



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 22 juillet 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. STELARA – Extension d’indication (Audition)

Les représentants du laboratoire rejoignent la visioconférence.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Bonjour, je suis la Vice-présidente de la CT. Nous allons vous entendre sur STELARA dans la prise en charge de la rectocolite hémorragique. Vous avez 15 minutes de présentation avec vos diapositives. Ensuite, nous discuterons avec vous et enfin nous discuterons entre nous de votre dossier.

M. le P^r LAVIE (Janssen-Cilag). Bonjour Madame et Messieurs les Présidents, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission de la Transparence, je suis le Professeur Frédéric Lavie, directeur médical chez Janssen et au nom du laboratoire, je vous remercie de nous accueillir pour l’audition sur l’évaluation de STELARA dans la rectocolite hémorragique. Avec moi, sont présents pour représenter le laboratoire JANSSEN, le Docteur Jonathan Pentel, directeur accès au marché, Le Docteur Christine Contré, directrice médicale en immunologique. Afin de mettre en perspective et de donner un peu de contexte autour des éléments cliniques différenciants de notre plan de développement, nous avons fait appel à un expert en gastroentérologie et en maladies inflammatoires des intestins, en la personne du Professeur Laurent Peyrin-Biroulet qui est avec nous et que je vais laisser se présenter.

M. le P^r PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag. Bonjour à tous. Je travaille au service de gastroentérologie du CHRU de Nancy. J’ai la chance d’occuper actuellement la présidence du GETAID, une Société savante nationale, la présidence de l’ECCO, une société européenne, et depuis quelques jours la vice-présidence d’une Société mondiale, l’IOIBD. Merci de nous accueillir.

M. le P^r LAVIE (Janssen-Cilag). Nous sommes avec vous aujourd’hui pour solliciter une ASMR IV au même titre que ENTYVIO et XELJANZ dans le traitement de la rectocolite hémorragique en 3^{ème} ligne de traitement, sur la base de 3 éléments clés. En premier lieu, le développement clinique de STELARA a été concomitant à celui d’ENTYVIO et XELJANZ. D’autre part, dans ce développement, nous avons apporté des éléments dans les critères d’évaluation, différents de ceux qu’avaient apportés ENTYVIO et XELJANZ avec, d’une part, une démonstration de la qualité de vie démontrée dans la séquence hiérarchique de traitement, d’autre part, l’efficacité démontrée pour la première fois dans une étude de phase 3 sur un critère combinant la cicatrisation endoscopique et la cicatrisation histologique.

Sur la chronologie des éléments que nous avons en notre possession au moment de la mise en place du plan de développement de STELARA dans la rectocolite hémorragique, vous pouvez constater que lorsque ENTYVIO a reçu son AMM en 2014, nous étions déjà dans la construction du protocole de l’étude de STELARA. À cette époque, même si nous comprenons votre question sur la pertinence d’une comparaison au groupe placebo, nous n’avions pas suffisamment d’éléments pour considérer que ENTYVIO et XELJANZ étaient des comparateurs pertinents.

Les deux raisons essentielles étaient tout d'abord que nous avions un manque de recul d'utilisation. J'en veux pour preuve que ENTYVIO n'est entré dans les *guidelines* sur l'utilisation dans la rectocolite hémorragique en France qu'en 2016, et en Europe en 2017, soit bien longtemps après le début de la mise en place de l'étude de phase 3 de STELARA dans la rectocolite hémorragique. La deuxième raison, qui est également importante, est que ENTYVIO fait partie de la classe des anti-intégrines, et à cette époque, il s'agissait de sa 1^{ère} indication en termes d'AMM. Par conséquent, nous n'avions pas assez de recul en termes de vraie vie et de tolérance pour nous assurer qu'il n'y aurait pas de soucis par rapport à cette classe médicamenteuse pour laquelle nous avons observé, à cette époque, des effets secondaires un peu tardifs avec d'autres molécules.

À cette époque-là, pour ces deux raisons, nous n'avons pas jugé pertinent d'utiliser ENTYVIO comme comparateur, a fortiori XELJANZ, encore plus retardé dans son développement dans cette indication.

Le deuxième élément important à porter à votre connaissance est que contrairement aux éléments que nous avons dans le développement de XELJANZ et ENTYVIO, le développement de STELARA dans la rectocolite hémorragique a apporté 2 critères d'évaluation, différenciés, faisant partie des objectifs des traitements comme cela a été défini par la HAS, à savoir :

- Une amélioration de la qualité de vie – IBDQ –, démontrée avec STELARA dans la séquence hiérarchique dès la semaine 8, alors qu'elle n'était pas démontrée dans le programme de développement de ENTYVIO et XELJANZ ;
- Une cicatrisation histologique et endoscopique de la muqueuse à la semaine 8, démontrée pour la première fois dans une phase 3 en rectocolite hémorragique avec STELARA.

Je vais laisser le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet expliquer pourquoi c'est important pour les patients.

M. le Pr PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag. - L'objectif thérapeutique dans les MICI a évolué au cours des dernières années, très, très rapidement, presque d'année en année, pour maintenant vouloir obtenir un contrôle complet de la maladie, mais surtout le retour à une vie normale. Nous nous focalisons de nouveau sur le patient qui peut être considéré comme l'objectif thérapeutique ultime. En ce sens, nous pouvons dire que la qualité de vie est maintenant quelque chose d'essentiel.

Cela a été un peu oublié, il faut le reconnaître, malheureusement dans tous les autres programmes de développement ; c'était des analyses un peu exploratoires, en tout cas, qui n'étaient pas prioritaires. Pour la première fois, il y a eu une analyse de la qualité de vie, démontrée dans la séquence hiérarchique. C'était pour la première fois un critère secondaire hiérarchisé durant la phase d'induction là où on veut voir si le médicament marche ou pas.

Il y a plusieurs scores. Le score de référence depuis maintenant plusieurs décennies est le score IBDQ - *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* –, spécifique de la qualité de vie. À la semaine 8, avec ce critère secondaire hiérarchisé, déjà, après une seule perfusion de STELARA, nous voyons une différence très nette, très significative, entre le placebo et une seule perfusion d'ustékinumab.

Bien entendu, ce sont des maladies chroniques et même si l'effet anti-inflammatoire doit être démontré précocement durant la phase d'induction, voir ce qui se passe à 1 an nous intéresse tout de même – c'est en général autour de 1 an. Là, nous avons la confirmation, avec des données importantes, de cet effet bénéfique, de cette qualité de vie significativement améliorée par rapport au placebo, chez les patients traités par STELARA pour leur rectocolite hémorragique.

Nous sommes plus ambitieux, je vous l'ai dit, nous voulons le retour à une vie normale. Néanmoins, ce qui est maintenant important – je le dirai puisque les agences du médicament l'ont mis en avant –, c'est aussi la pratique clinique. Nous savons qu'avoir une muqueuse endoscopiquement normale quand on regarde à l'œil nu, en faisant une rectosigmoïdoscopie ou une coloscopie, n'est plus suffisant. En effet, on laisse de l'inflammation au niveau histologique, notamment au niveau des neutrophiles.

Les données se sont accumulées depuis plusieurs années pour dire qu'il y avait moins de rechutes, moins d'hospitalisations, moins de chirurgies, moins de cancers colorectaux. C'est en train un objectif dans la pratique clinique, et maintenant l'EMA et la FDA ont demandé que ce soit un des critères des essais cliniques de jugement.

C'est une petite révolution pour nous, puisque nous avons été habitués, avec toutes les molécules qui ont une AMM, à en être privés puisque nous n'avons pas eu d'étude histologique avec ces molécules-là dans les données de phase 2 et de phase 3. Par ailleurs, l'EMA et la FDA, de façon assez concordante, ont insisté sur le fait qu'une rémission histologique faisait partie de la définition de la cicatrisation muqueuse.

Maintenant, c'est très simple, une cicatrisation muqueuse, c'est une endoscopie et une histologie normale. Bien entendu, au cours des dernières années, dans le design des études et autres, nous avons loupé un peu le coche pour ceux qui ont participé au développement de ces molécules puisqu'il n'y avait aucune donnée, de manière un peu surprenante, sur l'histologie, alors qu'à présent, c'est devenu indispensable. Nous avons les premières données en phase 3 avec l'ustékinumab. Janssen avait tout de même beaucoup anticipé, à l'époque, en mettant d'emblée l'histologie comme un critère très important et je vais vous montrer les données.

Malheureusement, avec les anti-TNF golimumab et le tofacitinib, aucune donnée jusqu'ici dans les phases 3, alors que c'était un objectif quotidien et d'essai clinique.

STELARA est le premier traitement à démontrer son efficacité maintenant sur la cicatrisation endoscopique et histologique, ce que l'on définit maintenant comme étant la vraie cicatrisation

muqueuse. Et là, ce qui est remarquable, c'est que c'est un critère secondaire hiérarchisé, déjà, alors que ces études ont été initiées il y a quelques années ; c'est pour cette raison que ces résultats ont fait beaucoup de bruit dans la communauté. Dès la semaine 8, il a été observé une différence significative en termes de rémission endoscopique et histologique par rapport au placebo.

Nous voyons vraiment, pour la première fois depuis 20 ans, comment marchent ces molécules, sur des objectifs et un intestin qui redevient vraiment normal. Et puis, là encore, un peu comme la qualité de vie, si je puis me permettre de faire un parallèle, nous voulons que le patient aille bien, que tout son intestin aille bien, et les données se confirment en semaine 44 avec une supériorité atteignant la significativité en faveur du STELARA par rapport au placebo. Merci.

M. le P^r LAVIE (Janssen-Cilag).- À la lumière des différents éléments que nous avons partagés avec vous, notamment la concomitance du développement avec ENTYVIO et XELJANZ de STELARA dans la rectocolite hémorragique ; l'amélioration de la qualité de vie démontrée dans la séquence hiérarchique, contrairement à ENTYVIO et XELJANZ ; l'efficacité démontrée pour la première fois dans une phase 3 dans la rectocolite hémorragique sur un critère combinant la cicatrisation histologique et la cicatrisation endoscopique, nous sollicitons la Commission pour qu'elle nous accorde une ASMR IV, au même titre qu'ENTYVIO et XELJANZ, dans le traitement de la rectocolite hémorragique active en 3^{ème} ligne de traitement. Je vous remercie.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci beaucoup. Nous allons maintenant vous poser des questions. Concernant la cicatrisation histologique, je suis tout à fait d'accord avec vous sur le fait que c'est un point fondamental. En tant qu'hépatologue, nous avons l'habitude de travailler sur l'histologie.

Vos résultats ne montrent pas une amélioration à la phase d'induction et pas à la phase d'entretien. Avez-vous des résultats supplémentaires à moyen et long terme sur cette amélioration histologique ?

M. le P^r PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag.- Il y a une amélioration significative à la semaine 8, comme vous l'avez dit, et si vous regardez la phase d'entretien, semaine 44, il y a aussi une différence significative. Je venais de vous le présenter ou je me suis mal exprimé. La différence est supérieure à 10 % ; ce qui pour nous, dans les MICI, est très important.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est semaine 8.

M. le P^r PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag.- À droite de la diapositive, c'est la semaine 44.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Je vois « q8w ».

M. le P^r LAVIE (Janssen-Cilag).- Cela veut dire que l'injection est faite toutes les 8 semaines.

M. le P^r LAVIE (Janssen-Cilag).- « q8w » est le rythme des injections.

M. le P^r CLANET.- Sur combien de patients porte la semaine 44 ?

M. le P^r PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag.- Une centaine.

M^{me} CONTRE (Janssen-Cilag).- Il y a le nombre de patients sur la slide : 170 patients sur le groupe placebo ; 158 dans le premier groupe ustékinumab toutes les 12 semaines, et 172 dans le groupe avec une injection toutes les 8 semaines.

M. le P^r PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag.- Cela fait plus de 500 patients : 170 dans le groupe placebo et 340 dans les groupes UST.

M. le P^r CLANET.- Semaine 44, il y en a 41 sur 170, l'autre 66 sur 172. C'est une partie seulement pour laquelle vous avez pu le faire.

M. le P^r PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag.- C'est exactement cela.

M. le P^r GUILLOT.- Non, c'est le nombre de répondeurs Michel.

M^{me} CONTRE (Janssen-Cilag).- Dans le groupe ustékinumab 90 mg toutes les 8 semaines, ont été inclus 172 patients ; 79 patients sur ces 172 atteignent le critère de cicatrisation endoscopique et histologique, soit près de 46 %.

M. le P^r CLANET.- C'est plus clair, merci.

M. le D^r KOUZAN.- Quelles sont les corrélations entre l'amélioration endoscopique et la cicatrisation histologique ? Quels sont les pourcentages de discordance ?

M. le P^r PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag.- C'est le sujet chaud du moment dans les MICI. La discordance a été mieux étudiée : lorsqu'il y a une bonne rémission endoscopique, 20 % ont des lésions actives sur le plan histologique. C'est pour cette raison qu'il est maintenant recommandé, lors des rectosigmoïdoscopies, de faire systématiquement des biopsies, notamment pour regarder le contingent de neutrophiles, puisque le facteur prépondérant est le neutrophile.

C'est une discordance tout de même assez importante entre les deux.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Au début du dossier, nous avons quelques craintes sur le développement de cancers. Il semble que vous avez pu écarter la crainte. Pouvez-vous faire un commentaire là-dessus ?

M^{me} CONTRE (Janssen-Cilag).- Effectivement, vous l'aviez mentionné dans l'avis. 7 cas de cancers ont été identifiés au cours de la phase d'induction et de maintenance. (*Perte de la connexion*). Les investigateurs ont jugé que cela n'était pas lié à l'ustékinumab ; 1 cas a été jugé depuis peu. 2 cas dans l'étude d'induction et sur les 5 cas de l'étude de maintenance, il y avait un cancer du côlon et un cancer rénal dont l'imputabilité a été jugée non liée, et 3 carcinomes cutanés dont 1 mélanome dont 1 sur les 3 a été jugé douteux.

Dans l'extension à 96 semaines – 2 ans – de l'étude Unify, nous n'avons pas observé de nouveaux cas de cancer. Il y a 0 cas entre la semaine 44 et la semaine 96.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est donc une crainte partiellement levée.

M^{me} CONTRE (Janssen-Cilag).- Oui. Par ailleurs, cela a été jugé non lié probablement parce que ces diagnostics de cancers ont été faits dans un délai très court après l'initiation du traitement, chez des patients ayant en général, soit des antécédents familiaux, soit des comorbidités, qui pouvaient participer au développement de ces cancers.

M. le P^r PEYRIN-BIROULET, pour Janssen-Cilag.- Je me permets une petite précision en public. Il faut savoir que ce sont des molécules, comme vous le savez, utilisées en dehors de ce... (*Perte de connexion*) ... tolérance, du point de vue du clinicien, en se basant sur les données, en dehors des MICI. Dans les MICI, sur le côté cancer, nous considérons que les données sont plus que rassurantes. D'ailleurs, sur ces populations fragiles ou avec antécédent de cancer récent, c'est en général vers cette molécule que l'on va se tourner.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Très bien.

Avez-vous d'autres questions pour le laboratoire ?

Aucune demande d'intervention

Sans autre question, nous vous remercions et nous allons discuter entre nous.

Les représentants de Janssen-Cilag quittent la visioconférence.

Il faut revenir sur la diapositive 4. Je ne l'ai pas commenté parce que cela ne servait à rien, mais il s'est passé largement 1 an entre l'AMM d'ENTYVIO et le début de l'étude STELARA. Un amendement au protocole ne prend pas 1 an pour ce faire. Par conséquent, il était tout à fait possible de comparer ces deux médicaments.

M. le P^r GUILLOT.- Ils auraient pu se comparer, mais cela aurait du sens s'ils avaient revendiqué une ligne plus précoce. Là, si j'ai bien compris, c'est en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne.

Personnellement, j'ai été assez sensible aux arguments de nos collègues experts en gastro, sur le fait de la réponse histologique et endoscopique.

En dernière ligne, dire qu'il est à V, qu'il n'apporte rien, me paraît sévère. Dans des lignes plus précoces dans la stratégie... Là, je pense que le IV, n'est pas abusif compte tenu, encore une fois, de la démonstration sur la qualité de vie et sur l'endoscopie. Je n'ai pas repris le premier dossier, mais si c'était une analyse hiérarchisée et valable et pas seulement une supposition, le niveau IV

ne paraît pas abusif. Encore une fois, en dernière ligne, chez les patients en échec et en intolérance des deux autres, anti-TNF et ENTYVIO.

M. le Pr CLANET.- Lorsque nous octroyons un niveau V dans la stratégie, tel qu'il est actuellement, comment est-il positionné par rapport à XELJANZ ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- [REDACTED] ou [REDACTED], pouvez-vous nous rappeler l'ASMR de XELJANZ, s'il vous plaît ?

[REDACTED], **pour la HAS.**- Je voudrais tout d'abord faire un commentaire sur la démonstration sur la cicatrisation endoscopique et histologique, effectivement très pertinente sur la partie histologie.

Comme l'a montré le laboratoire, la différence est démontrée à S8, c'est-à-dire au moment de la phase d'induction. En revanche, pour la phase d'entretien, la phase de rémission, vous avez noté que les effectifs étaient faibles, bien sûr, mais c'était un critère secondaire sans gestion du risque alpha, donc sans analyse séquentielle hiérarchisée. C'est donc une démonstration qui n'est pas du tout du même niveau que celle qui est faite à 8 semaines.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, vous aviez considéré que ce médicament pouvait se positionner au même niveau que le tofacitinib, XELJANZ notamment, c'est-à-dire en fonction du profil du patient, essentiellement. Il n'y avait pas vraiment de hiérarchisation attendue.

Parmi les comparateurs possibles, il y a bien sûr le védolizumab, ENTYVIO, qui a fait l'objet d'une réévaluation par la Commission il y a quelques mois, suite à la prédiction des résultats de l'étude Varsity. Cela a amené la Commission à réviser sa position sur la place dans la stratégie thérapeutique d'ENTYVIO qui désormais n'est plus réservé aux seules situations d'échec aux traitements conventionnels, d'une part, aux anti-TNF d'autre part, mais considéré par la Commission comme étant une alternative aux anti-TNF dès la 2nde ligne.

M. Le Dr BINARD. Quel est l'argument, puisque c'est un co-développement par rapport à XELJANZ, par exemple, de ne pas mettre un ASMR IV au même titre que XELJANZ dans le cadre d'un co-développement en 3^{ème} ligne ?

[REDACTED], **pour la HAS.**- C'est dans ce sens qu'ont été rédigés les rapports de l'expert, le Professeur Bigard, et de Hugues Blondon comme référent interne, c'est-à-dire l'impossibilité pour la Commission de positionner STELARA par rapport aux alternatives de 2^{ème} ou de 3^{ème} ligne.

La comparaison au placebo peut s'expliquer par des co-développements – quoi que... –, mais en tout état de cause, elle ne permet pas de positionner le produit. Sachant qu'ENTYVIO a eu une ASMR V malgré les résultats de l'étude Varsity. Ce serait une valorisation un peu différenciée si STELARA avait une ASMR simplement sur la base d'une comparaison au placebo.

Notons par ailleurs que le laboratoire a une AMM en 2^{ème} ligne, c'est-à-dire en cas d'échec des traitements conventionnels, donc en alternative aux anti-TNF, ou en 3^{ème} ligne, c'est-à-dire en cas d'échec aux traitements conventionnels et aux anti-TNF. Or, le laboratoire n'a demandé qu'une inscription en 3^{ème} ligne. Par ailleurs, les Résultats sont analysés en sous-groupe.

Certes, les résultats sont tout à fait acceptables et suffisamment solides pour que la Commission puisse se prononcer – Vous avez octroyé un SMR important – mais ce n'est tout de même une démonstration aussi solide.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est moins évident, là. Nous avons mis un partage d'ASMR à XELJANZ, qui comme ENTYVIO avait eu une ASMR IV parce que les développements étaient vraiment concomitants. Néanmoins, si on regarde les dates, les études pour XELJANZ ont été faites entre 2012 et 2015 ; pour STELARA, les études étaient entre 2015 et 2017 ; ENTYVIO les études ont été faites entre 2009 et 2012. Il y avait un chevauchement entre ENTYVIO et XELJANZ.

Mais au moment où les études de STELARA ont été faites, ENTYVIO avait déjà une AMM depuis 2014 et donc ils avaient la possibilité de vraiment se comparer en comparaison directe. Comme l'ont dit Messieurs Bigard et Blondon, il n'y avait pas de comparaison directe aux traitements pouvant être utilisés en 3^{ème} ligne. C'est pour cette raison que vous aviez octroyé plutôt un V dans la stratégie. Il n'est pas vraiment en dernière ligne, nous ne l'avons pas mis en dernier recours. En 3^{ème} ligne, il y a plusieurs alternatives.

M. le P^r GUILLOT.- Merci pour cette précision, mais qu'est-ce que la 3^{ème} ligne ? Est-ce le Traitement conventionnel, cortico, etc. ?

M^{me} DEGOS, Présidente.- Oui, après les biothérapies.

M. le P^r GUILLOT.- La 3^{ème} ligne serait ENTYVIO, XELJANZ ou... Dans ce cas, le V est logique.

M. Le D^r BINARD.- Il est en échec d'anti-TNF.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sans comparaison par rapport aux autres.

((Conversations croisées))

M. Le D^r BINARD.- La 2^{ème} ligne de biothérapie, nous ne pouvons considérer que c'est un co-développement. Personnellement, je reste donc sur le V.

M. le P^r GUILLOT.- Et je reviens aussi sur V.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans votre doctrine, il y a un focus sur les développements concomitants. Vous considérez que deux médicaments ont fait l'objet d'un développement concomitant lorsque leurs essais cliniques pivots respectifs ont été réalisés totalement ou

partiellement au cours de la même période ou qu'ils ont débuté avant la mise à disposition de l'un d'entre eux.

Ici, vous considérez que n'est pas le cas et nous le préciserons dans l'avis pour l'expliquer.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Sarah a donné les dates et c'est clair.

M. le P^r NIAUDET.- L'argument principal est donné en termes de qualité de vie.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Votre doctrine prévoit de valoriser les données de qualité de vie dès lors qu'il y a une démonstration d'efficacité, et qu'elles viennent en complément. Pour une valorisation, cette démonstration doit être robuste c'est-à-dire que les critères doivent être hiérarchisés avec un taux de remplissage des questionnaires assez important. Ce n'est pas le cas ici ; c'est un critère secondaire non hiérarchisé.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Pour répondre à Patrick, nous avons voté un SMR important en 3^{ème} ligne, une ASMR V dans la stratégie, et pas d'ISP.

Il y a deux possibilités, soit le maintien de l'avis initial, soit un changement. Nous allons voter pour savoir qui est pour le maintien de l'avis et s'il y a une supériorité pour le changement, nous voterons ensuite sur le SMR et l'ASMR.

Il est procédé au vote par appel nominal

Maintien de l'avis : unanimité - 18 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous êtes d'accord, nous pourrions adopter ce projet d'avis aujourd'hui.

[REDACTED], pour la HAS.- Certaines de vos observations concernaient la rédaction de l'Amélioration du Service Médical Rendu. Je prends note que le niveau n'est pas modifié, il reste à V. En revanche, le laboratoire souhaitait que nous ne mentionnions plus le risque de tumeur à ce niveau. Nous continuerions à signaler ces cas avec la discussion de l'imputabilité au niveau des données de tolérance, mais cela ne figurait plus dans les arguments de l'ASMR. Cela demande validation.

Le deuxième point serait peut-être de prendre en compte, dans la rédaction de l'ASMR, le résultat à la 8^{ème} semaine, et non à la 44^{ème} semaine, sur le critère histologique. L'idée était de marquer le coup.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Les deux demandes me paraissent légitimes.

Y a-t-il des objections l'ajout de ces deux demandes ?

Aucune demande d'intervention

Nous modifions donc ces deux choses dans l'ASMR : nous supprimons le cancer et nous ajoutons l'amélioration histologique à la 8^{ème} semaine.

██████████, **pour la HAS.**- Le laboratoire souhaitait que la Commission reconnaisse l'Intérêt de Santé Publique. Vous ne l'avez pas accordé lors de la première évaluation et vous le confirmez.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous l'avons confirmé au premier vote.

██████████, **pour la HAS.**- Pour le reste, sauf si vous voulez absolument en revue, c'est possible, mais c'est plutôt de la forme ; cela ne pose pas de problèmes de fond.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Nous vous faisons confiance.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous n'avez pas d'objections, nous proposons de l'adopter aujourd'hui.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Parfait.

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