



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercrèdi 27 mai 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. SCENESSE 16 mg — Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent assister aux débats.

(L'expert, M. Gouya, entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour. Merci de nous avoir rejoints. Je suis Christian Thuillez, président de la CT. C'est une réunion un peu particulière, bien évidemment, comme beaucoup de réunions en ce moment. Je vous laisse vous présenter et je vous laisse la parole.

Nous avons un problème technique.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- M. Gouya, malheureusement, ce serait plus pratique, si vous m'entendez, de couper votre caméra qui joue sur votre bande passante.

(L'expert rencontre des problèmes de connexion.)

M. le P^r GOUYA.- Bonjour, m'entendez-vous ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui. Je suis Christian Thuillez. Vous parlez à l'ensemble de la Commission de Transparence. Merci de vous être rendu disponible. Je vous laisse la parole.

M. le P^r GOUYA.- Bonjour. Je vous remercie. Désolé de ce problème technique. Je n'ose pas remettre ma vidéo qui fige à chaque fois mon ordinateur.

Je suis le professeur Laurent Gouya, coordonnateur du Centre de Référence Maladies Rares Porphyries et ce, depuis le 2015 au départ à la retraite du professeur Deybach. Ce centre a été créé au début des années 70 par le professeur Nordmann, qui est toujours à l'hôpital Louis Mourier depuis sa création. Il a une activité mixte, biologique et clinique. Je suis chef de service du laboratoire et responsable du Centre de Référence Maladies Rares, centre coordonnateur.

Pour les conflits d'intérêts, je travaille avec plusieurs laboratoires pharmaceutiques, dont Alnylam. C'est un travail scientifique. Je n'ai jamais reçu de fonds à titre personnel ni moi ni ma famille. Mon laboratoire n'a jamais touché d'argent d'aucun laboratoire, que ce soit le laboratoire de recherche, de diagnostic ou le Centre de Référence Maladies Rares.

Dans le cadre du contrat unique, pour une étude clinique que nous avons réalisée avec Alnylam au sujet de la clinique des formes graves de porphyries hépatiques aiguës, mon laboratoire a touché de l'argent. L'AP/HP nous a acheté avec l'argent un congélateur à moins de 80.

Avez-vous des questions au sujet de mes conflits d'intérêts ?

M. LE PRÉSIDENT.- Non, les services sont vigilants. Si vous êtes invité, c'est qu'il n'y a pas de problème. Merci de nous avoir rejoints.

M. le P^r GOUYA. - Pour Scenesse, je vais vous dire quelques mots à propos de la maladie. C'est une maladie rare, mais nous avons quand même 320 malades en France, incluant les adultes et les enfants. C'est une maladie qui est une porphyrie, parce qu'il y a une surproduction d'une molécule toxique, phototoxique, qui vient de la moelle osseuse. La porphyrine se trouve dans les globules rouges et va diffuser dans les tissus. C'est l'interaction de la lumière avec cette porphyrie au niveau des zones photo-exposées qui fait apparaître les symptômes.

Ils apparaissent à quelques secondes à quelques minutes après exposition à la lumière. Quelques secondes, c'est quand les patients ont passé dans les jours qui précèdent des expositions à la lumière qui ont sensibilisé la réaction. En général, le temps standard, c'est entre cinq minutes et une demi-heure pour qu'apparaissent les premiers symptômes.

Il y a des prodromes, une sorte d'urticaire, une sensation de chaleur ou même de froid ou des piqûres. Au-delà de ces prodromes, il y a les symptômes caractérisés par une douleur très violente, d'une intensité terrible. Les patients évaluent cette douleur, en boutade, à au moins 12. Cette douleur persiste en fonction de l'intensité solaire de quelques heures à plusieurs jours à plusieurs semaines. C'est une douleur terrible comparable à une brûlure, comme si on plongeait les mains dans de l'huile bouillante ou de la lave, ou comme si l'on écrasait des cigarettes brûlantes sur le dos des mains ou le visage.

Ce symptôme est souvent seul. Il est fonctionnel, isolé. Les patients persistent à rester à la lumière, mais ils se protègent rapidement. Les signes objectifs, c'est de l'œdème et de l'érythème ou brûlure du second degré. Ce sont des enfants qui se font piéger quand les patients n'ont pas encore de culture affirmée de l'évitement solaire.

Il n'y a pas de traitement curatif en dehors de la greffe de moelle, réservée aux formes très sévères, dont nous parlerons un peu après.

Puis, vous avez un ensemble, une panoplie de méthodes d'évitement solaire et de photoprotection permettant aux patients d'avoir une vie, non pas normale, mais possible, dans des conditions acceptables. L'impact sur la qualité de vie est vraiment très important. Imaginez un adolescent qui ne peut pas aller dehors l'été de 10 heures du matin à 17 ou 18 heures, cela a un impact considérable pour sa vie sociale. Au niveau professionnel, cela a un impact en termes de champ des possibles qui est très important.

Pour vous donner un exemple concret, nous pouvons imaginer que les patients dans un bureau sont très affectés. J'ai un patient consultant informatique qui travaille beaucoup à La Défense et avec les tours et baies vitrées, c'est difficile. Il demande à intervenir au centre de la tour et non pas sur les bords là où il y a les fenêtres. Des adolescents ont des difficultés à l'école. Ils ne peuvent pas être contre les baies vitrées. Cela a un impact sur les activités sportives. Il est difficile de faire comprendre aux enseignants qu'ils ne peuvent pas aller dehors. Les patients doivent pouvoir définir ce qui est possible et ne l'est pas. C'est difficile à faire accepter.

L'impact sur la qualité de vie est important, il y a un impact professionnel, au niveau des relations familiales. Je pourrais citer beaucoup de divorces, parce qu'il y a des distensions dans les couples

entre un mari ou une épouse qui ne peut pas faire beaucoup d'activités. Cela limite la qualité de vie globale de la famille.

Les traitements topiques autobronzants ne marchent pas, ou peu. La greffe de moelle est réservée aux formes très sévères, les complications hépatiques de la maladie. La porphyrine qui s'accumule est strictement lipophile, éliminée par le foie et dans 2 à 5 % des cas, vous allez avoir des décompensations hépatiques extrêmement sévères, qui aboutissent le plus souvent à des transplantations hépatiques de sauvetage sans guérir la maladie, puisque c'est érythropoïétique.

Nous avons fait une transplantation hépatique et nous savons que le risque de récidive est de 60 à 70 % à 10 ans sur le greffon. Maintenant, nous préférons une greffe de moelle qui protège le greffon et guérir définitivement le patient.

En France, une dizaine de patients ont bénéficié d'une transplantation hépatique. Tous sont décédés sauf un, celui qui a eu le greffe de moelle, le dernier patient pris en charge de cette façon.

Comment voulez-vous procéder ? J'ai présenté globalement la maladie. Voulez-vous poser des questions à ce stade ou voulez-vous que l'on aborde Scenesse ?

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cette présentation générale. Nous allons céder la parole au chef de projet, [REDACTED], qui va décrire les essais et quantifier les effets bénéfiques et nous vous céderons la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est la demande d'inscription aux seules collectivités de Scenesse, du laboratoire Clinuvel. L'AMM a été obtenue en décembre 2014 dans la prévention de la photo-toxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique.

Scenesse, c'est un implant sous-cutané biodégradable avec une molécule, l'afamélanotide, qui est un analogue de la mélanocortine, qui stimule les mélanocytes de type alpha et qui va induire une pigmentation cutanée.

Avant de présenter les résultats, l'étude principale, un mot sur le développement de Scenesse, qui a été assez compliqué. D'une part, il semble que le laboratoire ait rencontré des difficultés pour mettre en place des études dans cette pathologie rare, car il y a des variations saisonnières et géographiques et des manœuvres d'évitement de la lumière mises en place par les patients, comme l'a dit M. Gouya, et qui rendent difficile l'évaluation de l'efficacité du traitement, notamment en termes de réaction phototoxique.

D'autre part, il y a eu plusieurs déviations au protocole majeures, des manquements aux bonnes pratiques cliniques concernant deux études pivotales, CUV017 et CUV029, soumises pour l'AMM. Nous notons des changements dans les plans d'analyses statistiques dont certaines post hoc. Cela a été relevé par l'EMA. Les études n'ont pas été prises en compte pour l'AMM.

Considérant les difficultés et les incertitudes liées, l'EMA a octroyé fin 2014 une AMM sous circonstances exceptionnelles, avec plusieurs mesures : une restriction d'utilisation aux médecins

spécialistes exerçant dans les centres de porphyrie, des mesures additionnelles de minimisation des risques, notamment des programmes de formation et d'information des médecins, et une demande d'étude rétrospective post-autorisation associée à la mise en place d'un registre pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'utilisation à long terme de Scenesse.

La demande d'inscription repose principalement sur les résultats de l'étude pivotale CUV039, étude clinique de phase III, de supériorité, randomisée, contrôlée, versus placebo. L'objectif principal était d'évaluer la capacité de l'afamélanotide pour permettre aux patients de s'exposer à la lumière du soleil sans douleur ni réaction phototoxique. 93 patients ont été randomisés avec une dose de traitement dans l'étude. Je passe les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, comparables entre les groupes, comme il s'agissait essentiellement de patients caucasiens, âgés de 40 ans en moyenne.

L'afamélanotide était dosée à 16 mg par implant, et était administrée par voie sous-cutanée à l'inclusion, puis tous les deux mois, conformément à la posologie validée par l'AMM. Le critère de jugement principal d'efficacité était sur la durée totale sur la période de traitement de six mois d'exposition au soleil entre 10 heures et 18 heures sans douleur. Cette durée médiane a été de 69,4 heures dans le groupe afamélanotide et 40,8 heures dans le groupe placebo, donc une différence de durée d'exposition de 24 heures en faveur du groupe afamélanotide, qui était statistiquement significative.

Les critères de jugement d'efficacité regroupaient d'autres durées d'exposition au soleil, le nombre et la sévérité de crises phototoxiques, et la qualité de vie, notamment évaluée à l'aide d'un questionnaire spécifique, le questionnaire EPP-QOL, qui a été développé par le laboratoire pour cette pathologie. Ces critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires, aucune conclusion ne peut être retenue, puisqu'il n'y avait pas de hiérarchisation ou de méthode pour contrôler l'inflation du risque alpha.

Néanmoins, tous les résultats sont détaillés dans le document préparatoire transmis. Pour la qualité de vie, les résultats suggèrent la supériorité du groupe afamélanotide, objectivés sur le questionnaire spécifique qui n'est pas validé à ce jour.

Pour les résultats de tolérance, nous notons des céphalées, des nausées et des modifications de la pigmentation cutanée, hyperpigmentation, décoloration au site d'administration. Ces événements étaient généralement peu sévères et non graves. Nous notons quelques nævus dysplasiques qui ont été rapportés. Aucun mélanome n'a été retrouvé dans les études, bien que nous manquions de données de suivi à long terme.

Nous avons des données d'utilisation en vie réelle déposées par le laboratoire. Il y a les résultats de l'étude post-autorisation demandés par l'EMA, les résultats de l'étude observationnelle menée en Suisse et en Italie, lors de l'usage dérogatoire du produit avant son AMM. Il y a eu des résultats d'une étude observationnelle menée aux Pays-Bas, non décrite dans le document, car publiée en mars. Elle n'a pas été déposée par le laboratoire.

Je laisserai le professeur Gouya commenter ces études observationnelles qui suggèrent l'efficacité de l'afamélanotide, notamment sur la qualité de vie et encore une fois sur le questionnaire non validé, et sur l'adhérence au traitement avec des durées d'exposition pouvant aller jusqu'à huit ans, notamment dans les études suisse et italienne.

Il y a une contribution d'association de patients et nous avons trois rapports d'experts des professeurs Laurent Gouya, Bernard Guillot et Jean-Christophe Mercier.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède à nouveau la parole à Laurent Gouya pour commenter ces résultats, puis aux associations de patients et nos experts internes.

M. le Pr GOUYA.- Merci, Monsieur le Président. [REDACTED] a remarquablement résumé les travaux présentés par Clinuvel. Les études cliniques réalisées, de phase III, sont extrêmement fragiles, comme [REDACTED] l'a suggéré, pour une raison principale, c'est que le critère principal d'évaluation est probablement très mauvais. Quand nous demandons à un patient porphyrique si s'exposer entre 10 heures du matin et 18 heures est le meilleur critère pour évaluer l'évolution de la photosensibilité, la réponse est la même : « S'il y a un miracle, oui, mais en temps normal, c'est illusoire. » La violence des réactions est telle qu'il faudrait imaginer un effet considérable du médicament.

Le médicament a un effet purement symptomatique. Il ne diminue pas de façon substantielle le taux de protoporphyrine-IX. C'est une erreur de faire le choix d'un critère aussi ambitieux. Dans un traitement symptomatique, il faut être plus modeste et raisonnable et utiliser le critère qu'a utilisé Janneke G. Langendonk, qui a signé le papier dont vient de vous parler [REDACTED] à propos de l'étude réalisée en ouvert chez les patients hollandais, qui constituent à ce jour la plus grosse cohorte de patients avec suivi le plus long, deux ans pour la plupart des patients sous Scenesse. C'est une étude en vie réelle, qui n'est pas mal faite, en ce sens que nous avons les données des patients avant le traitement par Scenesse et les données après Scenesse.

Entre les deux, nous avons une augmentation de la capacité de s'exposer à la lumière pendant la journée, sans distinction de moment précis de la journée, attendu que ce soit entre le lever et le coucher du soleil. Nous avons une augmentation assez significative de 52 minutes par jour chez les patients traités par Scenesse.

Pour en avoir discuté avec Janneke G. Langendonk, puisque je voulais voir quelques points dans cette publication sortie dans le JAMA Dermatology, un journal de bonne facture, Janneke G. Langendonk explique que les patients sous Scenesse ressentent une amélioration en termes de la qualité de vie qui est importante. Elle expliquait que deux patients pendant le confinement ont exigé de pouvoir venir à l'hôpital pour recevoir le Scenesse, alors que c'était interdit.

Les études cliniques de Clinuvel sont menées de façon inappropriée pour un choix de critère principal trop restrictif et ambitieux. Je ne leur en veux qu'à moitié. Ils voulaient le démontrer. C'eût été excellent de pouvoir le faire, mais trop ambitieux par rapport à un médicament qui ne fait pas autre chose que de diminuer la photosensibilité par deux moyens : en diminuant

l'exposition du derme profond à la lumière en faisant bronzer la peau du patient et en ayant une action anti-inflammatoire sur la peau du patient.

Le problème avec Scenesse vient du fait que le rythme d'administration du médicament, actuellement tous les deux mois, est probablement un peu trop espacé. L'étude menée par Janneke G. Langendonk montre une variation de la photo-tolérance pendant les deux mois avec une amélioration au fur et à mesure du temps entre la première et la cinquième semaine après l'injection sous-cutanée de l'implant. Il y a peut-être aussi un petit problème de pharmacodynamique par rapport à la façon dont est injecté le médicament qui devrait l'être de façon plus fréquente pour obtenir un meilleur résultat.

L'autre point intéressant, mentionné par [REDACTED], c'est le côté persistance de l'utilisation du médicament dans des cohortes de patients qui l'utilisent depuis longtemps en vie réelle.

Les exemples suisse et italien sont intéressants. 74 %, c'est le même chiffre dans les deux cohortes, qui ont bénéficié de Scenesse depuis huit ans pour les Suisses et six ans pour les Italiens, sont toujours observant du traitement et bénéficiant de ces injections régulières, d'environ quatre injections par an pendant la période printanière et estivale de Scenesse. Personnellement, moi qui ai utilisé le bêta-carotène chez les patients atopiques, je n'ai jamais vu un patient qui maintenait son utilisation de bêta-carotène sur des périodes aussi longues. Cela marche une saison et les patients arrêtent, car c'était tellement peu efficace qu'ils ne voient pas de bénéfice.

Nous n'avons pas de démonstration scientifique. Elle est modeste dans les études cliniques de phase III, puisque le gain quotidien est de dix minutes quand nous rapportons 24 heures à la durée de suivi des patients. C'est modeste. En vie réelle, nous avons l'impression avec un critère plus large d'exposition à la lumière dans la journée qu'il y a un effet significatif. 52 minutes de plus, je ne passe pas autant de temps dehors, peut-être plus le week-end, mais c'est ce qu'il faut pour vivre au quotidien, faire ses courses, se déplacer sur le lieu de travail et avoir une amélioration non négligeable.

Pour moi, la tenue dans le temps de l'utilisation du médicament sur des périodes très longues, deux ans chez les Hollandais, huit ans chez les Suisses, huit ans chez les Italiens, est un marqueur significatif du bénéfice que tirent les patients de Scenesse. Maintenant, il n'y a pas de démonstration scientifique au sens où vous l'entendez, avec la rigueur scientifique de votre commission.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour cet exposé précis. Je cède la parole à Bernard Guillot et à Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr GOUYA.- Puis-je rester ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, les deux experts vont parler, puis les questions seront adressées aux trois experts, dont vous.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Puis, nous vous ferons sortir pour le débat et les votes et revenir pour le médicament d'après.

M. le P^r GOUYA.- Je ne bouge pas. Je suis derrière mon ordinateur.

M. le P^r GUILLOT.- Merci. Je pense qu'entre ce qu'ont dit M. Gouya et [REDACTED], vous avez beaucoup d'informations. J'ai des questions pour Laurent Gouya. Je suis dermatologue, j'ai vu quelques rares cas de PPE. Merci d'avoir décrit aussi bien la difficulté que représente cette maladie dont le diagnostic n'est pas facile. Ce phénomène douloureux est particulier. Quand nous en avons vu, nous pensons à un diagnostic. Les médecins qui n'en ont pas jamais eu ne risquent pas de l'évoquer.

Sur le fardeau de la maladie, la difficulté à la vivre, c'est bien décrit. C'est capital.

J'ai deux questions. Je suis d'accord avec l'ambition du critère de jugement principal, mais j'ai réfléchi à des critères alternatifs et je n'en ai pas trouvé. Finalement, celui qu'ils avaient choisi était peut-être par défaut, mais je ne vois pas quelle était l'autre possibilité.

Par ailleurs, sur le mode d'action et les risques à long terme, vous savez que Scenesse est le melanotan-1, il y a un autre analogue, le melanotan-2, une molécule plus modifiée que l'HAMSH, alors que le Scenesse est très proche, je crois qu'il n'y a que deux acides aminés qui varient. Avec melanotan-2, il y a eu des signaux assez inquiétants, sur les risques de l'apparition de nævus dysplasie, dont on sait qu'il fournit le mélanome et l'authentique mélanome sous l'utilisation de ce traitement.

Quelle est votre opinion sur le critère principal et le risque à long terme de mélanome avec ce type de produit, récepteur de MC1R ? On sait que c'est un gène qui a un polymorphisme important, qui est souvent impliqué dans l'apparition de cancer cutané. Quelle est votre réflexion sur ce sujet de tolérance à long terme ?

M. le P^r GOUYA.- Les deux questions sont extrêmement importantes, prégnantes et ont été beaucoup réfléchies.

Pour ce qui est du problème du critère principal, pour être honnête avec vous, j'ai été sollicité il y a peu de temps par un laboratoire américain qui travaille sur une approche thérapeutique plus puissante. [REDACTED]

[REDACTED] J'ai répondu ce que j'ai déjà dit, le critère initial, l'exposition à la lumière pour un traitement symptomatique entre 10 heures et 18 heures, est d'une ambition extrême. Je ne vois pas comment montrer quelque chose d'important. Ce sera toujours très difficile de montrer une amélioration de la réaction du patient à la lumière, sachant que l'intensité de la brûlure est vraiment majeure. C'est vraiment un tsunami inflammatoire au niveau cutané et imaginer à complètement l'endiguer est utopique.

Le critère principal reste l'exposition à la lumière pendant l'ensemble de la journée. Une amélioration en début et fin de journée sera toujours bonne à prendre. Si, au lieu de rester cloîtré chez lui de 10 heures à 17 ou 18 heures, le patient peut ressortir trois quarts d'heure avant et ressortir le soir trois quarts d'heure plus tard, c'est une marge de manœuvre intéressante.

Un élément que vous avez évoqué dans votre introduction, les difficultés du diagnostic, je l'avais précisé. Les retards de diagnostic sont parfois considérables. Nous avons des diagnostics posés à l'âge adulte chez les patients qui ont des vies de pauvrette. Ils sont cloîtrés chez eux, le plus souvent, sont veilleurs de nuit, plongeurs dans les restaurants. Ils ont des difficultés d'insertion professionnelle importantes. Ils ont une parade non satisfaisante.

Le diagnostic chez les enfants est difficile. Pour donner un exemple concret, je n'ai rien contre les scouts, je l'ai été, mais j'ai le souvenir d'un jeune adulte. Il me racontait qu'enfant, il avait été accroché à un poteau en plein soleil, puisque ses parents avaient expliqué au chef scout qu'il allait leur dire qu'il n'aimait pas le soleil et qu'il ne fallait pas l'écouter. Cela s'était terminé en réanimation. Le diagnostic est difficile pour les enfants qui ont du mal à verbaliser une douleur toujours présente et qu'il est difficile de comparer. Il y a des retards de diagnostic et des circonstances de diagnostic dramatiques.

Je me souviens d'un jeune patient marocain qui avait un usage avec une peau cicatricielle, liée à des expositions solaires au Maroc à l'âge de trois ans aboutissant à des brûlures au troisième degré.

Il y a possibilité de faire des photo-mesures cutanées normalisées et de mesurer le temps qui sépare le début d'exposition à la lumière des prodromes. J'ai eu des discussions avec Clinuvel à cet égard et dans la dernière étude de phase III mentionnée par [REDACTED], ils ont essayé d'utiliser l'approche dans un sous-groupe. C'est difficile de le mettre en place de façon standardisée dans de nombreux centres simultanément. Cela pourrait être intéressant. Les mesures réalisées dans l'étude de phase III étaient significatives, mais techniquement, ce n'était pas facile à mettre en œuvre. Il faut vraiment avoir des machines réglées.

L'alternative est un élément. Il n'y a pas de mesure vraiment factuelle pour objectiver de façon homogène, quels que soient les centres où c'est réalisé, un bénéfice chez le patient. L'amélioration de la qualité de vie globale avec un test dimensionné par [REDACTED], qui n'est pas validé, effectivement, il y a eu la validation psychologique, mais pas purement statistique. Ce test est globalement assez utilisé par tous les porphyrinologues, et peut donner des résultats intéressants. Cela montre une efficacité en termes de qualité de vie, dans toutes les études qui ont été réalisées, y compris en vie réelle, sur de longues périodes de temps.

Pour la sécurité et le risque de mélanome, cela a été adressé dans un premier temps par différentes approches. Il y a l'approche scientifique. Un chercheur anglais a pu montrer, je n'ai pas le papier en tête, mais même pour lui, qu'il y avait une diminution du risque de cancer cutané en rapport avec l'induction des voies par l'intermédiaire de MC1-R et de ce récepteur spécifique. Il faudrait reprendre le travail scientifique de ce Monsieur, présenté dans un congrès de porphyrie il y a quelques années. C'était l'inverse, c'était même protecteur.

Le seul élément qui va peut-être de façon plus précise dans ce sens, c'est que chez les patients traités par Scenesse, pendant les périodes de temps les plus longues, en Hollande, en Italie ou en Suisse, il n'y a jamais eu un cas de mélanome. Évidemment, les cohortes sont relativement petites, entre 50 et 100 patients. À ce jour, il n'y a pas eu d'évolution défavorable au niveau cutané en termes de mélanome chez ces patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci pour ces précisions. Il faut avoir des questions précises à ce stade. Nous avons déjà beaucoup parlé du produit. Il faut des réponses courtes, je suis désolé, compte tenu du planning. Je ne veux pas te couper la parole, Bernard, si tu avais encore une question.

M. le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas de question. Les réponses sont claires. Il y aura des éléments de discussion sur le dossier. Je ne veux pas alourdir la discussion.

M. le P^r GOUYA.- Je vais essayer de retrouver les résultats scientifiques de ce chercheur anglais. Je vais essayer de vous l'envoyer.

M. Le P^r MERCIER.- Je salue Laurent et je suis tellement heureux de le retrouver, puisque nous nous sommes côtoyés trois ans à Louis Mourier.

J'ai des questions à te poser, qui sont sur la dernière page de mon rapport. Comment évaluer le SMR ? Tu as dit dans ton rapport, magnifiquement écrit, qu'il y avait un effet modeste. Cela rime avec SMR modéré ou faible. Nous avons besoin de tes compétences. Ce médicament a-t-il un effet cosmétique ou au contraire remarquable sur la qualité de la vie ? Cela va nous aider à grader le SMR.

Si je comprends bien, ce n'est pas l'étude publiée dans le New England qui apporte grand-chose, mais celle signalée dans JAMA Dermatology sur la qualité de vie. Pourrais-tu répondre sur ce point ?

M. le P^r GOUYA.- Avec grand plaisir, Jean-Christophe.

Ce que j'ai écrit dans mon rapport s'appuie sur les données du laboratoire et l'étude de phase III. Quand nous lisons cette publication, nous ne pouvons pas aller plus loin qu'avec le commentaire indiqué, à savoir que l'effet est modeste. C'est indéniable. Il y a un effet statistiquement significatif, mais huit ou dix minutes de plus par jour pour aller au soleil, c'est modeste. Pour moi, à l'époque, je n'avais pas vraiment considéré ce traitement comme l'avenir à moyen terme du traitement des patients protoporphyriques.

Nous sommes en 2014. Personnellement, je n'étais pas responsable du service à l'époque et j'étais encore à l'hôpital Ambroise-Paré, j'ai quitté le monde des porphyries pour aller à Ambroise-Paré, où je faisais essentiellement de la cardiologie. Je n'ai pas suivi de près l'enquête clinique. Nous avons eu une vingtaine de patients en France, inclus dans l'étude. Je n'ai pas eu de contact direct avec les patients. Je n'ai pas pu me faire d'opinion personnelle de l'efficacité en côtoyant des patients. Je lisais les conclusions du NEJM, qui sont fragiles.

90 patients ont été suivis en vie réelle par Janneke G. Langendonk, avec quelque chose qui s'apparente à une étude prospective, puisque les patients étaient suivis avant introduction du médicament, ont introduit le médicament à un temps 0 donné et ont suivi l'évolution des patients en prospective. Janneke G. Langendonk est hollandaise, d'une rigueur manométrique, et elle m'a convaincu de l'efficacité du médicament. Quand elle nous montre que l'on a 52 minutes d'exposition de plus au soleil et que des patients veulent braver le Covid pour bénéficier du médicament, avoir un trou dans la peau du ventre et améliorer la qualité de vie, j'ai peine à croire qu'il n'y ait pas d'effet très significatif.

Ce que je dis là n'est pas scientifique, ou modestement, j'ai peine à croire de convaincre votre assemblée qui s'appuie sur des résultats tangibles de phase III. Néanmoins, je suggère une forme d'indulgence face à ce médicament, qui a probablement été mené par un industriel qui n'a pas été à la hauteur des enjeux d'une maladie pour laquelle il n'y a aucun traitement, aucune possibilité d'améliorer la vie des patients qui est très dégradée pour un nombre important d'entre eux.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes capables de comprendre. Vos arguments sont retenus.

M. le P^r GOUYA.- Ce n'est pas très scientifique. Je suis désolé de cette situation.

M. LE PRÉSIDENT.- Peu importe. À nous de juger.

M. Le P^r MERCIER.- Ma deuxième question, je la pose avec ma casquette de pédiatre. La maladie est constitutionnelle depuis la naissance, mais le traitement n'est possible que dès l'âge adulte. C'est le champ revendiqué avec des implants, trois ou quatre, puisque ce sont majoritairement des femmes, dans le gras au-dessus de l'épaule. Cela limite ce genre d'approche.

Que peux-tu faire comme commentaire sur le gap terrible des 18 premières années de la vie qui ne sont pas accessibles à ce médicament ?

M. le P^r GOUYA.- C'est terrible. L'EMA a exigé du laboratoire le développement d'une forme pédiatrique. [REDACTED] Je ne sais pas pourquoi. J'ai interrogé Clinuvel. [REDACTED]

[REDACTED] Le jour où je verrai un enfant de cinq ans sous Scenesse jouer au foot avec ses camarades, j'aurai la preuve définitive de l'efficacité du médicament.

Comme l'a mentionné [REDACTED] dans son exposé initial, le souci est que nombre de patients ont adopté une attitude d'évitement solaire prononcée. Il est difficile de les faire changer de façon de vivre, sur des temps courts, devant la violence des réactions et le mode de vie précautionneux.

C'est intéressant dans les études de vie sur de longues périodes de temps. On voyait, au fur et à mesure du temps, s'améliorer la situation, avec un patient qui osait plus, et même, à certains moments, qui osait trop avec une augmentation de la fréquence des crises, avec après une stabilisation à un niveau intermédiaire quand le patient avait réussi à retrouver les marques en fonction de son nouveau champ des possibles. [REDACTED]

M. LE PRÉSIDENT.- Une dernière question ?

M. Le P^r MERCIER.- C'est un traitement du symptôme et non pas de la maladie, hélas. Par conséquent, cela relativise un peu la hauteur d'un SMR ou d'une ASMR éventuellement octroyée, mais nous allons en discuter. C'est un vrai sujet. Nous sommes dans le traitement de la conséquence ou sur des symptômes. C'est un traitement symptomatique. Ce n'est pas un traitement de la maladie elle-même.

M. le P^r GOUYA.- C'est une remarque justifiée, mais au quotidien, le patient souffre de cela. Cela diminue la souffrance. Nous nous sommes tous brûlés en faisant de la cuisine et en tricotant. Imaginez la même chose sur les zones photo-découvertes, les mains ou le visage. Il y a des vidéos sur Internet, des patients qui se tordent de douleur sur le carrelage. Quand il y a une grosse crise, les patients se mettent sur le carrelage avec un ventilateur, avec des gants ou des draps mouillés. Si nous pouvons amender les symptômes, c'est redonner de la liberté, de l'autonomie au patient. C'est une amélioration de la vie au quotidien ayant un impact significatif actuellement. Quand nous interrogeons les patients qui ont bénéficié de Scenesse, dans la quasi-totalité, il y a un impact qu'ils jugent, par rapport à la contrainte que représente Scenesse d'administration, très positif. Cela ressort de l'étude en vie réelle de Mme Janneke G. Langendonk.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a 320 patients et combien d'enfants ?

M. le P^r GOUYA.- En dessous de 18 ans, j'avais demandé les chiffres à ma collègue, je crois que nous étions à 80 ou 85, quelque chose comme ça.

M. Le P^r MERCIER.- Sont-ils tous suivis à Louis Mourier ou y a-t-il d'autres centres ?

M. le P^r GOUYA.- C'est un autre problème. Il y a peu de centres ayant l'habitude des patients porphyriques. Les patients PPF sont mal suivis, car il n'y avait pas de traitement. C'est un problème important, puisqu'il y a des complications hépatiques qui tombent sur la tête de 2 à 5 % des patients et qui nécessitent des interventions musclées parfois. Nous avons une dame qui a fait une défaillance hépatique au début de juillet 2019. Elle a été hospitalisée quatre mois. Nous l'avons récupérée par un greffon. Elle ne va pas trop mal, mais au prix de prises en charge thérapeutiques très lourdes, avec un traitement chimiothérapique. C'était une bataille considérable. Maintenant, il faut faire accepter à la patiente l'idée de la greffe de moelle, sinon, elle va récidiver.

Ce sont des patients très difficiles à diagnostiquer, avec beaucoup de retard, consultant très peu avec très peu de centres qui ont une compétence. Nous sommes en train d'essayer de tisser des liens avec quelques collègues, au cas où vous proposeriez le remboursement, nous avons des contacts avec un collègue dermatologue à Nantes et Bordeaux. Nous avons un collègue du côté de Marseille, en PACA pour arriver à avoir un maillage qui permettrait d'avoir une distribution, une offre de soins qui serait plus accessible pour les patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole aux associations de patients.

M. Le P^r THIERRY.- C'est une contribution de l'Association Française des Malades Atteints de Porphyrries, l'AFMAP, créée en 2008 qui collabore aussi bien avec le Centre de Référence et l'EMA. C'est 500 membres et 250 adhérents. Ils ont eu des témoignages de patients français, 11 personnes ayant participé au premier essai clinique de Scenesse.

Ils se reposent sur le recul des associations suisses et néerlandaises où le médicament est remboursé depuis plusieurs années. M. Gouya a décrit l'impact de la maladie. C'est une partie riche de la contribution. On comprend que l'aspect qualité de vie est primordial. Sont décrits les symptômes et l'impact médical, social, psychologique, très lourd, notamment dès qu'ils sont brûlés. Cela arrive. C'est une maladie que nous ne voyons pas. Psychologiquement, c'est difficile à supporter. Il y a ces techniques d'évitement qui sont prises en défaut.

L'expérience avec le médicament, c'est un plaidoyer pour disposer du médicament en France. Ils se rapportent à l'expérience suisse dans leur contribution, en disant que sans contrainte d'être à l'hôpital tous les deux mois pour l'administration en sous-cutanée, il y a une période d'observation de 30 minutes, mais peu de réactions allergiques ou d'hypersensibilité. C'est un médicament qui permettrait aux malades français de mener une vie normale et d'améliorer de façon drastique leur qualité de vie. Quelques témoignages concluent la contribution.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci pour ce rapport conçu par Jean-Pierre.

Étienne a demandé la parole. Nous passons aux questions de la Commission à nos experts.

M. le D^r LENGLINÉ.- J'avais trois questions très courtes. J'ai entendu une réponse à moitié sur les indications de greffe de moelle. J'ai compris que cela pouvait être un traitement proposé, mais j'ai l'impression que c'est dans des situations de maladie avec conséquences hépatiques. Cela a-t-il pu être proposé à des patients avec des maladies moins graves somatiquement, mais très symptomatiques ?

Deuxièmement sur l'étude, puisque nous avons discuté du critère principal, n'est-ce pas typiquement la maladie où le critère de jugement principal pourrait être un score de qualité de vie ? C'est essentiellement la qualité de vie, la problématique chez ces patients.

Troisièmement, sur le développement de thérapie génique, il y a des maladies où nous avons de l'ingénierie génétique et des soucis de thérapies géniques. Nous pourrions corriger les cellules souches hématopoïétiques. Y a-t-il un développement dans ce sens ?

M. le D^r GOUYA.- Est-ce à moi de répondre ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, répondez.

M. le P^r GOUYA.- Pour la greffe de moelle, cela marche bien. Le patient qui a le premier bénéficié d'un tel traitement, ce n'était pas pour traiter la protoporphyririe, c'était parce qu'il avait la leucémie. C'était un patient EPP israélien. Cela a traité la leucémie et la protoporphyririe. Maintenant, c'est une maladie, le plus souvent, dont on ne meurt pas. La morbi-mortalité de la

greffe de moelle est quand même relativement élevée. Nous avons la maladie de Günther pour laquelle nous faisons des greffes de moelle le plus souvent en pédiatrie, chez des enfants qui ont entre un et deux ans. Sur les six patients Français CEP qui ont été greffés à Necker, il y a eu deux décès.

L'utilisation de la greffe de moelle n'est réservée pour l'instant qu'aux cas les plus sévères, les décompensations hépatiques ou les patients pour lesquels nous récupérons les décompensations hépatiques de façon presque inespérée, et pour lesquels on sait qu'il y a un risque de récidive important et qui doivent donc bénéficier de la greffe de moelle. À mon avis, ils doivent bénéficier de la greffe de moelle.

En France, nous avons deux patients qui ont bénéficié de la greffe de moelle, dans les deux cas, après une transplantation hépatique. Il y a un patient chez qui la greffe de moelle n'a pas pris et le patient est décédé quelques années après, il n'y a pas eu de deuxième tentative et le deuxième patient pour lequel la greffe de moelle a pris et qui est guéri vient d'être papa. Il avait eu une première transplantation à 19 ans, une deuxième à 21 ans et la greffe de moelle à 22 ans.

Pour aller sur la thérapie génique qui est intéressante, vous avez l'équipe d'Hubert de Verneuil et d'Emmanuel Richard, à Bordeaux. Ils ont montré que ça marchait. On pouvait avoir un traitement efficace de la PPE. Contrairement à la CEP, la maladie de Günther, il n'y a pas d'avantage sélectif des cellules transduites par rapport aux cellules non transduites. Le souci dans le modèle numéro 1, c'est qu'il y avait une atténuation du transgène au fur et à mesure du temps. Nous mettons des vecteurs avec un gène de sélection, un antibiotique, mais il y avait des problèmes de toxicité. La thérapie génique est techniquement faisable, mais pas mise en avant, parce que nous avons un problème de stabilité dans le modèle, qui laisse penser qu'il n'y a pas d'avantage sélectif pour le clone transduit.

Pour le score de qualité de vie, je ne peux qu'abonder dans votre sens. C'est effectivement le moyen le plus pertinent d'évaluer la maladie. Pour en montrer un bénéfice réel, il faudra être un peu patient. Quand vous avez été échaudé des dizaines de fois avec des réactions aussi violentes, vous n'irez pas dehors instantanément en disant que vous pouvez y aller. C'est un traitement symptomatique qui ne permet pas de résoudre complètement le problème.

C'est un équilibre à trouver pour le patient. Il faut trouver son point d'habitude, savoir jusqu'où va sa photo-tolérance. Je l'explique aux enseignantes qui demandent comment gérer un jeune enfant photoporphyrrique à l'école. Je leur demande de l'écouter. Il va savoir à quel niveau d'intensité il doit rentrer. Il ne faut pas obliger l'enfant à être toujours sous le préau, à ne pas aller aux sorties scolaires. Il faut l'écouter. Cette éducation est longue et difficile. Le niveau d'équilibre est difficile à remettre en cause. Cela prend du temps. L'élément le plus pertinent est l'observance.

Le patient qui se fait trouer la peau du ventre tous les deux mois pendant sept ou huit ans ne le fait pas par plaisir. C'est démonstratif.

M. LE PRÉSIDENT.- Y a-t-il encore une dernière question à poser à Laurent Gouya, avant d'en discuter entre nous ?

(Réponse négative)

Merci. Vous allez nous quitter momentanément. Nous allons vous revoir pour le produit suivant. Merci pour vos précisions.

M. le P^r GOUYA.- Je vous en prie. Bonne discussion.

(L'expert quitte la visioconférence.)

M. LE PRÉSIDENT.- Quelqu'un veut-il reprendre la parole ? Nous avons eu un exposé complet de quelqu'un de passionné. Des questions de Bernard, de Jean-Christophe et d'une association de patients qui prend encore plus de poids dans cette maladie. S'il y a des questions à poser, je me permets de vous demander qu'elles soient courtes, car nous sommes très en retard.

M. Le P^r MERCIER.- Sur l'évaluation du SMR, dans mon rapport, je disais modéré ou faible, parce que nous partions d'un gain modeste. L'ASMR, comme il n'y a rien d'autre, cela peut être IV et non pas V. Nous sommes en difficulté d'évaluer ce médicament. Je serais heureux d'avoir vos réactions.

M. le P^r GUILLOT.- Je peux répondre.

J'ai bien lu le rapport de Jean-Christophe. Merci. Je pense que cela a été bien expliqué par Laurent Gouya. La maladie est impactante. Je rappelle que le visible est en cause et est déclencheur des lésions. C'est autour de 405 nanomètres. C'est une vie gâchée pour ces gens. Nous avons là de manière purement symptomatique, mais ce n'est pas mal, des gens capables de pouvoir sortir. C'est important. Ou de travailler sous des lampes avec de la lumière visible dans un bureau ou sous un scialytique s'ils sont soignants ou opérés. C'est remarquable.

J'insiste, c'est une maladie très rare, sur laquelle ils ont été capables de faire des études randomisées avec un placebo implant. Beaucoup auraient pu dire que comme c'est un implant, il ne faut pas mettre un pseudo-implant à des gens. Ils ont fait l'effort de faire cette étude.

Le critère de jugement principal est la qualité de vie. Il faut communiquer sur le fait que, dans les études sur des traitements symptomatiques, la qualité de vie peut être un critère de jugement principal. C'est un message à faire passer fort. Laurent Gouya parlait de photo-test. Si cela avait été des photo-tests qui avaient été présentés, nous n'aurions pas retenu ce critère intermédiaire. Nous avons un simulateur solaire qui nous permet de tester des maladies liées au soleil, dont les photoporphyrines. C'est indirect. C'est intéressant pour évaluer l'efficacité d'un protecteur, etc. Mais on n'aurait pas pris cet argument comme recevable pour démontrer l'efficacité du traitement.

Le résultat est important. Il n'est pas modéré. Il est important. Ces gens qui ont une vie tout à fait anormale peuvent avoir une vie presque normale.

Néanmoins, il y a une vigilance à avoir. Sur le mélanome, Marc dit que rien ne sort. La molécule est proche de l'alpha MSA, qui a une affinité au récepteur très forte. Il faut être vigilants.

Le deuxième point de vigilance est le mésusage. Il n'aura pas lieu, puisque les seuls centres qui pourront le prescrire sont les collectivités habituées à gérer ces patients, mais c'est un produit bronzant, l'afamélanotide. Vous connaissez l'engouement du bronzage. Il faut confirmer la nécessité de l'encadrement extrêmement strict.

Pour ce qui est de l'ASMR, je suis d'accord avec Jean-Christophe. Le niveau de démonstration, etc., cela ne peut pas être un III, aujourd'hui, c'est un IV. Cela ne peut pas être un V. Je prêche pour de l'important IV.

M. le D^r KOUZAN.- Je souligne qu'après avoir entendu et lu les rapports, personnellement, j'ai l'impression d'une amélioration du service médical rendu importante, car ces gens passent de confinés à déconfinés. J'ai l'impression que la protection dermique met du temps à s'installer. Ce n'est pas totalement capturé par la courte durée de l'essai randomisé.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je suis d'accord avec toi.

M. le D^r BLONDON.- Il y a un point dont nous n'avons pas parlé, qui m'a gêné à la lecture du dossier. C'est la sincérité des résultats présentés. Il y a deux études pour lesquelles ont été relevés des manquements en bonnes pratiques. Vous n'en avez pas parlé. Je voudrais l'avis des experts sur ce point.

M. le P^r GUILLOT.- « Experts », c'est un bien grand mot. Merci, Hugues. Je suppose que c'est à Jean-Christophe ou moi-même que tu t'adresses.

M. le D^r BLONDON.- Absolument !

M. le P^r GUILLOT.- Sur l'étude européenne, il y avait un montage du carnet quotidien des patients, qui était incomplet. Notamment, ils avaient oublié la période de 12 heures-14 heures. Il y avait beaucoup de laxisme dans le remplissage des carnets patients, ce qui permettait pourtant d'obtenir le critère de jugement principal.

C'est pourquoi l'étude n'a pas été retenue par l'EMA. Pour l'autre étude, la 17, je ne sais plus quel était le vice de forme. [REDACTED] devrait pouvoir donner la réponse.

[REDACTED], **pour la HAS.-** Oui, des modifications ont été relevées sur le plan d'analyse statistique, notamment post hoc, et un manque de clarté sur l'effectif à inclure. C'est pourquoi les deux études n'ont pas été retenues par l'EMA, la 17 et la 29. Nous ne les avons pas décrites dans l'avis. Seule la 39 a été décrite dans l'avis et prise en compte, comme pour l'AMM.

Je rebondis sur une remarque de Bernard sur un potentiel mésusage. Le RCP dit bien que ce médicament ne doit être prescrit que par des médecins qui exercent dans un centre de porphyrie et que l'administration doit être effectuée par un médecin formé par le titulaire de l'AMM pour administrer l'implant.

M. LE PRÉSIDENT.- Ce n'est pas un critère de qualité de vie à proprement parler, mais notre expert a insisté sur l'observance six à huit ans plus tard avec une qualité de vie et de ressenti par le patient qui se manifeste par l'observance. Pour une maladie rare, grave, qui n'a aucun autre traitement, c'est un critère d'efficacité, je crois.

Nous allons passer au vote. Je me rangerai à l'avis de Bernard pour cette maladie invalidante avec un niveau de preuves sur des critères objectifs classiques modeste, mais la qualité de vie sur des critères parfois contestables qui peuvent être pris en compte, avec des échelles, puis cette observance, et une vie qu'il a pu considérer comme étant quasi normale. Ils reviennent de loin, ce n'est pas vraiment une vie normale, mais cela apporte quelque chose d'important. Je suivrai volontiers les conseils de Bernard en termes d'évaluation du SMR et de l'ASMR.

Nous passons au vote.

Ils demandent un ISP. La maladie a une prévalence faible, dans une case bien précise. Le besoin n'est pas couvert. C'est une maladie grave. Le parcours de soins, il y a une contrainte avec ce traitement. Mais on pourrait dire que la qualité de vie et le parcours de vie contrebalancent le problème de nécessité de venir se faire l'injection de temps en temps. Nous n'en avons pas parlé, mais il n'est pas aberrant de parler d'intérêt de santé publique. Quelqu'un veut-il s'exprimer ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui. Nous ne pouvons pas valoriser autant que nous l'aimerions, étant donné la qualité de la démonstration, mais l'expert l'a bien expliqué et pour en avoir vus, je sais que c'est vrai, ces patients ont une vie qui est extrêmement modifiée par ce traitement. L'ISP est le moyen de le reconnaître.

M. LE PRÉSIDENT.- Le SMR aussi.

M. le P^r GUILLOT.- Il me semble que nous sommes limités pour les critères d'ISP. Je préfère que l'on valorise le produit à cause de l'étude en vie réelle, en mettant un SMR important qu'en donnant un ISP. C'est plus logique. C'est un traitement symptomatique. Il y a la contrainte de l'implant tous les deux mois.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas vécu comme tel quand on y va pendant le confinement.

M. le P^r GUILLOT.- Nous sommes d'accord. Si la Commission prend un ISP, cela ne va pas me choquer.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est une modification du parcours de soin. Il n'y avait rien avant.

M. le P^r GUILLOT.- Cela me gêne. Je préfère que l'on garde le SMR important et pas d'ISP. Si c'est les deux, cela ne me choque pas, mais je n'étais pas favorable à l'ISP.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a une modification du parcours de soins. Il n'y avait rien avant.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons passer sur un vote groupé. Nous devons nous exprimer, si l'ordre convient à Elisabeth, sur SMR, ASMR et ISP. Nous commençons par ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour un ISP : 7 voix

Contre : 13 voix

SMR important : 18 voix

SMR modéré : 2 voix

ASMR IV : 20 voix

Absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Les votes sont clairs. Peut-on ajouter le vote de François Gueyffier quand il nous aura rejoints ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, il sera considéré comme absent du dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- François, tu peux voter ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Dans le tchat, sinon vous serez absent du dossier.

(M. Gueyffier vote.)

Le vote n'est pas modifié. Pas d'ISP, SMR important et ASMR IV.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y avait des précautions à prendre. La surveillance compte tenu du risque de mélanome, même s'il n'y a aucun cas. Je ne sais pas où il faut l'indiquer.

M. le P^r GUILLOT.- C'est dans le PCR.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons le reprendre en disant qu'il n'y a pas de données à très long terme.

Pour le libellé de l'ASMR, que nous vous soumettrons, nous mettrons en balance les résultats de l'étude de phase III, avec une quantité d'effets modeste, mais avec un intérêt pour les patients et les données en vie réelle évoquées pour justifier l'ASMR IV pour reprendre vos discussions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut rajouter que c'est prescrit dans les centres de compétence, d'excellence.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous le mettrons dans la stratégie, en disant que c'est l'AMM. Ça ne mange pas de pain de le rappeler. Nous l'ajouterons, et dans la recommandation de la Commission de la Transparence, en rappel de l'AMM.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à tous. Merci, Mathilde.

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