



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 juin 2020

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. SCENESSE – Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum. Nous pouvons faire entrer le laboratoire.

(Les représentants de Clinuvel rejoignent la visioconférence.)

Nous accueillons le laboratoire. C'est une audition particulière puisque c'est la première fois pour les membres de la Commission qu'ils ont une audition sans slide, vu que le laboratoire n'a pas respecté les éléments du Règlement intérieur. Nous vous invitons à faire l'audition a cappella.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. Présentez-vous et la cheffe de projet présentera le médicament et vous aurez la parole.

M^{me} NGUYEN (Clinuvel).- Bonjour M. le Président, Mesdames et Messieurs les Vice-présidents et Mesdames et Messieurs les membres de la Commission. Je suis le Docteur Caroline NGuyen, pharmacien affaires réglementaires. Je suis accompagné de notre expert le Professeur Deybach et du Docteur Welgen, PDG du groupe Clinuvel.

Merci de nous recevoir pour parler de SCENESSE, un implant, indiqué dans la prévention de la phototoxicité chez l'adulte atteint de protoporphyririe érythropoïétique.

Suite à l'évaluation de la Commission du 3 juin nous attribuant un SMR important, un ASMR niveau IV et l'absence d'ISP, l'objet de la discussion est de discuter le niveau d'ASMR et de l'ISP.

Je laisse la parole à l'expert, le Professeur Deybach.

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet va présenter la situation juste avant. [REDACTED] présente le produit et nous vous passerons la parole.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Nous sommes dans le cadre de la phase contradictoire concernant la spécialité SCENESSE, à base d'afamélanotide dans le cadre de son AMM, sous circonstance exceptionnelle obtenue en décembre 2014 dans la prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique.

Vous avez examiné le médicament le 27 mai dernier. Les données sur lesquelles vous avez fondé votre évaluation reposent sur les résultats de l'étude pivotale CUV039, menée aux États-Unis, comparant SCENESSE au placebo et sur des données observationnelles en conditions réelles d'utilisation issue de l'étude post-autorisation demandée par l'EMA dans le cadre de l'AMM et d'études observationnelles menées dans différents pays européens soit dans le cadre d'un usage dérogatoire avant l'AMM soit en post-AMM.

Sur la base de ces données, vous avez octroyé un SMR important dans l'indication de l'AMM, une absence d'ISP, et une ASMR mineure dans la stratégie thérapeutique avec l'argumentaire

suivant : compte tenu de la démonstration de la supériorité de SCENESSE (afamélanotide) par rapport au placebo sur la durée d'exposition au soleil sans douleur entre 10 heures et 18 heures pendant six mois (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet jugée très modeste (gain médian d'exposition de 24 heures sur six mois soit environ huit minutes par jour) ; des données en conditions réelles d'utilisation qui, sous réserve des limites inhérentes à ce type d'étude, ont suggéré l'efficacité de l'afamélanotide en termes d'exposition au soleil (gain maximal suggéré de 52 minutes par jour), de qualité de vie et de maintien sous traitement (jusqu'à huit ans de suivi) ; de l'absence d'alternatives en prévention des crises phototoxiques liées à la PPE et donc du besoin médical considéré comme non couvert dans cette situation ; et malgré l'absence de données robustes d'efficacité et de tolérance à long terme dans les études cliniques ; et le caractère exploratoire et non démonstratif des critères de jugements de qualité de vie dans l'étude pivot, ce qui est particulièrement regrettable dans cette maladie.

Vous avez souhaité souligner certains points supplémentaires : le fait que ce médicament doit être prescrit uniquement par des médecins spécialistes exerçant dans des centres de référence de porphyrie ; qu'il est recommandé que chaque patient conserve ses mesures de protection solaire habituelles, afin de gérer sa photosensibilité et que conformément au RCP, vous avez recommandé un examen régulier de la peau de l'ensemble du corps (tous les six mois) pour surveiller toutes les lésions pigmentaires et autres anomalies de peau.

Je laisse la parole au laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT. - Merci. Vous avez la parole.

M^{me} NGUYEN (Clinuvel). - Merci pour la présentation. Je vais vous laisser la parole, Professeur Deybach, si vous voulez intervenir concernant les informations que vous avez déjà reçues sur les études 39 et PASS.

M. le P^r DEYBACH, pour Clinuvel. - Merci bien et merci à tous, chers collègues et membres de la CT. Je suis le Professeur Jean-Charles Deybach, professeur émérite à la faculté Bichat et ancien dirigeant du centre français des porphyries, dirigé maintenant par mon élève Laurent Gouya.

Je n'ai aucun lien d'intérêt avec la société Clinuvel qui, depuis à peu près 15 ans que je la connais, n'a jamais fourni quelque élément financier au centre français des porphyries. Je suis complètement libre.

Si j'interviens aujourd'hui, c'est, parce que j'étais au centre français des porphyries depuis 40 ans. J'ai dirigé le centre pendant 20 années, à partir de 1999-2000, à la suite du départ de mon maître, le Professeur Yves Nordmann avec lequel j'ai travaillé pendant plus de 20 ans.

La protoporphyrie érythropoïétique est une « spécialité » du centre français des porphyries, même si nous nous occupons de toutes les autres porphyries. Vous savez qu'avec Laurent Gouya, nous avons éclairci la génétique de la protoporphyrie érythropoïétique. C'est un travail important mené avec Laurent Gouya.

Si j'interviens aujourd'hui, c'est à la demande de Clinuvel et après en avoir discuté avec Laurent Gouya sur les conditions de distribution du médicament, notamment concernant l'ASMR IV.

Je ne vais pas parler des méthodologies des essais cliniques. Ce n'est pas ma spécialité, mais j'en ai fait avec Clinuvel en 2006. C'est très vieux. Je vais parler plus de vraie vie que de comparaison d'essais cliniques avec placebo.

La protoporphyririe érythropoïétique et dans les porphyries celle qui impacte le plus la vie quotidienne. C'était bien démontré dans un article des Anglais. L'impact sur la vie est très sérieux.

Je ne vais pas lire maintenant, mais c'est fréquent. Nous avons reçu un mail d'une dame qui disait : « Ma fille a 28 ans, elle a été diagnostiquée à cinq ans. Nous n'avons pas été en contact avec vous. Ma fille fait des crises et n'en peut plus cette année ».

Je voudrais décrire le terme de « crise ». La protoporphyririe, ce n'est pas seulement une phototoxicité, parce que des rayons du soleil viennent vous frapper le visage. C'est une phototoxicité qui va créer une crise aiguë qui est une crise aiguë généralisée. C'est une altération de l'état général plusieurs jours. Cela commence par une exposition des parties exposées à la lumière, mais cela se transmet après. La protoporphyririe circule dans tout l'organisme. Pendant plusieurs jours, les patients vont souffrir non seulement de la peau, mais de partout. Ils ne savent plus quoi faire, ils ne dorment plus, ils essaient les bains, chauds, froids, ils ne savent rien faire, parce que rien ne marche. Il n'y a pas de traitement. Les antalgiques ne fonctionnent pas, y compris les morphiniques.

La maladie devrait être caractérisée à titre de crise aiguë comme on le fait pour d'autres porphyries intermittentes. Ce sont réellement des crises et non pas une phototoxicité douloureuse. Le début est une phototoxicité douloureuse.

La difficulté dans les essais cliniques, c'est justement de pouvoir amener d'abord des patients à faire des essais cliniques. Ils vivent comment ? Au pire dans la cave et au mieux à l'ombre. Ils se protègent. Le moindre signe de début de phototoxicité, c'est pour eux la situation qui va amener à une crise généralisée. Ils ont peur de cela.

Ce que nous n'avons peut-être pas fait dans les essais cliniques et qui aurait pu se faire, c'est plutôt de parler du temps : est-ce qu'avec un traitement, on peut allonger le temps jusqu'aux premiers prodromes, c'est-à-dire jusqu'au premier signe de brûlure, de piqûres qu'ils ont au niveau de la partie exposée ? Nous ne l'avons pas fait. Mais ses essais cliniques ne sont pas faciles. Ces patients ne sont pas faciles. Il faut les trouver. Ce n'est pas évident. Ce sont des patients que nous ne voyons pas. Il n'y a pas de traitement. La protoporphyririe a été décrite dans les années 60 par Magnus, un dermatologue anglais. Le diagnostic n'était pas facile. Le délai au diagnostic est assez long.

Première chose, ayez bien en mémoire que cette porphyrie ne se manifeste pas par une phototoxicité douloureuse, mais après par une crise aiguë qui va durer plusieurs jours. C'est une maladie sévère, qui impacte sévèrement, qui terrifie les patients. Ils ont peur de ces crises.

C'est le premier temps. Je remercie la Commission d'avoir donné un SMR important pour un traitement qui effectivement, notamment dans les études observationnelles, notamment celle qu'a faite notre collègue en Hollande, montre une efficacité évidente. J'étais à l'EMA en 2016. C'est une expérience extraordinaire pour une première fois. Les experts qui ont plus l'habitude de voir des médicaments sur de grandes séries avec des pathologies parfaitement ciblées étaient étonnés de la faiblesse des résultats. Nous avons dit : 10 minutes par jour, ce n'est pas grand-chose. Mais Laurent Gouya a dû vous dire que Monsieur tout le monde ne passe pas tant de temps dehors et 10 minutes de gagnées, c'est énorme pour un protoporphyrique. Je retiens ce que dit mon collègue anglais, dermatologue, qui dit que ce qu'il retient des essais, c'est que les patients ont une observance énorme. Moi, je ne connais pas de patients continuant à prendre un placebo pendant des années.

Le SCENESSE n'est pas un placebo. Cela a effectivement une efficacité évidente puisque les patients non seulement continuent à le prendre, mais ceux qui ne l'ont pas cherchent à le prendre. La situation en France était pour nous extrêmement difficile. La Suisse et l'Italie ont eu accès au SCENESSE depuis plus de huit ans. Il y a une cinquantaine de patients en Suisse qui le prennent depuis plus de huit ans et continuent à le prendre pour 85 ou 86 % d'entre eux.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous êtes passionnant, vous êtes l'expert international reconnu. Merci de nous accorder du temps. Nous y sommes sensibles. Nous avons un temps précis par souci d'équité, sinon le laboratoire suivant ne pourra pas être auditionné, ce qui est catastrophique pour nous. Il vous reste deux minutes.

M. le P^r DEYBACH, pour Clinuvel. Je souhaite un ASMR III. Je pense que cela faciliterait l'accès des patients aux médicaments et l'aspect hospitalier.

Pour l'ISP, dire que c'est négatif, non. Il n'y a pas de médicament. Il n'y en aura pas autre maintenant, parce que c'est trop difficile. L'ISP est important, parce que, maintenant, nous pouvons suivre les patients. Sans traitement, nous ne pourrions plus les suivre. Je n'en voyais plus de patients avec protoporphyrie érythropoïétique puisque je n'avais rien à dire. Quand vous n'avez rien à proposer des patients, vous ne pouvez pas les suivre.

Je pense que dire ISP négatif pour SCENESSE, je pense qu'au contraire, cela peut favoriser le parcours de soins. L'ISP, cela diminue les coûts en général, je connais les règles, mais c'est justement pour amener les patients à venir dans nos centres pour les surveiller régulièrement et prévenir les complications connues, biliaires et hépatiques. C'est très important.

C'est pourquoi je plaide librement pour un ISP qui ne soit pas négatif et un ASMR III.

Merci de m'avoir écouté. J'ai été très content de pouvoir vous parler. Ce n'est pas la première fois. Je suis déjà venu devant vous il y a quelques années.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Vous avez dû venir souvent. Désolé de vous avoir peut-être interrompu.

M. le P^r DEYBACH, pour Clinuvel.- Non, vous avez raison.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour vos propos très clairs. Personne du laboratoire ne veut s'exprimer ? Nous pouvons céder la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est une question de contexte. Il est important de clarifier ce point avant de commencer la discussion. C'est pourquoi je voulais poser la question au laboratoire. Le Professeur Deybach a insisté sur la qualité de vie des patients protoporphyrique, une qualité de vie médiocre. Le Professeur Gouya nous l'avait rappelé et cela transparaît bien dans le projet d'avis.

L'AMM datant de décembre 2014, je souhaiterais savoir pourquoi il n'y a pas eu de demande de remboursement en France depuis cette date et pourquoi les patients français n'ont pas pu bénéficier de ce traitement alors qu'il a été disponible dans plusieurs pays européens, le professeur Deybach l'a rappelé.

M. le P^r DEYBACH, pour Clinuvel.- Est-ce à cause de nous ? C'est possible. En tout cas, j'étais aux commandes jusqu'en 2018, puisque Laurent Gouya m'a succédé alors.

Entre 2014 où j'ai assisté à l'EMA et 2018, je n'ai pas contacté la HAS, mais j'ai contacté l'ANSM et il y a eu des réponses contradictoires. Nous ne savions pas comment prescrire le médicament à ce moment-là. Il y a eu des couacs à notre niveau et peut-être aussi au niveau de l'ANSM qui ne nous a pas aidés. C'est le souvenir que j'en ai. Le laboratoire a peut-être autre chose à dire.

M^{me} NGUYEN (Clinuvel).- Oui, il y a eu des discussions informelles avec les autorités qui ont mentionné que pour avoir le remboursement en France, ce qui serait possible, c'est d'abord établir dans les pays européens un remboursement pour être référent. C'est ce que nous avons fait en Allemagne et dans les autres pays. C'est pourquoi nous sommes venus en 2019 déposer notre dossier, puisque le remboursement a été établi dans les autres pays européens.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. le P^r GUILLOT.- Merci M. Deybach pour avoir bien resitué le fardeau de la maladie pour les patients qui en sont atteints.

La commission a bien reconnu tout cela. J'en veux pour preuve le SMR important. La commission a jugé que ce médicament apportait quelque chose dans la prise en charge des patients. Elle a mis un SMR important et même une Amélioration du Service Médical Rendu de niveau IV, c'est-à-dire quelque chose de purement significatif, pour un traitement qui reste purement symptomatique et qui ne pourra pas jouer sur la physiopathologie de la maladie ni amener de guérison de ces malades. Il est clair que le traitement sera à vie. Les patients vont devoir le supporter l'ensemble de leur vie. Or, c'est un diagnostic qui commence dès l'enfance.

Aujourd'hui, même si nous avons le recul de l'étude des Pays-Bas à huit ans, c'est très court par rapport à la vie d'un être humain, sur la notion de la persistance de l'effet thérapeutique et l'apparition potentielle d'effet délétère à long terme, voire très long terme.

Le niveau IV donné aujourd'hui à ce médicament reconnaît l'état des lieux en 2020, mais avec des incertitudes justifiant le IV.

Concernant l'ISP, nous n'avons pas du tout dit qu'il y avait un aspect négatif pour l'intérêt de santé publique, mais il n'y a pas l'intérêt de santé publique, parce que nous n'avons pas vraiment une amélioration extraordinaire de la morbidité, sans parler de la mortalité, et parce que le parcours de soins n'est pas simplifié pour les patients qui vont très régulièrement devoir venir se faire implanter ce dispositif médicament d'afamélanotide.

Je crois que le laboratoire a permis d'avoir la mise à disposition pour la France et le remboursement pour la France de ce médicament. C'est une excellente chose. Dans les données actuelles des informations scientifiques que nous avons pour ma part, il me paraît difficile d'aller plus loin.

M. le Pr DEYBACH, pour Clinuvel. - Je veux bien commenter ce que vous avez dit. Sur l'ASMR IV ou III, il est difficile pour moi de juger de la différence. J'ai notion que vous avez reconnu l'intérêt du médicament. Les patients sont assez contents en France. Personnellement, je trouverais qu'un ASMR III aurait été bien, parce qu'il n'y aura pas de traitement autre maintenant. Sur la physiopathologie, c'est impossible. La protoporphyrine est fabriquée sur la moelle. Cibler la moelle, quelles que soient les thérapies, ce sera extrêmement difficile. À long terme, il n'y aura pas de traitement.

La protoporphyrine est insoluble dans l'eau et l'éliminer de l'organisme est extrêmement difficile. Nous avons essayé tout ce qui était possible. Il n'y aura pas de traitement physiopathologique. La thérapie génique n'est pas possible. Nous pouvons faire des greffes de moelle autologue. Mais faire des greffes avec des cellules modifiées, cela a été fait par mon collègue de Bordeaux, et il n'y a pas d'avantage chez les précurseurs de la moelle de cellules souches.

La thérapie génique est exclue dans la protoporphyrine érythropoïétique. Une thérapie ciblée avec un médicament DNA sur la moelle, ce sera difficile, parce qu'il faut cibler les cellules précurseurs, les bonnes cellules qui ne sont pas encore engagées dans une production de synthèse. Je n'entre pas dans les détails, mais ce sera très compliqué.

Nous n'aurons pas de traitement. Ne pas donner de traitement à un patient (on rejoint l'ISP), nous les perdons. Quand vous dites que cela ne va pas améliorer la prise en charge des patients, je pense à l'inverse. Donner l'occasion de venir une fois tous les deux mois au centre alors qu'ils ne viennent plus, qu'ils sont perdus, cela nous permettra de les surveiller, notamment surveiller à la fois le bilan hépatique et le bilan général pour éventuellement prévenir les complications hépatiques qui sont dans 30 % des cas des problèmes de bile et des problèmes hépatiques. C'est fondamental.

C'est pourquoi j'insiste sur l'ISP qui permet de suivre ces patients. Je me tais, je suis trop bavard.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez raison de dire cela. Cela répond au problème. Ce qui dit Bernard Guillot correspond à la grille que nous devons appliquer pour tous. Nous comprenons ce que vous dites. Cela peut paraître un peu rigide, mais s'il n'y a pas de diminution de morbi-morbidité, il faut que le parcours de soin soit complètement bouleversé. Nous allons en rediscuter entre nous.

M. le P^r DEYBACH, pour Clinuvel.- Merci en tout cas.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est nous qui vous remercions. Nous allons en discuter entre nous. Vous nous quittez.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous propose de raccrocher et nous vous reconnectons, sinon.

M. le P^r DEYBACH, pour Clinuvel.- Je raccroche. Merci à tous.

(Les représentants du laboratoire quittent la séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Le problème est assez simple. Nous avons eu un exposé riche et intéressant sur la maladie. Passer de IV à III, compte tenu de l'amplitude des effets observés, cela paraît compliqué. Le problème, c'est l'ISP. Bernard a rappelé les critères. C'est pourquoi nous n'avons pas délivré d'ISP, mais la discussion est ouverte sur ce point ou un autre. Vous avez la parole.

M. le P^r CLANET.- Je ne comprends pas. Le produit va être mis au remboursement. Il y a un problème de liste en sus ?

M. LE PRÉSIDENT.- Probablement.

M. le P^r GUILLOT.- Ce n'est pas certain, puisque cela peut sûrement s'implanter complètement en ambulatoire. Le patient achète son produit, à moins que ce soit uniquement collectivité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, c'est uniquement collectivité.

M. le P^r GUILLOT.- Cela peut être mis en ambulatoire. Il est mis à disposition par l'établissement et le dermatologue ou la personne compétente pour implanter ce produit le fait en ambulatoire. Le patient est surveillé. Cela ne nécessite pas un séjour.

ISP a été pas mal discuté. Il y avait 7 voix pour et 13 voix contre la dernière fois. Si nous suivons la grille, nous ne sommes pas au taquet. Maintenant, si nous voulons changer sur l'ISP, la commission est souveraine. Mais je crois que par ailleurs, pour la liste en sus, ce n'est pas trop à l'ordre du jour, mais il y a une expérimentation qui a été commencée. Il est possible que les critères de la liste en sus soient modifiés. Nous n'allons pas entrer dedans aujourd'hui, parce qu'il n'est pas sur la liste en sus.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je n'ai pas posé ma question pour ne pas rallonger. Comme je l'ai défendu la dernière fois, il a donné des éléments pour donner un ISP. Ces crises modifient le cours évolutif de la maladie, puisque les patients ont une sensibilisation cutanée, mais aussi des crises importantes. Il n'a pas bien détaillé les problèmes hépatiques qui surviennent quand les crises sont répétées. Nous n'avons eu que 7 voix pour l'ISP. J'espère qu'il y en aura plus là, puisqu'il a bien donné les arguments pour défendre cette notion.

M. Le P^r MERCIER.- C'est presque un ISP paradoxal. Comme l'a très bien plaidé Jean-Jacques Deybach, l'ISP est attribué lorsque cela modifie le parcours de soins avec une économie dans les dépenses de santé.

Là, nous sommes dans un ISP pour faire revenir les patients à l'hôpital probablement pour économiser. C'est au fond un chemin inverse. Nous votons en miroir. C'est un ISP en miroir, paradoxalement.

M. Le P^r THIERRY.- Je ne suis pas tout à fait d'accord. Si cela permet à des gens affectés par ces maladies de travailler et de ne pas être en arrêt maladie, le bilan peut être positif.

M. Le P^r MERCIER.- Justement, nous sommes dans le paradoxe.

M. le P^r GUILLOT.- Nous n'avons pas trop la démonstration que ces gens peuvent travailler ou non. Cela me gêne un peu. Si la Commission vote l'ISP, je ne suis pas choqué du tout. Mais compte tenu de la qualité du dossier, l'important est le IV, nous avons été très justes.

M. le D^r BLONDON.- Généreux !

M. Le P^r THIERRY.- Le témoignage de l'association pesait beaucoup à mon avis.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est vrai. Il est vrai que l'intérêt de santé publique prête à discussion. Cela transforme la vie de ces patients. Il l'a dit à plusieurs reprises. Il y a le parcours de soins, mais aussi le parcours de vie. On est plus obligé de rester dans sa cave ou à l'obscurité.

M. le D^r BLONDON.- Huit minutes par jour.

M^{me} SIMONIN.- Huit minutes par jour, pour quelqu'un qui ne peut pas sortir de la journée, cela me paraît important. Ce sont des personnes qui ne voient pas le jour pendant les 12 heures de jour en moyenne.

Il me semble que l'ISP se discute dans l'adhésion au traitement pour les patients et la prévention des comorbidités. On réduit les coûts si on les prévient plus tôt.

M. Le P^r THIERRY.- Il y a la description des épisodes hyperalgiques très impressionnants.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous décidez de l'ISP, mais je rappelle la doctrine. Pour ce médicament, nous avons un niveau preuve extrêmement faible, si vous vous basez sur les données cliniques. Il y a des données observationnelles et les contributions des patients que

vous avez largement prises en compte pour éclairer le besoin et la qualité de vie très altérée de ces patients. Cela explique que vous ayez important/IV. C'est la première fois qu'il y a une ASMR IV sur la base de données en vie réelle de suivi avec un niveau de preuve qui n'est pas exceptionnel par rapport à l'essai clinique.

Du coup, un ISP, cela implique... Je suppose que vous considérez que nous sommes dans une maladie grave avec un besoin non couvert. Il y a deux cas : un impact supplémentaire sur la morbidité et une absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie ou une amélioration importante dans le parcours de santé. Des ASMR IV, vous pouvez en donner sur des médicaments qui ont des démonstrations de survie globale quand même.

M. LE PRÉSIDENT.- La dernière affirmation, c'est le parcours de soin. Parcours de soin, parcours de vie, il n'y a pas beaucoup de différence.

M^{me} le D^r DEGOS.- Parcours de vie, cela se plaide.

M. Le D^r BINARD.- J'ai l'impression que nous nous laissons embarquer. Nous avons été généreux. Nous sommes tous convaincus que le traitement doit être à disposition et doit être donné aux patients. C'est un médicament important, c'est pourquoi nous l'avons valorisé.

Là, sous prétexte que, pour certaines raisons, cela risque de ne pas être disponible ou plus difficile, nous torturons nos critères pour faire entrer le médicament dans un critère de plus. Je pense que nous nous laissons emporter par cela. Nous sommes convaincus que l'expert a fait, mais nous nous laissons emporter par cette peur qu'il ne soit pas disponible, parce que nous en sommes tous convaincus.

M. le P^r NIAUDET.- Passer d'ASMR IV à ASMR III qu'est-ce que cela apporte de plus pour la disponibilité du médicament ? Avec SMR important et ASMR IV, ce sera pris en charge dans cette pathologie sévère.

M. Le D^r BINARD.- C'est aussi une question d'accord de prix.

M. le P^r NIAUDET.- Ça n'est pas notre problème.

M. Le D^r BINARD.- Oui, c'est pourquoi il ne faut pas se laisser embarquer de peur qu'il ne soit pas disponible. Je pense qu'il faut rester froid dans l'évaluation.

M. le P^r NIAUDET.- On nous pousse à favoriser.

M. le D^r BLONDON.- J'ajoute un point. Nous avons parlé des complications à long terme de la maladie, notamment des complications hépatiques. Il n'y a aucune démonstration que le médicament puisse avoir le moindre bénéfice sur les complications à long terme. Je voulais le noter.

M. le D^r KOUZAN.- Je voulais dire que j'étais impressionné par le suivi hollandais avec les 52 minutes et non pas les 10 minutes. En revanche, je ne pense pas que l'ISP joue un rôle dans le

suivi des patients. De toute façon, c'est un traitement en intraveineux qui est réservé aux centres de compétence.

M. Le P^r MERCIER.- Pas intraveineux.

M. le D^r KOUZAN.- C'est un implant qui doit être renouvelé. Les patients reviendront en centre de compétence. Je pense qu'il y a une règle d'exclusivité de prescription. Les prescriptions ne sont pas pour 30 ans. Les centres de compétence les reverront.

Ceci étant, l'ISP peut se discuter, car il est vrai que cela doit changer la vie de ces gens.

M. le D^r BLONDON.- C'est le but de tout traitement.

M. le P^r GUILLOT.- Ce qui est ennuyeux, c'est de ne pas avoir la démonstration. Nous n'avons même pas de qualité de vie sur cette pathologie où le médicament devrait facilement montrer que la qualité de vie est améliorée. Ce n'est pas le soleil, c'est le visible. C'est aussi dans les lumières artificielles de bureau que vous pouvez avoir les symptômes de cette maladie.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord avec toi, mais l'étude date de 2014. Nous n'avions pas les mêmes exigences de qualité de vie.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis d'accord avec Aymeric. Nous sommes dans le compassionnel. Nous tordons le cou à nos critères. J'avais voté contre l'ISP. Je n'ai pas trop envie de changer d'avis, même si je reçois les arguments cinq sur cinq.

M. le D^r BLONDON.- Nous avons mis un ASMR V à un médicament qui augmente la survie de deux mois.

M. le P^r GUILLOT.- Tout à fait.

M. Le D^r BINARD.- Nous avons perdu le Président.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons passer au vote avec Françoise.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il demande l'ISP et l'ASMR III.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pouvez mettre au vote ISP oui ou non et ASMR III au IV, si cela vous va.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous y allons.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour un ISP : 8 voix

Contre un ISP : 11 voix

ASMR IV : 20 voix

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous avons des observations.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, nous pouvons les présenter rapidement.

[REDACTED], pour la HAS.- Je viens de les envoyer dans le tchat sous format Word. Dans le document reçu, dans la stratégie thérapeutique, la Commission avait noté l'apport de l'afamélanotide dans la prise en charge notamment en termes de qualité de vie et le laboratoire veut ajouter « avec un changement considérable de la vie des patients avec le traitement ». Après avoir discuté avec Bernard Gillot et en bureau, nous vous proposons de ne pas accepter la modification, puisque vous avez déjà considéré que l'afamélanotide apportait déjà quelque chose en termes de qualité de vie et que le changement considérable dans la vie des patients n'est pas démontré dans les études.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et le terme « considérable » est utilisé très rarement.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a le qualificatif « considérable » et l'idée.

Le deuxième commentaire concerne un point que la Commission a souligné, le fait que le médicament soit prescrit par des médecins spécialistes exerçant dans les centres de référence de porphyrie. Le laboratoire veut ajouter que ces médecins doivent avoir été entraînés et habilités par la compagnie et surtout qu'ils soient en coordination avec le centre de référence de porphyrie pour que les patients ne soient pas obligés de se rendre au centre de référence.

Après discussion avec Bernard, nous proposons de modifier et de mettre : les médecins spécialistes formés à l'utilisation de ce médicament et exerçant dans les centres de référence et de compétence.

La troisième remarque concerne le recul en termes d'efficacité et de tolérance, limité dans les études cliniques à deux ans. Le laboratoire souhaite mentionner qu'il y a un recul limité en termes d'efficacité et de tolérance dans les études cliniques à deux ans, mais qu'il y a des données de suivi qui peuvent aller jusqu'à huit ans dans les études suisses et italiennes. C'est mentionné dans l'avis à plusieurs reprises. Nous proposons de ne pas prendre en compte cette modification.

Il y a des modifications de forme auxquelles il ne faut pas faire attention et une modification assez majeure concernant le risque de mélanome. Nous avons voulu surtout souligner en mentionnant le RCP qu'il y avait un examen régulier de la peau et de l'ensemble du corps pour surveiller les lésions pigmentaires, etc. Le laboratoire veut mentionner que le risque de mélanomes est causé par l'exposition de la lumière et les UV et non par le médicament. Nous ne le savons pas. Nous n'avons un recul que de huit ans, ce qui est court pour juger de la survenue potentielle d'un mélanome. Nous proposons de ne pas prendre en compte cette modification.

M. le P^r GUILLOT.- C'est par sécurité. Nous stimulons l'alpha-MSH, qui est un gène impliqué dans un certain nombre de cancers sous-cutanés. Il y a un autre analogue de l'alpha-MSH, qui semble assez clairement associé l'apparition de lésions myélodysplasiques à court terme et vraisemblablement de mélanome à long terme. Ce sont des molécules très proches. Il y a quelques acides aminés qui changent. Dire que celui-là n'a aucun risque alors que nous avons constaté que l'autre en a, ce n'est pas acceptable. Je pense qu'il faut absolument mettre dans le PGR la notion de risque de mélanome à long terme et être vigilants, parce que nous ne sommes pas à l'abri.

Leur argumentaire n'est pas acceptable. Il n'y a pas que les UV qui donnent le mélanome. Ils disent que comme cela augmente la pigmentation, cela limite le risque. Ce n'est pas vrai. Il suffirait d'être bronzé pour ne jamais avoir de mélanome, mais la vie quotidienne nous contredit.

██████████, pour la HAS.- Il reste de deux petites demandes de modification. La première concerne la quantité d'effet que vous avez jugée modeste, dans l'étude clinique, de huit minutes de gain d'exposition au soleil par jour. Le laboratoire veut supprimer le qualificatif de « très modeste ». Après discussion, nous proposons de ne pas prendre en compte cette demande de modification. Au vu de vos discussions aujourd'hui, peut-être que vous serez finalement d'accord. La discussion est ouverte.

M. LE PRÉSIDENT.- Transformer « très modeste » en « modeste », pour garder le principe, mais c'est moins violent que « très modeste ».

██████████, pour la HAS.- Très bien.

Dans le même sens, vous avez dit que SCENESSE apportait une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié et le laboratoire veut mentionner qu'il s'agit d'une réponse importante au besoin médical non couvert identifié.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je suis désolée de vous presser, mais nous avons une audition derrière. Sauf si vous voulez rouvrir le débat et nous le ferons après.

Soit vous êtes d'accord avec les modifications que ██████████ et le bureau ont présentées et notamment ne pas accéder à la demande sur le mélanome, reformuler la quantité d'effet de « très modeste » à « modeste ».

██████████, pour la HAS.- Et modifier la prescription pour les médecins qui exercent dans les centres de référence et de compétence.

M. LE PRÉSIDENT.- Êtes-vous d'accord avec ces propositions ?

(Réponse positive)

Nous votons.

M. le P^r NIAUDET.- Sauf si quelqu'un s'oppose. Sinon nous sommes d'accord.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Quelqu'un s'oppose à ces propositions ?

(Réponse négative)

À l'unanimité, nous considérons que vous adoptez le projet d'avis, pas d'ISP, ASMR IV modulo les remarques. Le projet d'avis est adopté.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord à l'unanimité.

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