



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 novembre 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. KINERET 100 mg/0,67 ml - Extension d'indication

(Les experts entrent en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons peut-être commencer. Il est un peu dommage.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il faudrait savoir ce qui se passe. Nous pouvons faire le rappel du dossier en attendant.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous lançons la sténo. Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous pouvez commencer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est la demande d'inscription sur les listes sécurité et collectivité de Kineret.

M. le P^r CLANET.- Nous pouvons faire entrer le premier invité.

M^{me} KONE, pour la HAS.- [REDACTED] est là. Il nous rejoint. Vous commencez.

[REDACTED], pour la HAS.- Je suis avec elle. Elle n'y arrive pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Bonjour, Étienne, et merci d'avoir accepté de co-expertiser ce dossier sur le Kineret. Nous allons d'abord écouter notre chef de projet, [REDACTED], puis nous avons sollicité deux experts. Toi pour la pédiatrie et La Savey pour les adultes qui vient de rejoindre la réunion.

Bonjour, Madame Savey. Merci de nous rejoindre pour l'évaluation du Kineret. Nous allons commencer par la présentation de [REDACTED], notre chef de projet en interne. Puis Étienne Merlin, pédiatre, et vous-même, médecin d'adultes. [REDACTED], je te passe la main.

[REDACTED], pour la HAS.- Vous examinez la demande d'inscription sécurité sociale et collectivité de Kineret dans son extension d'indication obtenue en avril 2020 dans le traitement de la fièvre méditerranéenne familiale. Le principe actif est l'anakinra, un agoniste des récepteurs de l'IL-1, qui s'administre par voie sous-cutanée une fois par jour. Le laboratoire demande un remboursement dans une population plus restreinte que l'AMM. Il sollicite le remboursement chez les patients résistants, intolérants ou représentant une contre-indication à la colchicine.

Kineret a déjà été évalué par la Commission, notamment dans les rhumatismes inflammatoires et le traitement de fièvre périodique. Il est utilisé hors AMM dans cette indication depuis de nombreuses années.

Son AMM a été obtenue sur la base d'un dossier bibliographique d'un usage bien établi. Le laboratoire n'a effectué aucun développement dans cette indication.

Je laisse les experts revenir sur la pathologie et stratégie thérapeutique. Un PNDS a été établi en 2013, ainsi que des recommandations de l'EULAR datant de 2016. Elles précisent que la stratégie thérapeutique comprend en première ligne une corticothérapie et dans les rares cas où la corticothérapie est inefficace, quand on a une résistance, avec un nombre de crises trop élevé, il convient d'instaurer un traitement anti_IL-1, autant que possible utilisé en association à la colchicine. Il y a deux anti_IL-1, l'anakinra, vu aujourd'hui, utilisé hors AMM et le canakinumab évalué par la Commission en 2017, avec un SMR important chez les patients résistants et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique de ces patients. Il n'y a pas de hiérarchie entre les deux. La prise en charge est identique, en tout cas très similaire, entre l'enfant et l'adulte.

Dans les données disponibles du dossier, les experts y reviendront, mais la demande repose sur une étude clinique institutionnelle, Ben-Zvi de 2017, comparative par rapport au placebo, menée dans un seul centre en Israël, chez les patients adultes atteints de fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine qui a duré quatre mois. On dispose uniquement d'une publication sur le sujet, pas de protocole, de CSR ou de plan d'analyse statistique. 25 patients adultes ont été inclus. Les résultats suggèrent la supériorité de l'anakinra par rapport au placebo par rapport au nombre moyen de crises par patient et par mois, qui était le premier critère de jugement principal. Tous les détails sont dans l'avis. Il y a un autre critère de jugement principal, mais ce n'est pas un co-critère, et c'est sans méthode pour contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests. Il est considéré comme exploratoire, tout comme les critères de jugement secondaires.

Il y a eu des évaluations fournies dans le dossier. C'étaient vraisemblablement des études de cas ou parfois des analyses poolées de tous les anti_IL-1 avec plus de 40 % des patients traités par canakinumab, sans résultat spécifique pour les patients traités par anakinra. Ce n'est pas décrit dans l'avis. Deux études observationnelles ont été décrites, l'étude transversale française avec 14 patients atteints de fièvre méditerranéenne familiale et une étude turque avec 172 patients atteints. Je ne reviens pas sur les résultats.

Le laboratoire revendique un SMR important chez les patients résistants ou intolérants, ou avec contre-indication à la colchicine, une ASMR de niveau V, un ISP. Le médicament est d'ores et déjà un traitement de première intention chez ces patients. Il n'y a pas de contribution d'association de patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous passons la parole à Étienne Merlin.

M. le D^r MERLIN.- Si j'ai bien compris, vous attendez un descriptif de la vraie vie de la prise en charge des enfants avec FMF avec un focus sur les situations où la colchicine ne permet pas de résoudre toutes les difficultés.

En pratique, le diagnostic de FMF est fait de deux manières. Soit les familles sont connues et un enfant arrive avec des symptômes qui évoquent d'emblée le diagnostic et nous pouvons faire le diagnostic très tôt dans la vie, chez des enfants de 1, 2 ou 3 ans. Soit ce sont des crises fébriles récidivantes, trop fréquentes, trop régulières et trop inflammatoires. Cela évoque une maladie

inflammatoire et nous sommes dans le diagnostic de FMF. C'est un peu plus tard, dans la première décennie, mais ce n'est pas exceptionnel entre 10 et 15 ans.

Quand le diagnostic est fait sur la présentation clinique des caractéristiques des crises de fièvre avec un syndrome inflammatoire exigé, c'est notamment la durée des crises et l'association des symptômes sur la douleur abdominale qui fait poser le diagnostic.

Le traitement par colchicine est indiqué, que nous ayons ou non de confirmation génétique formelle. Ce traitement par colchicine a la plupart du temps une efficacité démonstrative, qui est un élément diagnostic. J'aborde la génétique. C'est parfois simple avec les patients homozygotes, mais il n'est pas exceptionnel de trouver...

Il n'est pas exceptionnel de ne trouver qu'une mutation à l'état hétérozygote et d'avoir une présentation clinique. La réponse à la colchicine permet d'asseoir le diagnostic.

Quand on met en route la colchicine chez les enfants à petite dose, et en fonction de l'âge et du poids, nous ajustons la dose progressivement. Nous sommes confrontés à deux ou trois grandes difficultés. Les plus fréquentes, ce sont les troubles digestifs transitoires, diarrhée et/ou vomissement. Surtout la diarrhée.

Nous arrivons à l'expliquer et nous affranchir du symptôme la plupart du temps. La deuxième difficulté survient quand les parents ont pris de la colchicine, et qui ont souffert d'effets indésirables ou ont lu la notice et sont réfractaires à donner aux enfants le traitement. Je cite dans mon rapport l'azoospermie transitoire, un effet indésirable rare, voire très rare, mais qui a été rapporté plusieurs fois comme une objection majeure par des mamans qui ne voulaient pas donner de colchicine aux enfants.

La troisième difficulté porte sur les précautions à prendre vis-à-vis des associations médicamenteuses, en particulier des macrolides. Il n'est pas exceptionnel de retrouver, malgré les ordonnances bien explicitées, des enfants sous colchicine à qui un autre médecin prescrit un macrolide.

Malgré tout, nous arrivons à surmonter ces difficultés, et l'efficacité est tellement dramatique au sens anglo-saxon, c'est-à-dire démonstrative, que la nécessité de poursuivre le traitement s'impose par elle-même. La plupart du temps, nous n'avons pas de problème jusqu'à l'adolescence. Les adolescents ne sont pas toujours très honnêtes sur la prise des traitements. Il n'est pas exceptionnel de ré-observer des crises inflammatoires chez les adolescents, alors qu'il n'y en avait plus dans l'enfance. Nous ne sommes pas dupes. Nous savons que l'observance n'est pas bonne. Nous améliorons parfois les choses, mais ce n'est pas évident.

Les situations d'enfant réfractaires à la colchicine, avec traitement bien donné, qui continuent à faire des crises ou avec inflammation biologique, dans mon expérience, c'est rare. Il y a 90 % de réponse complète à la colchicine. Cela me paraît être un chiffre tout à fait superposable à l'expérience pédiatrique. 90, c'est peut-être même un peu pessimiste.

Moyennant quoi, nous suivons des enfants qui vont très bien, sans crise ni inflammation sous colchicine. La situation de l'échec de la colchicine n'est pas fréquente. La plus fréquente, c'est un refus de poursuivre le traitement ou des tergiversations, notamment à l'adolescence. Le traitement de deuxième ligne, ce sont les anti_IL-1.

À chaque fois que nous en parlons entre collègues pédiatres, l'attitude est de commencer par le moins dangereux des deux. Celui que l'on connaît depuis plus longtemps avec la demi-vie la plus courte, l'anakinra. Il a un intérêt évident en termes de sécurité : s'il y a un problème infectieux redouté, le traitement est éliminé très vite, et nous sommes vite affranchis des anti_IL-1. Quoique le sur-risque infectieux ne soit pas énorme. Par ailleurs, cela permet de faire un test de diagnostic rapide et simple. Nous sommes sûrs que le traitement est bien administré. La plupart du temps, nous observons une réponse clinique et biologique importante et très rapide.

Puis, quand cela fonctionne très bien, nous continuons l'anakinra jusqu'à ce que les enfants ou les parents disent qu'ils en ont marre des piqûres quotidiennes et des effets indésirables fréquents, une réaction érythémateuse qui peut être douloureuse au site d'injection et qui est mal jugulée par les applications topiques de corticoïdes. C'est l'effet indésirable le plus fréquent.

Quand les gens en ont marre de l'anakinra, nous pouvons discuter le passage au canakinumab, dont le mode d'administration est plus léger, avec une injection toutes les quatre ou huit semaines qui permet de maîtriser complètement l'inflammation.

Le délai de passage est très variable. Des gens ont toléré l'anakinra pendant des mois et des années et des personnes, au bout de deux mois, n'en peuvent plus d'une injection quotidienne.

Je n'ai pas souvenir que quelqu'un m'ait dit qu'il avait commencé directement au canakinumab. C'est probablement une attitude qui se retrouve et qui n'est pas complètement illégitime tant le canakinumab est facile dans sa manipulation.

La surveillance sous anakinra est clinique et biologique, avec la surveillance des enzymes hépatiques à un rythme trimestriel avec parfois une cytolyse transitoire qui pose très rarement des problèmes.

Pour résumer, je dirais que dans les trois propositions d'indication que sont la résistance avérée à la colchicine, les contre-indications à colchicine rares chez les enfants, cela concerne les adultes, mais pas les enfants, et la mauvaise tolérance de la colchicine et la mauvaise observance, les anti_IL-1 sont de façon consensuelle le traitement de recours et l'anakinra en premier lieu.

M. LE PRÉSIDENT.- OK. Merci beaucoup. Globalement, dans ton expérience à la louche, combien sont traités par anakinra ?

M. le D^r MERLIN.- Dans mon expérience, il y en a peu.

M. LE PRÉSIDENT.- Et dans l'expérience nationale ?

M. le D^r MERLIN.- Pas beaucoup.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est-à-dire, 10 ou 30 % ?

M. le D^r MERLIN.- Nous estimons la prévalence de la maladie de 5 à 10 000 cas en France. Dans les registres francophones, les enfants traités par anti_IL-1 pour le FMF, c'est moins de 100. Quelques dizaines.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je donne la parole à Léa Savey.

M^{me} le D^r SAVEY.- Je parlerai de l'expérience chez les adultes, de patients avec une fièvre méditerranéenne familiale authentifiée par la présence d'une mutation génétique. Comme l'a dit le collègue pédiatre, les patients adressés sont systématiquement, et en l'absence de contre-indication, traités en première intention par colchicine.

Les contre-indications, je vous les ai rappelées. C'est peut-être plus fréquent, puisque chez les adultes, il arrive d'avoir des patients avec d'autres comorbidités, notamment une insuffisance rénale. Elle reste une contre-indication, même si nous tolérons 0,5 mg, y compris chez les hémodialysés. La réponse à la colchicine est, dans l'extrême majorité des cas, favorable avec une quasi disparition des crises. C'est l'objectif attendu. Un retour à une qualité de vie normale et une normalisation des paramètres de l'inflammation sous la surveillance, notamment l'absence d'inflammation entre les crises.

Dans notre expérience, puisque je vous ai mis un article récent qui est sous presse actuellement sur notre cohorte de patients suivis dans notre centre, finalement, il y a moins de 5 % des patients qui sont traités par anti_IL-1. La majeure partie l'anakinra, puisqu'en première intention, quand nous retenons l'indication anti_IL-1, nous proposons anakinra, surtout pour sa demi-vie courte et son coût, moins cher.

Moins de 5 % et la moitié de ces patients ont une amylose AA, contre-indiquant la colchicine à dose suffisante pour contrôler la maladie. La colchicino-résistance, c'est moins de 1 % des patients.

Nous insistons sur l'observance de la colchicine. La colchicino-résistance, c'est rare. Nous cherchons le moyen de pallier les intolérances avec des traitements symptomatiques des effets gastro-intestinaux qui régressent au bout de quelques semaines chez les patients. Ils tolèrent. La diarrhée qui peut être transitoire régresse. Finalement, l'intolérance vraie à la colchicine qui se manifeste sous forme de douleurs abdominales, nausées et vomissements est très rare. Nous arrivons facilement à la contrôler.

Vous avez compris que la prescription est pour une minorité de patients, une population qui représente moins de 10 % et essentiellement les patients avec contre-indication, une intolérance vraie, malgré toutes les mesures prises pour tenter d'améliorer la prise, puis l'authentique colchicino-résistance.

Avant d'en parler, il faut rechercher s'il n'y avait pas une maladie inflammatoire associée ne répondant pas au traitement par colchicine, notamment un rhumatisme inflammatoire, une infection chronique. Nous avons établi une check-list. Les patients porteurs de clostridium difficile au long cours peuvent avoir une FMF transitoirement déséquilibrée, font des crises à répétition et s'améliorent après traitement. Chez les sujets plus âgés, on a quelques patients avec une hémopathie maligne sous-jacente, avec une monocytose chronique, faisaient plus de crises expliquant la colchicino-résistance.

Il faut toujours chercher s'il n'y a pas quelque chose associé. Depuis 2010, nous utilisons l'anakinra, même hors AMM. Les retours que nous avons, il y a peu de données dans la littérature. L'étude de Ben-Zvi est critiquable. J'ai mis la revue Cochrane qui a critiqué les résultats, en disant que le critère primaire n'était pas franchement atteint, probablement par manque de puissance. Il n'y avait que 25 patients, sur quatre mois, avec une FMF sévère, puisque quand nous regardions les patients sous placebo, ils avaient plus de trois crises par mois. Dans notre expérience, les patients qui en bénéficient le plus sont ceux qui sont hémodialysés ou insuffisants rénaux. Ce sont ceux qui en bénéficient le plus.

Je ne sais pas ce que vous attendiez de plus.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est parfait. Merci beaucoup. Ça donne un beau panorama de la présentation adultes et pédiatrique. Finalement, vous avez le même pourcentage d'indication.

M^{me} le D^r SAVEY.- Oui, c'est très faible.

M^{me} le D^r DEGOS.- Une question au pédiatre et une question au médecin adultes. En pédiatrie, vous expliquez que les adolescents pouvaient faire des écarts de régime par rapport à la colchicine. Quand ils ont peu grandi ou pris du plomb dans la tête, avez-vous repris la colchicine ?

Prévention de l'amylose, c'est un problème adulte, a-t-on des éléments pour penser que l'anakinra préviendrait la constitution ou la survenue d'une amylose ?

M. le D^r MERLIN.- Pour l'adolescent, nous essayons de ne jamais arrêter, même quand nous savons que la prescription n'est pas respectée. Le message est de convaincre de la nécessité de continuer quoi qu'il en coûte, si je puis dire.

Les adolescents qui avouent avoir arrêté complètement le traitement, ce n'est pas légion. En général nous arrivons avec la menace d'éducation sur l'avenir qui est très sombre si on ne traite pas la maladie. On arrive à maintenir un traitement dont nous savons qu'il est pris une fois sur deux ou trois.

Après, j'ai une mauvaise visibilité, parce que quand les adolescents deviennent matures, vers 25 ans, ils sont déjà dans le monde des adultes. J'ai l'expérience d'un adolescent pour qui j'ai arrêté le traitement. C'était un hétérozygote. Nous arrivons en surveillant l'inflammation à arrêter la colchicine.

M^{me} le D^r SAVEY.- Il n'y a pas d'étude montrant l'effet sur la prévention de l'amylose par les anti_IL-1. Sur le plan physiopathologique, cela paraît tout à fait compréhensible.

Nous, nous poursuivons systématiquement, puisqu'il n'y a pas cette preuve, la colchicine en association aux anti_IL-1, quand c'est possible, quand il n'y a pas de contre-indication majeure ou une intolérance totale, parce qu'il n'y a pas de preuve. Chez les patients sous anti_IL-1 chez des patients non contrôlés traités par colchicine, nous avons vu des protéinuries régresser montrant que c'est efficace.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci beaucoup.

[REDACTED], pour la HAS.- Une remarque au sujet de l'étude Ben-Zvi. Il y a une revue Cochrane qui l'a critiquée, mais j'apporte une précision. Elle démontre la supériorité de l'anakinra par rapport au placebo sur le critère de jugement principal. La revue Cochrane a pris un autre critère de jugement principal pour sa revue. Ils ont interrogé les auteurs. Sur ce critère, qui était le nombre de patients qui n'a pas de crise pendant la durée de l'étude, cela ne sortait pas.

C'était une précision. La revue Cochrane conclut à un faible risque de biais sur cette étude.

Professeur Merlin, vous évoquez une injection de canakinumab toutes les huit semaines. Dans quel cas faites-vous cela ? Je n'avais pas connaissance de ces modalités d'administration.

M. le D^r MERLIN.- C'est simple. Le flacon fait 150 mg. Nous pouvons parfois traiter trois enfants avec un flacon. Nous espaçons au maximum les injections, quitte à tolérer un surdosage relatif au moment de l'injection pour espacer pour des raisons uniquement pécuniaires.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pas de gâchis.

M. LE PRÉSIDENT.- En pédiatrie, on fait souvent de la cuisine comme cela. Cela biaise un peu les recommandations. Avez-vous d'autres questions ou commentaires pour les experts ?

M^{me} le D^r DEGOS.- En pratique, 5 % des patients à peu près.

M. LE PRÉSIDENT.- Ça 10.

M. le P^r GUYFFIER.- Une petite remarque sur le niveau de preuve de l'étude. Avec l'analyse intermédiaire, l'absence de prise en compte des critères multiples et l'analyse intermédiaire jette un petit discrédit sur la signification statistique relativement limitée. C'est une étude très marginale en termes de signification et niveau de preuve, même si, globalement, elle renforce l'expérience clinique. C'est un détail méthodologique pour la forme.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. S'il n'y a pas d'autres questions, merci à tous les deux pour la préparation de cet entretien. Nous allons discuter entre nous pour l'établissement du SMR et de l'ASMR. Nous le voterons ensuite. Merci à tous les deux. Bonne fin de journée.

(Les experts quittent la visioconférence.)

Nous allons discuter du SMR et de l'ASMR. Le bureau proposait un SMR important et un ASMR V. Cela me paraît relativement sage par rapport à ce que nous avons entendu.

M^{me} le D^r DEGOS.- Kineret aurait une indication en première intention ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je ne crois pas.

[REDACTED], pour la HAS.- Avant les corticoïdes ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Kineret est d'ores et déjà un traitement de première intention chez ces patients.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, ce n'est pas clair, chez les patients résistants, intolérants ou avec une contre-indication à la colchicine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce n'est pas de la première intention.

[REDACTED], pour la HAS.- Non.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il reste un petit pan de patients qui justifient le traitement. Ils sont d'accord pour dire que la colchicine reste le traitement de base. Même le médecin adulte l'associe au Kineret.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait. Je confirme. En pédiatrie aussi.

M^{me} le D^r DEGOS.- En plus !

[REDACTED], pour la HAS.- Le laboratoire demande le remboursement dans la population restreinte après la colchicine ou en cas de contre-indication.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, mais des patients sont traités avec les deux.

[REDACTED], pour la HAS.- Pas en première intention ou je n'ai pas compris la même chose. De mes échanges avec les experts, ils utilisent un anti_IL-1 en deuxième intention après la colchicine, tout en continuant d'utiliser la colchicine.

M^{me} le D^r DEGOS.- Chez les malades en contre-indication.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est ce qu'elle a dit avec une petite dose de colchicine.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela reste le traitement préventif de l'amylose.

[REDACTED], pour la HAS.- Oui, il a démontré une efficacité.

M. LE PRÉSIDENT.- Absolument remarquable.

M. le P^r GUILLOT.- Je suis toujours un peu gêné. Nous sommes dans une situation en impasse thérapeutique. Ce sont des gens chez qui nous ne pouvons pas ou plus mettre de la colchicine.

Néanmoins, nous mettons une ASMR V. Je sais que le laboratoire le revendique. Mais le médicament apporte quelque chose. Quand nous regardons Ilaris, plus facile à utiliser, il a eu IV.

M. LE PRÉSIDENT.- La puissance des études le démontre. Je suis d'accord, mais la qualité de la démonstration n'est pas discutable.

M. le P^r GUILLOT.- Je n'ai pas repris la démonstration d'Ilaris.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous parlons de Kineret.

M. Le D^r BINARD.- Nous le mettons dans la doctrine. Parfois, il y a une ASMR V du fait de la méthodologique et des études, même si nous reconnaissons l'apport, parce que nous l'acceptons.

M. le P^r GUILLOT.- J'entends, mais je ne suis pas retourné dans le dossier Ilaris pour vérifier le niveau de démonstration par rapport à celui cela. Cela marche.

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a un commentaire de François que je trouve sévère par rapport au petit p. À 0,37, ce n'est pas le must, mais malgré tout... C'est 0,037, d'ailleurs.

M. le P^r GUEYFFIER.- Oui, 0,037. Avec une analyse intermédiaire réalisée.

M. LE PRÉSIDENT.- Les données de qualité de vie sont discutables.

M. FOUCAUD.- Nous pouvons admettre l'importance d'une évaluation par les patients eux-mêmes de tout ce qui touche à l'observance, l'impact sur la qualité de vie et la difficulté à supporter un certain nombre de modes d'administration. Je ne sais pas où en est la FFME, qui était bien structurée il y a quelques années. Je n'ai pas entendu parler récemment.

M. LE PRÉSIDENT.- Diane, veux-tu faire un commentaire sur la dose ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- Nous pouvons demander un conditionnement avec un volume ou une concentration plus faible.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un combat permanent pour un tas de médicaments pédiatriques. Souvent, les industriels rechignent, puisque cela coûte plus cher de créer un conditionnement que de gaspiller. Mais ce n'est pas les mêmes bourses.

M^{me} le D^r DEGOS.- Ce ne sont pas les mêmes qui payent.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous nous bagarrons, mais nous n'avons pas souvent gain de cause.

M. le P^r NIAUDET.- Sur la posologie, quel est l'intervalle entre les injections ?

██████████, pour la HAS.- C'est quotidien pour l'anakinra, le médicament que vous évaluez.

M. LE PRÉSIDENT.- Je propose de passer au vote. Il n'y a pas de demande d'ISP ?

██████████, pour la HAS.- Si.

M. LE PRÉSIDENT.- Pardon. Je n'ai pas fait attention à cela. C'est oui, a priori. Il n'y a pas de raison. Mathilde, tu es d'accord ? Ou Sarah.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il me semble que l'Illaris n'en a pas obtenu.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Il n'en a pas eu en 2017.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ceci dit, la doctrine n'était pas en application. À discuter. Je ne vois pas trop ce qui porte l'ISP, mais je peux relire les éléments de doctrine si vous le souhaitez.

M. LE PRÉSIDENT.- Je veux bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour discuter a minima. Nous sommes dans le cadre d'une maladie rare avec un besoin partiellement couvert, une prévalence faible. Il faudrait un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous ne l'avons pas quand même.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous proposez une ASMR.

M. le P^r CLANET.- Cela n'améliore pas le parcours.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous avons une injection quotidienne versus Illaris, qui, selon son RCP, c'est une fois par mois et l'expert a indiqué que c'était tous les deux mois. Il y avait vraiment un gain en termes de commodité. Pourtant, il n'a pas eu d'ISP et les arguments, c'était le fait que nous n'avions pas de démonstration d'un impact favorable sur la qualité de vie de la prévention de l'amylose secondaire, qui était la complication majeure.

M. LE PRÉSIDENT.- Cela n'entre pas dans les critères de l'ISP.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est supplémentaire. Comme Illaris existe déjà, nous avons un impact supplémentaire.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Cela fait partie des items pour avoir les impacts en termes de morbi-mortalité.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Pas d'ISP. Je vous propose : pas d'ISP, un SMR important, une ASMR, et de voter.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 18 voix

SMR important : 17 voix

SMR Modéré : 1 voix

ASMR V : 18 voix

Pas d'ISP, SMR important, ASMR V.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous adoptons sur table ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, je pose la question et je ne donne pas suite. Je propose une adoption sur table. Tout le monde est d'accord ? C'est typiquement un dossier à adopter sur table comme proposé également pour Ilaris.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pas d'opposition ?

M. LE PRÉSIDENT.- Cela marche.

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