensemble de la Commission, qu'il n'y a rien de nouveau dans les données qui sont apportées aujourd'hui par la firme.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Michel. C'est une pathologie complexe à traiter. Nous avons revu les médicaments de la sclérose en plaques il y a un certain temps.

M. le Pr CLANET.- Il y en a deux ou trois autres qui arrivent. Nous allons en voir dans les formes secondairement progressives. Il y aura un nouvel anti-CD20.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce qui est intéressant est que tu replaces cela dans la stratégie thérapeutique, stratégie d'escalade ou pas.

M. le Pr CLANET.- Pour l'instant, nous restons sur la stratégie d'escalade. Dans les recommandations, rien n'a changé tant que nous n'aurons pas de résultat robuste pour changer la situation. Nous n'avons pas de modification de la stratégie d'escalade telle qu'elle est recommandée aujourd'hui par les sociétés savantes.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui réclament les données robustes.

M. le Pr DUFOUR.- La posologie est particulière avec une administration une fois par an pendant deux ans et ensuite rien. Comment a été déterminée cette modalité posologique ?

Pour la tolérance, avec un certain nombre de tumeurs malignes, de quel type de tumeurs malignes s'agit-il ?

M. le Pr CLANET.- Sur les tumeurs malignes, au départ, le signal était sur les lymphomes. Il ne s'est pas confirmé.

Concernant la posologie, dans l'étude CLARITY, des malades ont été retraités une année plus tard. Comme je l'ai dit au début, il y a des études pharmacologiques qui ont démontré, puis il y a le suivi du taux de lymphocytes : cela crée une lymphopénie, parfois importante avec des effets indésirables. Cette lymphopénie dure plusieurs mois.

Certains patients, pour la deuxième année de traitement, ne peuvent pas être traités parce que leur taux de lymphocytes reste bas.

Concernant le fait que l'on ne puisse pas traiter au-delà de deux ans, dans l'étude CLARITY, il y a des patients qui ont été retraités et ils ont démontré que quand tu traitais une troisième fois, ce n'était pas mieux et cela ne faisait pas mieux que quand tu le faisais uniquement

deux années consécutives. L'Agence européenne a considéré que c'était deux fois le traitement.

Cela fait que de toute façon, la majorité des patients, au bout de trois ou quatre ans, rechutent. Ils vont être amenés à être retraités par d'autres médicaments au moment de la rechute. Aujourd'hui, nous n'avons pas de données pour savoir l'impact sur la sécurité d'utilisation quand on a utilisé ce médicament d'abord et qu'après, on utilise les médicaments immunomodulateurs ou immunosuppresseurs que nous avons à notre disposition.

M. le P^r DUFOUR.- Pour revenir sur la toxicité, a priori ces tumeurs malignes ne sont que des lymphomes ou essentiellement. C'est 33 d'un côté et quatre de l'autre. Ce n'est pas rien.

[REDACTÉ], pour la HAS.- Sur le risque d'affection maligne, dans l'étude, il s'agissait principalement de tumeurs solides. Il est vrai que cela a interpellé l'Agence européenne du médicament qui a initialement refusé l'AMM. Après de nouvelles analyses, avec le suivi, ils ont comparé le taux d'affections malignes dans le groupe placebo par rapport à un ensemble de données épidémiologiques connues. Il a été estimé que le taux d'affections malignes dans le groupe placebo était en réalité inférieur à celui que l'on pourrait attendre dans la population générale. Ce sont les conclusions du CHMP.

M. le P^r DUFOUR.- C'est bizarre ! Les résultats sont ce qu'ils sont.

M. LE PRÉSIDENT.- Je suis bien d'accord. C'est curieux.

M. le D^r KOUZAN.- Combien de temps le médicament persiste-t-il dans les structures nucléaires ? Est-ce que nous le savons ? Est-ce à vie ou quelques années ?

M. le P^r CLANET.- Dans ce dont je me souviens, c'est plusieurs mois, mais chez certaines personnes, c'est pendant quelques années. Nous pouvons trouver. Il y a une intégration au sein du génome.

M. le D^r KOUZAN.- Dans ton rapport, tu laisses la porte ouverte entre maintien du SMR insuffisant et passage à un SMR faible. Y a-t-il un besoin neurologique de ce médicament ?

M. le P^r CLANET.- Je pense que ce médicament pour un certain nombre de patients soit qui ont des contre-indications aux anti-CD20 et au fingolimod, médicament par voie orale en deuxième ligne, soit qui refusent les injectables, cela peut être momentanément un médicament utile, mais pour une niche de patients. Aujourd'hui, avec la possibilité que nous avons et l'utilisation de plus en plus fréquente de l'OCREVUS, anti-CD20, la population de patients qui peuvent en bénéficier est certainement une population faible.

M. Le P^r GUILLOT.- Je suis assez d'accord avec la vision du produit de niche, mais comment le déterminer et s'assurer que n'auront ce traitement que les patients qui sont en impasse thérapeutique totale ? C'est inquiétant. Mais j'ai peur que si nous le lâchons, même si les neurologues regardent vraiment bien leurs indications, et que la sclérose en plaques, c'est compliqué, il y ait des excès d'utilisation avec un médicament qui n'est pas anodin. Le fait de dire que les patients sous placebo ont eu moins de cancer qu'attendu, c'est bizarre : ils ont la

même maladie, ils sont randomisés. L'overlap de cancer est clairement lié au produit (au lymphome).

M. le P^r CLANET.- Je prends ma casquette du Plan maladie neurodégénérative. Dans le cadre de ce plan, nous avons créé des centres experts. L'ensemble du territoire est maillé de centres experts dont le cahier des charges est d'organiser des réunions de concertation thérapeutique pour tous les médicaments de deuxième ligne. L'utilisation des médicaments de ce type est effectivement discutée au sein du RCP par les centres experts. C'est la seule chose que je puisse répondre.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis quand même interpellé par le déséquilibre tumoral, et le fait de dire que dans une randomisation, le groupe placebo a un risque inférieur à la norme, j'ai du mal à l'accepter.

M. LE PRÉSIDENT.- J'ai cru comprendre que Patrick aussi, et moi aussi, et Bernard aussi.

Sur la niche dont tu parles, OCREVUS rend un certain nombre de services pour le traitement.

M. le P^r CLANET.- OCREVUS et également rituximab sont de plus en plus utilisés. Il y a un certain nombre de patients qui ne peuvent pas être traités par ce médicament pour des raisons de contre-indication, puis il y a des patients qui le refusent.

Je pense que cela peut permettre, pour certains patients, une disponibilité supplémentaire d'un produit qui a quand même démontré une certaine efficacité dans les formes actives. Maintenant, le dossier est ce qu'il est.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour les contre-indications au fingolimod, il y a les toxicités cardiaques connues, mais les contre-indications à l'OCREVUS ne sont-elles pas les mêmes ? Un patient qui pourrait ne pas avoir OCREVUS pourrait avoir ce médicament en termes de contre-indication médicale ?

M. le P^r CLANET.- Effectivement, les contre-indications d'utiliser un anti-CD20 sont à peu près les mêmes. Ce sont des traitements immunosuppresseurs. Ensuite, il y a les réactions allergiques des patients sous anti-CD20 qui ne seront pas obligatoirement retrouvées. Puis, il y a des malades qui refusent.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela ne devient plus une contre-indication. Le refus d'un patient avec une sclérose en plaques sévère, on doit pouvoir le vaincre.

M. le P^r CLANET.- C'est toujours pareil. Ce n'est pas toujours évident. Je pense qu'il y a des contributions de patients sur ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu avais soulevé un point intéressant : stratégie d'induction versus escalade. C'est autre chose, mais la stratégie d'induction faisait appel, dans les publications que tu cites, à quel médicament ? Le concept est intéressant.

M. le P^r CLANET.- Pour les stratégies d'induction, ce sont essentiellement des médicaments immunosuppresseurs. Le premier, celui qui peut faire une « reconstitution therapy », c'est le LEMTRADA. Vous avez donné un SMR, je pensais insuffisant, mais il est modéré. Il n'est pas

sur la liste en sus et n'est pas utilisé. C'est un médicament qui modifie en profondeur la réaction immunologique. Je rappelle que les risques de ce médicament sont extrêmement élevés, notamment l'apparition de maladies auto-immunes, purpura thrombopénique idiopathique, maladie thyroïdienne, etc.

Le deuxième médicament qui peut être utilisé, et que l'on utilise très peu ou pratiquement plus actuellement, c'est la mitoxantrone, avec des risques de leucémie et de cardiotoxicité importants.

Puis, il y a l'OCREVUS. Des gens discutent en disant que ce n'est pas obligatoirement un immunosuppresseur majeur. Il y a aussi le GILENYA qui est un traitement immunosuppresseur puissant.

C'est une autre approche thérapeutique, mais aujourd'hui, nous n'avons rien, sauf des hypothèses, qui le confirment. Il y a des hypothèses faites sur des bases de données importantes, internationales, des études observationnelles, qui semblent montrer que l'on obtient des rémissions plus importantes avec un traitement plus puissant qu'en commençant avec des injectables comme les interférons ou la COPAXONE.

M. LE PRÉSIDENT.- Les associations de patients se sont prononcées.

M. Le P^r THIERRY.- Il y en a trois : la ligue française contre la sclérose en plaques qui réunit une vingtaine d'associations agréées et non agréées, l'association « notre sclérose », et l'association française des sclérosés en plaques.

Elles rappellent le fardeau de la maladie à la fois pour les patients et les aidants. Ce qui va être en jeu ici, c'est l'expérience patients. Ce qu'il faut retenir, c'est ce qui est extrêmement valorisé et plébiscité dans le MAVENCLAD, c'est sa forme galénique, sa prise, un suivi plus léger que pour les autres formules, une disponibilité en officine.

Si nous devons valoriser l'expérience patients, on peut comprendre que l'observance peut être améliorée dans certains cas, en tout cas pour la niche définie par les neurologues et par les centres experts. C'est sans doute à prendre en compte. C'est un plébiscite fort. C'est très attendu. Il ne leur a pas échappé que c'est disponible dans tous les autres pays.

M. Le P^r GUILLOT.- Pour essayer de sauver le soldat MAVENCLAD, est-ce que, si l'on restreint à une espèce de troisième ligne (je ne sais pas si cela a du sens dans cette pathologie) et après avis des centres experts sclérose en plaques, cela limiterait une utilisation abusive ou permettrait de le donner aux quelques personnes que tu décris qui pourraient en avoir besoin ?

Je ne sais pas si ce que je dis a du sens.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela en a pour un prescripteur. Bien sûr.

M. Le D^r KOUZAN.- Si j'entends qu'il y a d'autres médicaments disponibles qui ont aussi un faible risque carcinologique, eu égard à la lourdeur de la maladie, on peut également envisager qu'il soit mis à disposition, compte tenu des avantages par ailleurs. C'est vrai que nous sommes dans une maladie très sévère dans certains cas.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair, mais nous avons d'autres médicaments à notre disposition, comme nous l'avons vu tout à l'heure.

Le problème de fond, c'est que nous n'avons pas de données nouvelles. Les discussions que nous avons là sont celles que nous avons eues il y a six mois.

M. le P^r CLANET.- Un an et demi.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons regretter que les nouvelles données, pour l'essentiel, c'est la fameuse étude CLARINET, avec les limites que tu nous as données. La moitié des patients n'avait pas de nouvelle poussée, prenait d'autres traitements... C'est une étude observationnelle. Nous sommes en manque de données nouvelles pour nous convaincre par rapport à l'évaluation précédente.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est exactement cela. Vous avez revu tous les médicaments de la sclérose en plaques en deuxième ligne dans la RR. Sur une réévaluation, l'approche peut être : qu'est-ce qu'il y a de nouveau pour changer ? En général, vous raisonnez comme cela pour les réévaluations.

M. Le P^r THIERRY.- Ce sont plutôt des gens jeunes. Il ressort la question de l'observance et du fardeau de la maladie et de la perception des traitements, notamment quand ils sont en injection à l'hôpital. Je sais que c'est plutôt dans les formes les plus graves. L'observance est-elle un enjeu important ?

M. le P^r CLANET.- L'observance est un enjeu important dans cette maladie. C'est évident. Le recul vis-à-vis des anti-CD20, qui prennent le plus de place dans cette indication, est relativement court.

La question des anti-CD20 est de savoir combien de temps nous allons traiter les patients avec une maladie de ce genre par un anti-CD20. L'observance est un sujet important dans ce contexte.

M. Le P^r THIERRY.- Le problème : eux pensent que c'est efficace. Ils le disent simplement. Ce qui est extrêmement « séduisant », c'est le mode d'administration. C'est pourquoi il y a ce plébiscite.

M. le D^r BLONDON.- C'est un peu à double tranchant. J'ai vu ce que les usagers mettaient en avant le fait que la surveillance était plus légère. Pour un médicament aussi profondément immunosuppresseur et avec effet rémanent pour une durée qui n'est pas bien connue, et un risque carcinologique augmenté chez des patients jeunes, cela pose le problème d'une surveillance adéquate.

M. le P^r CLANET.- La seule chose que je peux ajouter sur les données de tolérance, c'est que la firme dans le renouvellement, maintenant, a apporté des données de tolérance (avec un nombre plus important de patients observés sur une plus longue durée) qui ne modifient pas les conclusions qui avaient été données, la deuxième fois, par l'agence européenne.

M. LE PRÉSIDENT.- Sans autre remarque, le laboratoire demande un SMR modéré, avec ISP et un ASMR de niveau V. Qui est pour un SMR modéré ?

Nous votons comme d'habitude, à cause de François qui nous a posé un problème ! Je plaisante. C'est une précision que nous allons demander au service juridique, mon cher François, pour être au clair sur les façons de voter entre SMR suffisant ou insuffisant. Cette précision est nécessaire avant de modifier d'une quelconque façon notre mode de vote.

Qui est pour SMR modéré ?

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 1 voix

SMR faible : 3 voix

SMR insuffisant : 10 voix

Abstention : 1

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un SMR insuffisant. Vous pouvez voter l'ISP. L'ASMR, ce n'est pas suffisant.

M. LE PRÉSIDENT.- Qui est pour un ISP ?

(Mouvements divers)

C'est un critère qui peut être évalué indépendamment mais qui est intégré au SMR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le SMR, c'est cinq critères. Vous pourriez considérer que le médicament a un ISP, sans le proposer au remboursement. Il y a eu des discussions récemment. Formellement, nous demandons de le voter puisqu'il y a une revendication d'appartenance.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous faites ce que demande Mathilde.

Qui est en faveur d'un ISP ?

(Il est procédé au vote.)

Absence d'ISP : 14 voix

Abstention : 1