

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 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 services, 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. BESREMI 250 MICROGRAMMES/0,5 ml* (ropeginterféron alfa-2b) (CT-18769)

Audition

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons le quorum. On peut les faire rentrer, Françoise ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Je crois que c'est Michel, qui va s'en occuper.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Excusez-moi, Michel, on les fait rentrer. La commission siège sans lien, Elisabeth.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- C'est tout à fait cela.

Messieurs GREDELU, BOUVET et Madame ROY rejoignent la séance.

M. le P^r CLANET.- Bonjour, je suis désolé, vous ne me voyez pas parce que ma visio ne marche pas, mais je vous entends et je vous vois. Nous allons rentrer dans l'audition de BESREMI®. Vous êtes le laboratoire AMOMED PHARMA. Dans un premier temps, c'est notre chef de projet qui va nous présenter le dossier de BESREMI®, ensuite, vous aurez la parole pendant un quart d'heure et nous aurons un quart d'heure, dix minutes de discussion et nous déciderons.

Le Chef de projet.- Merci. Bonjour à tous. Vous allez entendre dans un instant le AMOMED en audition pour le produit BESREMI® pour lequel la commission a rendu un avis le 18 novembre 2020.

Pour rappel, il s'agissait d'une demande d'inscription de la spécialité BESREMI® ropeginterféron alpha-2b sous forme de stylos injectables préremplis sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des collectivités.

BESREMI® dispose depuis le 15 février 2019 d'une AMM en monothérapie chez l'adulte pour le traitement de la maladie de Vaquez sans splénomégalie symptomatique. Il s'agit d'un nouvel interféron recombinant alpha 2 mono inaudible 4.38.55.

La demande d'inscription de BESREMI® repose essentiellement sur une étude de phase III, PROUD-PV et son étude d'extension CONTINUATION-PV. L'étude PROUD-PV est une étude de phase III de non-infériorité, randomisée, réalisée en ouvert, qui inclut 257 patients adultes atteints de la maladie de Vaquez, avec comme critère d'éligibilité les patients naïfs de traitement par réducteur ou ayant reçu un traitement par l'hydroxyurée dans les trois dernières années, sans réponse complète et sans résistance ou intolérance documentée à l'hydroxyurée. Les patients ont été randomisés pour recevoir du ropeginterféron alpha-2b en sous-cutané toutes les deux semaines ou de l'hydroxyurée par voie orale, avec une dose journalière.

Dans cette étude, PROUID-PV, la non-infériorité du ropeginterféron alpha-2b par rapport à l'hydroxyurée n'a pas été démontrée sur le critère de jugement principal. Le taux de réponse à 12 mois est défini par l'atteinte de trois critères hématologiques et une taille de la rate normale.

Les résultats d'une analyse non prévue au protocole post-hoc, ont suggéré la non-infériorité du ropeginterféron alpha-2b par rapport à l'hydroxyurée sur un critère de jugement principal moins contraignant. Il s'agissait de la réponse au traitement définie uniquement par les critères composites et hématologiques, sans un critère sur la taille de la rate. Aucune conclusion formelle n'est possible compte tenu du caractère très faible de cette analyse.

Il n'y a eu aucune hiérarchisation des critères de jugement secondaire prévus au protocole, rendant les critères de jugement secondaires exploratoires. C'est le cas notamment de la qualité de vie et de la réponse moléculaire.

Les données additionnelles à valeur descriptives issues des résultats préliminaires à trois ans de l'étude ouverte d'extension CONTINUATION-PV, dont un an dans l'étude de PROUD, suggéraient chez les patients avec ropeginterféron une réponse hématologique complète comprise entre 42,6 % et 52,6 %, selon la définition du critère d'évaluation principal retenu. Deux co-critères principaux dans cette étude.

En termes de tolérance durant la période en ouvert, randomisée de l'étude de PROUD-PV, la fréquence des événements indésirables a été moindre dans le groupe ropeginterféron alpha-2b par rapport à l'hydroxyurée, 81,9 % versus 96,4 %. En revanche, les événements indésirables graves ont été plus fréquents, 11 % versus 18,7 %, ainsi que les arrêts de traitement pour les événements indésirables 5,5 % versus 11,6 %. Au cours de la phase d'extension en ouvert, il n'a pas été rapporté d'événements nouveaux ou inattendus par rapport à ceux rapportés au cours de la période en ouvert randomisée.

Au total, la commission de transparence a octroyé dans son avis du 18 novembre 2020 un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM. Elle a considéré que compte tenu des nombreuses limites méthodologiques de l'étude de phase III randomisée en ouvert, PROUD-PV ayant évalué l'efficacité et la tolérance du ropeginterféron alpha-2b, des résultats de cette étude, qui n'ont pas permis de conclure à la non-infériorité du ropeginterféron alpha-2b par rapport à l'hydroxyurée sur le critère de jugement principal, la faible recul disponible au regard de la durée de l'évolution de la pathologie, de l'absence d'hypothèses statistiques prédéfinies au plan d'analyse de l'étude CONTINUATION-PV ne permettant pas de conclure selon la quantité d'effets ni la place dans la stratégie de BESREMI®.

BESREMI® en l'état actuel des données n'avait pas de place dans la stratégie de prise en charge de la maladie de Vaquez, sans splénomégalie symptomatique. Je vais juste partager une slide pour rappeler les revendications du laboratoire. Je ne sais pas si vous les voyez. Le laboratoire revendiquait initialement dans l'indication de l'AMM, un ISP, un SMR important et une ASMR IV. Le laboratoire va vous présenter de nouvelles revendications avec une demande de SMR faible,

une ASMR V dans une indication plus restreinte, les adultes jeunes, résistants ou intolérants à l'hydroxyurée et une place dans la stratégie thérapeutique en deuxième intention.

Je vais vous céder la parole.

M. le P^r CLANET.- Nous n'allons vous laisser la parole à toi. Merci de vous présenter. Vous avez un quart d'heure pour présenter votre diaporama et vos arguments.

M. BOUVET.- Nous vous remercions de cette audition. En diapositive 2, je peux vous présenter.

M. le P^r CLANET.- De toute façon, il suffit que vous nous disiez sur quelle diapo vous êtes et nous avons tous les diapos. Votre micro est fermé.

M. BOUVET.- Vous m'entendez ?

M. le P^r CLANET.- Maintenant on vous entend. Vous pouvez reprendre tout depuis le début parce que l'on n'a rien entendu.

M. BOUVET.- D'accord, je suis désolé.

M. le P^r CLANET.- Ce n'est pas le cas.

M. BOUVET.- On est en diapositive 2, je disais. Je vous remercie de cette audition. Le laboratoire AMOMED PHARMA est une filiale d'AOP Orphan, qui est spécialisée dans les maladies rares.

En diapositive 4, nous ne contestons pas les limites méthodologiques de l'étude PROUD et de son extension CONTINUATION-PV. Cependant, malgré ses limites, le dossier apporte des réponses qui permettent d'apprécier le bénéfice clinique de BESREMI® et sa tolérance dans la maladie de Vaquez. Au vu du besoin médical qui restent partiellement couverts, des clarifications que nous apportons sur BESREMI® et sa place dans la stratégie thérapeutique, nous sollicitons le remboursement de BESREMI® dans un périmètre plus restreint par rapport à l'AMM elle à savoir en deuxième ligne du traitement des patients jeunes après l'échec de l'hydroxyde, bien sûr avec un SMR faible dans la maladie de Vaquez.

Diapositive 5. Je laisse la parole au Docteur ROY.

M^{me} le D^r ROY.- Bonsoir, je suis Lydia ROY. Je suis hématologue à l'hôpital HENRI-MONDOR et je vais vous faire un point sur la prise en charge de la polyglobulie de Vaquez pour nous, dans notre pratique courante.

La polyglobulie de Vaquez, c'est une maladie rare, mais qui est, du fait de sa chronicité, une pathologie qui est régulièrement prise en charge dans nos consultations. C'est un syndrome myéloprolifératif qui est caractérisé par une prolifération prédominante sur la ligne érythrocytaire, mais qui peut concerner fréquemment les autres lignées, leucocytes, plaquettes. Ce syndrome prolifératif est lié dans la quasi-totalité des cas à une mutation d'un gène, le gène JAK2 qui va entraîner une activation du signal dans la cellule.

Cette mutation JAK2, c'est très important pour le diagnostic. Cela va le faciliter énormément, mais c'est aussi important potentiellement pour le suivi des patients. La maladie a deux volets de complications.

- Un volet complications thrombo-embolique qui est présent dès le diagnostic inaugural, dans près d'un quart des patients et qui peut émailler l'évolution, le suivi, notamment si la prise en charge n'est pas optimale.
- Il y a un deuxième volet de complications qui est le risque de progression hématologique, qui apparaît notamment à partir de la deuxième décennie myélofibrose secondaire, mais aussi leucémie.

Il a été montré que la charge allélique JAK2, c'est-à-dire la quantité de signal liée à la mutation de JAK2, qui est forte dans la polyglobulie. Elle est corrélée aux risques de complication, thrombose et l'évolution vers la fibrose. Pour les patients atteints de polyglobulie, on sait, d'après les études de cohorte ou de registres, qu'il y a un impact sur la survie par rapport à des patients de même âge.

La prise en charge thérapeutique va s'articuler avant tout sur ce fameux risque thrombo-embolique qui existe dès le départ. Tous les patients doivent avoir droit à une gestion des facteurs de risque vasculaire optimal et un antiagrégant plaquettaire, s'ils n'ont pas d'anticoagulants. Après, on regarde si le risque thrombotique est élevé, basé sur l'âge et des antécédents de thrombose. S'il est élevé, ils doivent relever d'une cytoréduction, avec des objectifs assez précis, notamment sur l'hématocrite. S'il est faible, moins de 60 ans, pas d'antécédent de thrombotique à ce moment-là ce qui prime, c'est la prévalence sur le long cours de la toxicité des traitements cytoréducteurs et d'avoir plutôt recours à des phlébotomies.

Pour autant, dans cette catégorie, une part non négligeable des patients aura le droit prématurément à un traitement cytoréducteur, parce que les saignées seront mal tolérées, ou parce qu'ils auront une myéloprolifération des plaquettes ou des globules blancs.

Quelles sont les actions inaudible 4.49.27 dont on dispose ? Diapositive 5. C'est l'hydroxyurée, qui est vraiment le pilier de traitement cytoréducteur en première ligne. C'est une molécule facile d'utilisation, qui a une efficacité rapide et pour laquelle on obtient rapidement les objectifs. Pour autant, dans le temps, on va avoir tendance à devoir augmenter la posologie de façon à maintenir cette réponse. Sinon, on risque d'avoir des complications thrombotiques. Et dans le même temps, il faut gérer un certain nombre de toxicités qui sont des cytopénies limitantes, ou également des effets indésirables cutanés, qui peuvent être des cancers, ulcères, aphtes, etc. Et qui peuvent conduire à la nécessité d'arrêter le traitement dans un certain nombre de cas.

L'HYDREA® est un traitement mutagène. Nous avons toujours le problème de l'arrière-pensée, de l'impact sur l'évolution secondaire hématologique de la maladie. Cela n'a jamais pu être démontré dans les études, parce que souvent, elles manquent de recul au-delà de dix ans. Et au-delà de dix ans, bon nombre des patients sont perdus par les plans de cohortes, ou dans les

registres. Au mieux, ce n'est pas un traitement qui a un impact favorable sur ce point, qui est quand même critique sur le long terme, car il vient d'avoir la première cause de mortalité pour les patients.

En deuxième ligne, en cas d'intolérance ou de réponse insatisfaisante avec l'HYDREA®, on dispose du ruxolitinib. C'est un anti JAK2 qui a une efficacité incontestable sur l'hématocrite, sur les symptômes, sur la rate. Il donne de moins bonnes réponses sur les plaquettes et les leucocytes. Il y a des risques, qui ont été montrés dans les études : infectieux, des risques de cancer (même un peu différents de ceux avec l'HYDREA®), et un risque d'immunosuppression qui nous invite à être prudents, notamment chez les patients les plus jeunes, ou pour une utilisation sur du long terme pour lequel, nous n'avons pas non plus tant de recul que cela.

L'autre molécule disponible, c'est le pipobroman qui va être réservé à un nombre réduit de patients, puisque compte tenu de son risque leucémogène, à court et moyen terme, il n'est pas utilisable chez ces inaudible 4.51.44 n'est pas restreinte.

Dans ce contexte, diapositive 6, vient se placer l'interféron alpha. Nous en connaissons l'efficacité depuis de nombreuses années, les années 80, par ses propriétés d'action sur la myéloprolifération. Elle est capable de générer un effet apoptotique. Mais l'avantage de cette classe, c'est qu'elle a aussi des effets plus larges, et qui potentiellement pourraient être intéressants dans cette hémopathie.

On a un large recul d'utilisation. On l'utilise beaucoup en hématologie, dans cette maladie, dans les syndromes prolifératifs, en particulier dans la polyglobulie depuis de nombreuses années. On sait gérer, on connaît les risques inhérents propres à ce traitement, nous avons l'habitude de les gérer. Et pour nous, il y a aussi une donnée importante, c'est que c'est un traitement qui ne donne pas de risque de cancer sur le long terme.

Il y a eu un regain d'intérêt de cette classe thérapeutique, surtout, il y a une quinzaine d'années, avec l'usage des interférons pegylés qui ont considérablement amélioré la tolérance et qui ont permis de démontrer que l'on pouvait avoir, outre des réponses hématologiques complètes, des réponses plus spécifiques sur le clone malin et entraîner des réponses moléculaires.

Ces réponses moléculaires ont un double avantage. D'abord, c'est la seule classe thérapeutique capable de donner des réponses moléculaires dans cette proportion et donc potentiellement d'impacter l'histoire naturelle de la maladie par rapport à ce que l'on connaît dans d'autres pathologies.

La deuxième chose, c'est que cette réponse moléculaire a donné dans certaines expériences, une ouverture pour pouvoir arrêter le traitement de chez des patients bons réponders après quelques années.

Pour autant, à l'heure actuelle, il n'y a jamais eu de l'AMM pour les interférons dans les syndromes myéloprolifératifs en dehors de la LMC. Le seul interféron actuellement accessible est l'interféron

alpha pegylé. On utilise assez largement parmi les hématologues, comme peut le traduire les chiffres d'une enquête qui a été réalisée par un de mes collègues lillois, il y a deux ans, auprès de la communauté des praticiens prenant en charge des syndromes myéloprolifératifs.

Pour nous, il y a un peu des indications consensus. C'est vrai que des patients intolérants avec une réponse incomplète, sous HYDREA® en deuxième ligne, lorsqu'il y a des limites potentielles aux autres alternatives disponibles, et pour les patients les plus jeunes pour lesquels on craint réellement une toxicité avérée après une très longue durée d'exposition à l'HYDREA®.

L'autre paradoxe, c'est que l'Interféron fait maintenant consensus dans toutes les sociétés internationales d'experts de syndromes myéloprolifératifs, notamment européennes, l'ELN et l'ESMO, avec une place en haut de la première ligne. Ces informations, ce sont des recommandations auxquelles tous les hématologues font référence, et qui sont aussi de plus en plus connues des patients.

Nous avons besoin d'un cadre légal d'autorisation de l'interféron pegylé pour compléter l'arsenal thérapeutique, clairement.

M. BOUVET.- Qu'en est-il de l'inaudible 4.55.06 en diapositive 7 de BESREMI® ? Le ropeginterféron est classé nouvelle substance active. En effet, il est issu d'une technologie innovante de pegylation unique qui génère un isomère unique à plus de 90 %, alors que les autres interférons sont composés de plusieurs isomères. Cette pegylation confère à l'inaudible 4.55.25 une demi-vie longue, qui permet des injections espacées, jusqu'à une par mois.

BESREMI® est le premier interféron indiqué dans la maladie de Vaquez. Il a été récemment remboursé et son prix inaudible 4.55.37 en Allemagne qui a salué une innovation thérapeutique. Ce remboursement est basé sur l'étude PROUD-PV et CONTINUATION-PV.

En diapositive 8, qu'en est-il de ces deux études ? PROUD-PV et son extension CONTINUATION-PV est la plus grande étude et la seule étude prospective qui apporte des degrés d'efficacité et de sécurité sur 36 mois pour l'interféron dans la maladie de la Vaquez.

Malgré l'absence en diapositive 9 d'une démonstration robuste de la non-infériorité liée à un délai d'action supérieur à un an pour BESREMI®, l'EMA et le CHMP ont repris la pertinence clinique du critère principal, sans critère composite rate, compte tenu des caractéristiques des patients qui étaient inclus.

Nous retrouvons dans l'étude *long term*, une stabilité de la réponse hématologique et de la réponse moléculaire partielle notée. Vous verrez sur le tableau la diminution constante du taux d'allèle muté. Ces résultats confortent ceux déjà publiés avec les interférons, notamment les réponses hématologiques complexes et moléculaires durables susceptibles d'avoir un impact sur l'évolutivité de la maladie, seul le traitement a le permettre.

Diapositive 10. Aujourd'hui, quelles sont les conditions d'inscription des alternatives thérapeutiques, à savoir HYDREA®, JAKAVI®, et VERCYTE® ? On retrouve l'HYDREA® en première

ligne une deuxième ligne. Vous pourrez noter que pour l'inscription de JAKAVI® en deuxième ligne de traitement, la commission de transparence a limité son remboursement aux patients présentant une splénomégalie importante. Quant à BESREMI®, malgré ses limites méthodologiques, il a montré les bénéfices attendus de l'interféron, sans signal négatif de tolérance après trois ans. Il offre une avancée au plan médical et réglementaire chez les patients jeunes, sans splénomégalie.

En conclusion, diapositive 11, nous sollicitons une indication remboursable ciblée, restreinte par rapport à l'AMM, en deuxième ligne de traitement, après l'hydroxyurée, en l'absence d'alternatives validées. Le libellé est le suivant : en monothérapie, dans le traitement des adultes jeunes atteints de la maladie de Vaquez, sans splénomégalie symptomatique, en sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée.

Par ailleurs, nous sollicitons un SMR faible pour une population cible estimée à environ 500 patients. Je vous remercie pour votre attention.

M. le P^r CLANET.- On vous remercie dans votre présentation, et nous allons maintenant vous poser des questions concernant votre présentation et concernant globalement votre étude. Peut-être qu'Etienne LENGLINE pourrait vous faire quelques commentaires.

M. le D^r LENGLINE.-, bonsoir. Merci pour cette présentation. Je suis hématologue clinicien et je m'occupe d'un certain nombre de patients qu'ils sont atteints de la maladie de Vaquez. Je l'ai exprimé lors de l'examen de ce dossier, je suis le premier à être désolé des résultats de cette étude, qui à mon sens, ne permettent pas de juger de l'efficacité.

En gros, clairement il y a un besoin médical d'utiliser l'interféron dans la maladie de Vaquez, je crois que tous les hématologues le reconnaissent. On utilise largement PEGASYS® hors AMM, qui n'a pas fait l'objet d'un développement clinique spécifique pour les syndromes myéloprolifératifs.

Néanmoins, on a un développement clinique de BESREMY® qui est extrêmement décevant, avec une étude qui a changé de méthodologie en cours de route, qui n'obtient pas de démonstration de la non-infériorité par rapport à HYDRREA®, avec un critère de jugement qui était probablement un peu trop strict. C'est assez compliqué de soutenir la demande de remboursement dans ce contexte. On évalue avant tous les dossiers sur des critères qui ont été écrits dans notre doctrine. C'est vrai que c'est extrêmement compliqué de soutenir la demande.

Ma question portait sur la demande de restriction au patient résistant à l'HYDREA®, j'avoue que je ne comprends pas très bien de la demande. Parce que l'étude RESPONS II a comparé chez les patients résistant à l'HYDREA® du ruxolitinib versus le choix de l'investigateur qui pouvait comporter de l'interféron. Elle a montré, chez des patients qui n'avaient pas de splénomégalie, dans l'indication que vous revendiquez actuellement, un bénéfice du ruxolitinib.

Et, contrairement à ce qui est dit, je ne le crois pas que la CT a limité le périmètre du remboursement du ruxolitinib une deuxième ligne, dans la maladie de Vaquez. Je ne comprends

pas trop cette demande. Sinon, je pense que vous avez vu la transcription des débats que l'on a eus lors de l'examen, c'est très difficile de soutenir la demande de remboursement du fait du dossier, et j'en suis le premier désolé.

M. BOUVET.- Pour ruxolitinib, dans l'avis de la commission de transparence, il est bien spécifié dans la stratégie thérapeutique que le ruxolitinib est réservé et doit être prescrit aux patients qui ont une grosse rate. C'est vrai que cela n'apparaît pas dans le résumé, mais c'est vraiment bien indiqué et cela figure dans l'avis de la commission de transparence.

M. le D^r LENGLINE.- Oui, c'est parce que cela figure dans la place de la stratégie, parce que l'étude qui avait été examinée, c'était à l'étude RESPONS qui avait inclus des patients avec splénomégalie. L'étude RESPONS II est sortie après et n'a pas été examinée par la commission. Néanmoins, il n'y avait pas eu de restriction du champ de remboursement avec un SMR qui est important dans l'extension d'indication traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'HYDREA® sans mention que les patients doivent avoir une splénomégalie. On ne peut pas être aveugle sur l'étude RESPONS II, même si elle n'a pas été formellement examinée par la commission, c'est tout de même un peu compliqué, je trouve, de se placer au même niveau que le ruxolitinib en deuxième intention. S'il y avait une place, elle serait en première intention.

M. BOUVET.- L'autre raison pour laquelle nous avons choisi la deuxième intention, c'est que notre étude montre que l'on est à moins bons que l'hydroxyurée, qui agit beaucoup plus vite, et qui a un effet sur les clones très marqués et qui atteint les critères principaux plus rapidement. Par contre, la philosophie pour un interféron, c'est le long cours. Chez des patients pour lesquels on a commencé à prendre en charge la pathologie, et que l'on a déjà eu une réponse, mais qui n'est pas satisfaisante, on peut, notamment pour les patients jeunes, avoir recours en deuxième ligne au BESREMI®, qui permettrait justement de continuer la prise en charge de ces patients au long cours et d'apporter les bénéfices que l'on connaît des interférons.

Même si le dossier est d'une qualité, que nous le déplorons, il apporte tout de même des éléments très intéressants et montre que l'on a une réponse durable. Et si l'on parle de qualité, les interférons actuellement utilisés hors AMM, si vous les aviez en analyse en commission de transparence, ne passeraient pas non plus puisqu'ils n'ont aucune donnée et pas d'AMM. Je pense que c'est à considérer.

M. le D^r CLANET.- J'ai une question pour Madame ROY, s'il vous plaît. Dans votre pratique, vous utilisez l'interféron ?

M^{me} le D^r ROY.- Oui.

M. le P^r CLANET.- Vous l'utilisez exactement chez quel type de patients ?

M^{me} le D^r ROY.- Je l'utilise couramment, oui, au même titre que mes collègues d'hématologie, de façon assez large.

M. le P^r CLANET.- Chez qui et à quel moment ?

M^{me} le D^r ROY.- L'interféron pegylé est vraiment sur la base des données que l'on a, et surtout de ses réponses moléculaires qui sont tout de même... Effectivement, dans l'étude qui a été faite pour le ropeginterféron, je ne reviendrai pas sur les aspects méthodologiques de PRUD-PV qui ne permettent pas de montrer une supériorité ou de non-infériorité au bras comparateur, mais c'est ce que l'on a aussi dans l'expérience avec les autres peg-interféron que l'on a utilisé. C'est-à-dire qu'il y a toujours un retard d'efficacité qui fait que souvent, on est obligé d'utiliser l'HYDREA® en chevauchement au départ, de façon à ne pas faire courir de risque d'évènement thrombotique précoce chez les patients. Ce n'est pas tellement différent et c'est lié à la cinétique de la maladie.

Il serait dommage de ne pas donner accès à ce type de traitement et de ne pas regarder le reste de l'étude, qui ne donnait pas des objectifs statistiques, qui est une étude mono-bras, mais qui montre des résultats qui sont ceux d'une réponse hématologique complète dans une grande proportion de patients, des réponses moléculaires qui sont dans une proportion de patients inédite, avec aucun autre traitement, qui est propre aux interférons. C'est quelque chose qui est prospectif et qui en plus se double de l'absence de signal négatif en termes de tolérance dans cette étude. Je pense que l'on ne peut pas balayer ces résultats et considérer qu'ils ne montrent pas un signal qui pourrait être bénéfique pour les patients.

Chez qui on utilise l'interféron ? C'est pour tous les patients pour lesquels on pense que l'on aura un problème avec les traitements actuellement disponibles, pour lesquels la gestion des risques, pour nous, est compliquée. Entre accepter des fois une réponse incomplète parce que l'on n'ose pas forcer les doses ou des gestions de risques potentiels.

Là, avec le ruxolitinib l'on utilise maintenant depuis dix ans dans la myélofibrose, on a régulièrement des histoires. On voit des patients arriver avec des sepcystes inhabituelles, je ne parle pas forcément de la polyglobulie, qui sont pendant larvées par l'effet anti-inflammatoire du médicament. Il y a eu des histoires qui ont été décrites de cancers cutanés avec des évolutions agressives que nous n'avons pas l'habitude de voir avec de l'HYDREA® seul, y compris chez des gens traités par ruxolitinib, qui n'ont jamais reçu d'HYDEA®.

Pour quelqu'un qui va avoir 20 ans de traitement, donner ces médicaments sous prétexte qu'ils ont donné une très bonne efficacité sur un *end point* primaire qui protège le malade du risque thrombotique, c'est indéniable, mais la maladie de Vaquez, c'est aussi la deuxième décennie à gérer avec des risques hématologiques qui deviennent la première cause de mortalité ensuite.

Les patients que l'on regarde sur le plan de l'interféron, ce sont les patients très jeunes évidemment, et les patients qui ont au moins 20 ans d'espérance de vie, parce que cela veut dire qu'ils auront un traitement prolongé, et pour lequel, on sera amené à devoir gérer soit ces pertes d'efficacité modérées. Ce ne sont pas les critères européens de résistance intolérance stricte, mais ce sont tout de même des situations inconfortables, et dont on sait qu'ils ne mettent pas à l'abri des patients de risques thrombotiques.

En dessous de 60 ans, clairement, quand l'espérance de vie n'est pas impactée par une autre comorbidité, c'est vraiment une classe thérapeutique qui apporte quelque chose au patient.

M. le P^r CLANET.- Avez-vous eu des difficultés d'accès à ce traitement ? En particulier avez-vous été en phase de rupture d'approvisionnement ou des difficultés de prescription ?

M^{me} le D^r ROY.- Cela commence, ce sont des choses qui sont remontées au sein de la communauté d'hématologues, c'est surtout avec l'émergence de traitements innovants pour beaucoup de pathologies. Il y a sûrement des contrôles, ou un regard sur les traitements hématologiques en général, ce qui est complètement normal, un peu plus rapproché. Et effectivement, il y a des régions où des praticiens se sont trouvés dans de la difficulté d'accès à l'interféron pegylé actuellement seul disponible.

Après, certains patients ont remonté par moments des tensions d'approvisionnement, mais souvent sur lesquels nous n'avons pas de regard, parce que cela se passe au niveau des pharmacies.

Déjà en termes d'accès, certains praticiens ont remonté des difficultés d'autorisation d'accès à la molécule, puisque pour toute molécule hors AMM, on peut faire une demande d'autorisation de prise en charge en amont.

M. le P^r CLANET.- Merci beaucoup, notre chef de projet avait un commentaire, je crois ?

Le Chef de projet.- Je confirmais juste le cadre de remboursement de JAKAVI® qui est le traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez qui sont résistants ou intolérants à l'hydroxyurée. C'était juste cette précision.

M. le P^r CLANET.- Y a-t-il d'autres questions ? Il nous reste qu'à vous remercier. On vous remercie de votre présentation, et nous allons réfléchir et délibérer sur les arguments que vous nous avez apportés.

M. BOUVET.- Merci. Au revoir.

Messieurs GREDER et BOUVET et Madame ROY quittent la séance.

M. le P^r CLANET.- Je pense que sur la qualité du dossier, il n'y a pas de doute que nous n'avons pas très envie de modifier notre évaluation. Cependant, il y a un certain nombre d'éléments récents qui sont arrivés dans la journée, je crois, Mathilde. Vous avez voulu attirer notre attention et c'est pour cela que j'ai posé la question à la fin sur la rupture d'approvisionnement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. L'ANSM nous a prévenus en fin de matinée qu'il allait y avoir vraisemblablement un souci. C'était une copie, une lettre qui a expliqué que dans la prise en charge de la maladie de Vaquez, il faisait un peu le paysage avec l'interféron, largement utilisé, en l'occurrence le PEGASYS®, l'HYDREA®, le JAKAVI® et le VERCYTE®.

Il est clairement pointé du doigt le fait que les interférons alpha sont largement utilisés en raison de leur rôle cytoréducteur ; que la spécialité PEGASYS® de ROCHE est la seule spécialité à base d'Interféron alpha commercialisé en France, elle est indiquée dans la B et la C ; que l'ANSM va faire une RTU pour l'utilisation dans la maladie de Vaquez, va évaluer l'opportunité de rendre un avis de RTU ; et qu'il y a eu un arrêt envisagé de commercialisation de la spécialité PEGASYS® par le laboratoire, mais qui finalement aurait renoncé à cet arrêt de commercialisation. Il faut anticiper des tensions d'approvisionnement courant 2022, parce qu'il y a eu un arrêt temporaire de production. Ce qui fait que le besoin médical dans la maladie, en 2022, va potentiellement être un peu différent que celui que vous avez considéré lors de l'évaluation.

C'est un élément de contexte à avoir en tête, notamment pour la partie de besoin médical dans la maladie. Parce qu'après, les données sont ce qu'elles le sont. Malheureusement la limite des données a largement été rappelée, c'est plus la notion de besoin médical qui est potentiellement un peu plus évolutive, avec des ruptures potentielles attendues et temporaires de PEGASYS®. C'est le *warning* de l'ANSM.

M. le Pr CLANET.- La situation est un peu paradoxale. Il y a un médicament qui est largement utilisé hors AMM, parce qu'il est clair que dans la pratique il apporte un bénéfice, mais il n'a jamais été évalué correctement. Lorsqu'il est évalué correctement, le dossier n'est tellement pas bon qu'on a des difficultés à le prendre. Et on se retrouve dans la situation où l'on risque de faire face à un défaut d'approvisionnement. Est-ce que cela remet en question notre évaluation préalable ? Et sommes-nous suffisamment armés pour pouvoir passer d'un SMR insuffisant à un SMR faible ? Qu'en pensez-vous ? Etienne ?

M. le Dr LENGLINE.- Je crois que tu as très bien résumé la situation. Globalement, aujourd'hui, c'est vraiment compliqué de traiter des maladies de Vaquez sans avoir à sa disposition un interféron pour les patients les plus jeunes, pour les femmes enceintes, c'est tout de même un problème. On est confronté au problème que l'on a déjà eu dans d'autres dossiers où il y a un comparateur qui est largement utilisé, qui n'a pas l'AMM, qui n'a pas fait de développement clinique dans la maladie. Et il y a un dossier qui est mal fait. Ils auraient quasiment dû faire une étude de non-infériorité versus PEGASYS®, ou avoir des critères, je ne sais pas. C'est compliqué d'appliquer la doctrine.

Je crois que j'avais milité pour donner un SMR, dans un souci de ne pas valoriser un produit qui n'a pas fait de développement clinique, et qui est largement utilisé. Mais en effet, après, je ne m'étais rangé à l'avis du groupe qu'en effet, le dossier ne passe pas les fourches caudines de notre doctrine.

Mais bon, s'il n'y a plus de PEGASYS® cela change un peu les choses, parce que c'est cela va mettre les patients vraiment en difficulté.

M. le Pr CLANET.- Pourquoi Monsieur BOUVET revient dans le chat ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je ne comprends pas. Il faut qu'il se reconnecte, on va lui répondre non.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pourquoi il demande cela. C'est normal qu'ils aient accès au chat, on le sait. On va lui dire que nous n'avons pas besoin de lui.

M. le P^r CLANET.- Je vais donner la parole d'abord à Hugues BLONDON, ensuite à Françoise et à Catherine.

M. le D^r BLONDON.- D'abord, un commentaire ensuite une question. Le commentaire, c'est que ce sont des joies de la commission. Nous avons eu dans la même journée une description du PEGASYS®, comme étant un médicament épouvantable avec énormément d'effets secondaires et 10 % de suicide. Et maintenant, on a un commentaire comme quoi c'est un médicament bien toléré au long cours.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il s'est passé une journée entière entre les deux.

M. le D^r BLONDON.- C'est vrai. C'était plus une boutade, mais comme quoi on peut tirer les arguments dans un sens ou dans un autre à chaque fois.

Ma question est la suivante peut-on se référer à l'usage bien établi pour les interférons dans cette maladie ? Ce qui permettrait de lever certaines difficultés.

M. le D^r LENGLINE.- Non, mais je suis d'accord avec toi qu'il n'y a pas de zéro problème avec les interférons. Il y a des gens qui doivent arrêter l'interféron pour des effets secondaires qui sont assez nombreux. Mais simplement, cela répond à un besoin. Après l'usage bien établi, c'est dans toutes les recommandations internationales. C'est largement utilisé. Je ne sais pas s'il y a une définition officielle de l'usage bien établi, mais c'est ce que font tous les hématologues du monde, je pense.

M. le P^r CLANET.- Françoise ?

M^{me} le D^r DEGOS.- On est en train de mélanger les carottes et les navets, parce que ce dossier est un dossier mal ficelé, avec des résultats et une étude de non-infériorité qui ne sort pas. C'est une chose qui mérite un SMR insuffisant.

Par ailleurs, ROCHE ne fait plus d'interféron, mais ce n'est pas le problème de la commission de transparence. L'ANSM, avec deux ans d'avance, parce qu'elle l'annonce pour 2022, veut avoir suffisamment de poids pour obtenir de ROCHE qu'il fasse de l'interféron pour traiter les patients.

M. le D^r LENGLINE.- Mais ROCHE ne va pas le faire, je pense.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous n'avons pas à régler les problèmes stratégiques du laboratoire ROCHE. Je trouve que là, on mélange les choses. Après, que nous ayons une demande du ministère de reconsidérer le dossier, parce qu'il y a un problème d'approvisionnement, c'est une chose. Mais si l'on ne déroge à la doctrine, parce qu'il n'y a plus rien sur l'étalage, je trouve que c'est un problème.

M. le P^r CLANET.- Il vous restera l'interféron bêta pegylé.

En plus, il y a une petite nuance, celui-là c'est de l'alpha 2b, qui était en fait le SCHERING et ROCHE c'est de l'alpha 2a, c'est à peu près la même chose. Mais là, on mélange deux niveaux de problème qui n'ont, à mon avis, pour le moment rien à voir.

Un intervenant.- On ne peut pas demander à ROCHE de fabriquer du PEGASYS® pour une indication qui n'a pas d'AMM. Cela devient compliqué.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Mais comme Mathilde vous l'a mis dans le chat il y a une RTU. Et je vous signale que dans votre avis, vous avez considéré, pour répondre à Hugues sur l'usage, bien établi. Effectivement, il a été pris en compte, puisque c'est dans les recommandations et que c'est utilisé en pratique courante. Avant que BESREMI® obtienne l'AMM, ils utilisaient bien en pratique courante de l'interféron. C'est donc un comparateur qui est pertinent dans l'avis et cela le restera.

M^{me} le D^r DEGOS.- ROCHE a l'habitude de mettre des médicaments pour lesquels ils ne demandent pas d'AMM et qui sont couramment utilisés. Il n'y a pas que l'interféron, il y en a d'autres, mais c'est au ministère de régler leurs problèmes avec ROCHE, mais nous n'avons pas à régler cela.

M. le P^r CLANET.- Serge, puis Catherine.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, je suis très partagé parce que je suis sensible au fait que d'une part, l'interféron répond à un besoin dans le Vaquez qui ne peut être répondu d'une autre manière, puisqu'il y a cet effet sur les clones.

Et d'autre part, je vois par exemple dans les antibiotiques, le fait que la commission de transparence a aussi de temps en temps des critères d'admissibilité un peu plus larges. Je suis vraiment partagé. C'est vrai, on est tous d'accord pour dire que le dossier n'est pas bon. Néanmoins, est-ce vraiment outrepasser notre scope que de contribuer à ce qu'il n'y ait pas de pénurie dans un an ou deux ?

M. le P^r CLANET.- Catherine.

M^{me} SIMONIN.- Moi aussi, je rejoins évidemment ce dilemme. Je demande à Etienne, s'il ne l'a pas ce médicament ni l'interféron ROCHE, peut-il soigner les patients ou pas ?

M. le D^r LENGLINE.- Je pense qu'il y a une perte de chance.

M^{me} le D^r DEGOS.- ...utilisation de l'interféron, et je suis persuadée que s'il y a une RTU, on régularisera plus la prescription de PEGASYS® et que le problème sera probablement réglé par cette façon.

M. le P^r CLANET.- Oui, mais attends, on est dans le paradoxe où l'on est en train de discuter de faire maintenir un médicament qui n'a pas d'AMM. Et nous sommes avec un médicament qui a l'AMM, qui a essayé de faire une étude qui n'est pas bonne, mais qui est là. On ne peut pas le mettre sous le tapis complètement.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne dis pas qu'on le met sous le tapis. Pour le moment, il faut qu'on voie cela comme ça. Après, nous allons être questionnés par le ministère sur : que faire ? Mais on ne mélange pas les problèmes.

M. le P^r CLANET.- Jean-Christophe, mais Patrick, d'abord.

M. le P^r NIAUDET.- C'est vraiment un problème difficile parce que le dossier est vraiment très mal ficelé. Si l'on accepte, il faudrait apporter beaucoup d'arguments pour dire pourquoi on accepte pour que cela ne fasse pas jurisprudence après. Parce qu'on voit d'autres labos arriver en disant : mais vous avez pris un dossier avec un niveau de fonds qui est déplorable. C'est vrai que par rapport aux patients, pour un interféron pour lequel les recommandations internationales sont inaudible 5.24.19, c'est difficile de le refuser, inaudible 5.24.25 faible expliquant que c'est par rapport aux besoins des patients.

M. le P^r MERCIER.- C'est la raison pour laquelle j'avais écrit y a-t-il des solutions alternatives, telle qu'une ATU de cohorte ou RTU peut-être, je ne sais pas ? Ou alors d'autres solutions si l'on est conduit ou forcé à donner un SMR faible, est-ce que ceci peut être limité par une durée transitoire ?

M. le P^r NIAUDET.- Même si c'est transitoire, Jean-Christophe, ils ne feront pas d'études supplémentaires. Ce qui est demandé, c'est une étude scientifique correcte.

M. le P^r MERCIER.- Je te suis complètement. La seule chose, c'est de trouver une solution alternative pour ménager la chèvre et le chou. La chèvre, c'est que cette étude n'est vraiment pas bonne, et nous ne pouvons pas lui donner autre chose qu'un SMR insuffisant. Mais d'un autre côté, de pouvoir rendre service à tous les collègues de mon cher Étienne, qui se gratte la tête pour savoir comment faire s'ils n'avaient plus d'interférons.

M^{me} le D^r DEGOS.- On fait en deux temps.

M. le D^r LENGLINE.- Françoise a raison. Il faut garder les pieds sur terre, nous ne pouvons pas attendre à ce point le cou à la doctrine. Je m'étais plié au SMR insuffisant. C'est trop compliqué. Ce n'est pas du REGASYS®, déjà, et ils ne démontrent pas la non-infériorité déjà. Je serais très embêté, mais nous avons une doctrine. On analyse des dossiers. Je ne vais pas militer.

M. le P^r MERCIER.- SMR insuffisant et le ministère se débrouille.

M. le P^r CLANET.- Jean-Christophe attends, Mathilde veut intervenir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je vous écoute, vous cherchez une solution pour à la fois attester que l'étude est négative dans une situation particulière. Peut-être que le raisonnement pourrait être que les interférons sont recommandés. C'est un usage établi, toutes les recommandations les mentionnent. C'est le premier interféron à arriver avec une AMM, elle est comparative versus les interférons habituels, et elle est négative.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Non, c'est versus HYDREA®.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pardon, versus HYDREA®, excusez-moi, et elle est négative. Il y a un besoin de disposer de ces médicaments pour leurs mécanismes d'action et vous avez une notion, puisqu'une institution vous l'annonce, qu'une rupture de stock temporaire des peg-interféron. Une solution, pourrait être de se dire finalement, c'est que s'il n'y a pas le PEC Interféron, que celui-ci pourrait être utile. Et dans ce cas, cela pourrait être une place dans la stratégie lorsqu'un interféron est utile et lorsque les interférons classiquement utilisés ne sont pas disponibles. Cela permettrait de garder une place en cas d'indisponibilité des autres interférons. Cela peut être une option.

Mais en sachant que les arguments vraiment sont portés que par le besoin médical. Sachant aussi que le besoin médical est un argument que vous pouvez utiliser, mais cela ne va pas bien haut en termes d'évaluation, clairement. Vous êtes sûr du pari compassionnel, alors que vous estimez que la non-inscription au remboursement peut entraîner une perte de chance pour les patients.

C'est un cas que vous avez dans votre doctrine et qui relève un peu du pari.

M^{me} le D^r DEGOS.- On pourrait donner un SMRI, et peut-être mettre un commentaire en disant qu'il faut qu'il y ait un interféron.

M. le P^r CLANET.- Nous ne sommes pas dans la situation où il y a une rupture d'approvisionnement. Ce que je ne comprends pas, c'est que l'ANSM vont même faire une RTU.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peut-être que je vais vous relire mieux le courrier, parce que je crois qu'il y a des incompréhensions. Ce qu'ils disent c'est que : l'utilisation relève d'une prescription hors AMM. Vu le besoin thérapeutique, un projet de RTU va être élaboré par l'ANSM pour encadrer cet usage hors AMM, puisque c'est une référence et que cela reste du hors AMM. En France, quand on a connaissance de cela, en particulier l'ANSM, ils mettent en place une RTU. Mais que compte tenu de l'arrêt de l'utilisation de PEGASYS®, ils alertent sur le fait qu'il va y avoir des tensions d'approvisionnement temporaire de PEGASYS®. PEGASYS® devait être en arrêt de commercialisation. Après des échanges, l'ANSM a réussi à obtenir le maintien de la commercialisation, mais il y a eu un arrêt temporaire de production de la substance active. Ils annoncent une période de tensions d'approvisionnement sur cette spécialité.

M. le P^r CLANET.- On va passer les commentaires les uns après les autres, et nous allons voter. François LACOIN disait qu'il était d'accord avec Françoise. François ?

M. le P^r LACOIN.- Je suis assez d'accord, mais je suis gêné de prendre une décision parce que peut-être, nous n'en sommes vraiment pas certains, mais il y aura des problèmes de tensions d'approvisionnement. J'ai l'impression que ce n'est pas du tout nos critères de décision. Cela me paraît assez prématuré. Je ne sais pas si la solution, Mathilde, est jouable, mais cela me gênerait de modifier la décision sur cet argument.

M. le P^r CLANET.- François GUEYFFIER.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je suis extrêmement gêné par l'idée d'aller valider les usages. A ce moment-là, je ne sais pas s'il ne faudrait pas faire une analyse des recommandations et ce sur quoi elle se base. Il me semble qu'il y avait des méta-analyses sur la démonstration d'efficacité des peg-interférons, et qu'au moins on ait cela dans le dossier. Dire on va valider celui-là parce qu'il a fait une étude comparative randomisée, même pourrie, mais les autres, je crois qu'ils ont tout de même à un niveau de preuve, ce qui n'est pas totalement négligeable, même s'ils n'ont jamais fait l'effort d'avoir une démonstration un dossier d'AMM. Ils se foutent de l'AMM, ils sont sur le marché, ils sont prescrits. C'est vrai que c'est une situation qui est vachement compliquée pour nous politiquement, stratégiquement. Il ne faut pas y aller à la légère.

M. le P^r CLANET.- Valérie disait : je rejoins Françoise, Valérie tu veux ajouter quelque chose ?

M^{me} le D^r GARNIER.- Non, pas plus, ce sont les mêmes arguments que ceux de Françoise.

M. le P^r CLANET.- Diane, aussi c'est pareil ?

M^{me} le D^r BRAGUER.- Oui, c'est pareil. Je trouve la coïncidence un peu bizarre entre nous, soit dit. Après, il y a encore au moins un an, l'ANSM, c'est son rôle de trouver ailleurs, dans le monde de l'interféron en pegylé, etc. Je crois que là, on va un peu vite à mon avis. Mais bon, c'est aussi la fin de la journée, tout le monde en a assez. Je ne bougerai pas si vite que cela.

M. le P^r CLANET.- Olivier ?

M. le P^r SAINT-JEAN.- Je bougerai d'autant moins que cette doctrine est contraignante indiscutablement, mais il y a d'autres moments où elle nous contraint aussi et où l'on se tait. Par exemple, le fait de ne jamais parler d'argent, cela m'a un peu gêné ce matin pour un produit que je ne nommerai pas.

Cela fait partie des inconvénients de notre fonction. On va dire qu'il faut absolument l'appliquer, sinon c'est la porte ouverte à tous les recours devant le Conseil d'Etat, en disant : regardez ce produit, ils ont produit un effet négatif. J'ai fait un essai négatif, mais on ne m'a pas pris, donc j'attaque. Ce n'est pas acceptable, pour moi. Il faut garder une vraie rigueur.

M^{me} le D^r DEGOS.- ...les écarts à la doctrine, je vous rappelle.

M. le P^r NIAUDET.- C'est vrai que c'est un risque.

M. le P^r CLANET.- Bernard ?

M. le P^r GUILLOT.- Deux commentaires, toujours dans le même sens que ce que dit Olivier et François GUEYFFIER. La première chose, c'est quand il y avait le problème de la liste en sus, on n'analyse pas en fonction de la liste en sus disponible, pas disponible. On analyse en fonction du dossier. Et si c'est un SMR faible, tant pis pour la liste en sus. Là, on a un problème conjoncturel qui arrive aujourd'hui, qui est à une échéance de X. Nous n'allons pas prendre une décision qui va tordre le cou à notre doctrine pour quelque chose de strictement conjoncturel. Je ne bougerai pas là-dessus.

Et je rejoins ce qu'a dit François GUEYFFIER sur la validation des usages. La validation des usages, malheureusement, quelques fois, ils se trompent complètement. C'est-à-dire que l'on fait depuis des années et des choses en médecine sans aucun niveau de preuve particulier. Mais comme c'est l'usage, tout le monde fait comme cela. Et cela ne me paraît pas évident qu'il faille valider des usages alors que l'on a vraiment aucune information, et qu'on a même, plutôt une étude négative.

Franchement, je comprends que l'on discute de tout ça, cela me paraît extrêmement sain de le faire, mais je ne le vois pas quels sont les arguments qui nous ferait changer notre avis par rapport au mode de fonctionnement de la commission avec ses encadrements par rapport à un dossier que l'on analyse, etc.

C'est vrai que la validation d'usage il faudra s'y pencher. Peut-être que cela peut être un élément séminaire. Faut-il avant que l'on fasse une revue de biblio ? Faut-il qu'on aille chercher des méta-analyses derrière les fagots ? Je n'en sais rien, mais dire : comme c'est l'usage, on valide. On risque de valider beaucoup de bêtises.

M. le P^r CLANET.- Bon, nous sommes arrivés au terme de nos commentaires. Nous allons pouvoir voter, mais pour qu'il n'y ait pas de recours et que Françoise est toujours présente, je pense que c'est Françoise qui doit prendre la main pour le vote.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Tout à fait. C'est la Présidente qui met au vote.

Le Chef de projet.- Mathilde, juste avant le vote faut-il aussi voter les comparateurs ou pas ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non. Il faut qu'on réponde à la question du labo : la CT prend en remboursement ou pas le médicament ? Après, on ira sur la partie observation et comparateurs.

M. le P^r CLANET.- Le vote, c'est le maintien ou pas maintien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voulais juste rappeler, parce que le labo demandait.

M. le P^r CLANET.- Elle est la Françoise ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Ils demandent un SMR faible.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ils demandent un faible V.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je redis la même chose. On vote maintien du SMR insuffisant ou SMR suffisant, et on verra après.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, ils demandent du faible V. Juste pour vous rappeler cela. Vous vous rappelez la demande du laboratoire, c'est lorsqu'on est résistant ou intolérant à l'hydroxyurée, dans un périmètre plus restreint, là où la demande initiale était dans l'AMM, où vous avez mis un SMR insuffisant dans l'AMM. Si vous voulez voter différemment dans un périmètre plus restreint, par exemple, cela veut dire qu'il faudra voter contre.

M. le P^r CLANET.- On vote dans ce qu'on avait déjà voté ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voulais juste rappeler aux membres, c'est aussi pour le formalisme que, vu que la demande du laboratoire est de un peu plus restreinte, si vous êtes en faveur de ça, cela veut dire qu'il faut voter contre le maintien de l'avis initial. C'est juste que ce soit plus clair.

Le Président rejoint la séance.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 14 voix favorables au maintien, 3 contre et une abstention..

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc le maintien de l'avis initial.

M^{me} le D^r DEGOS.- On peut couper l'enregistrement ou non ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pas encore parce qu'on avait beaucoup d'observations écrites. Juste pour vous en dire deux mots, vous les avez toutes reçues. Il y avait 80 pages d'observations écrites. Le laboratoire ayant réécrit l'entièreté de votre projet d'avis. Néanmoins, la confirmation de votre vote avec le *wording* de votre avis, si vous en êtes d'accord, on vous propose de maintenir le libellé. Peut-être que notre chef de projet va préciser notamment le point sur les comparateurs ?

Le Chef de projet.- Oui, juste, je revenais sur les comparateurs puisqu'eux remettent en question VERCYTE® comme comparateur cliniquement pertinent. Or c'est un comparateur qui avait été mis dans l'avis de JAKAVI en 2016, et qui a une AMM. Je voulais savoir si oui ou non, on le gardait comme comparateur cliniquement pertinent en deuxième intention.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- En sachant, juste pour préciser que le bureau évidemment a regardé ces observations aussi, et qu'en accord avec votre doctrine, il est proposé de le garder puisque c'est un médicament qui est disponible en deuxième intention.

Un intervenant.- Oui, on le garde.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'était tout, c'est bon ?

Le Chef de projet.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sauf si vous avez des remarques sur les observations que vous avez reçues, mais la confirmation du vote, fait qu'on vous propose d'adopter l'avis aujourd'hui en gardant le format de l'avis initial, puisque vous ne l'avez pas bougé.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tout à fait. Maintenant on peut arrêter l'enregistrement pour expliquer à Pierre ce qui s'est passé.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

sepcystes, 10

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