



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 février 2021

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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. RYDAPT – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je crois que l'expert n'est pas arrivé. Je vais l'appeler.

M. le Pr CLANET.- Est-ce que je peux faire une remarque, en attendant ?

M. le Président.- Bien sûr.

M. le Pr CLANET.- Je l'avais déjà dit, mais je regrette que dans les fiches d'information thérapeutique ou ailleurs, la classe pharmacologique du produit ne soit pas marquée. Par exemple, pour l'anti-TNF, ce n'est pas ce n'est pas marqué que c'est un anti-TNF. J'ai l'habitude de fonctionner comme on me l'a appris, de savoir que le médicament appartient à telle ou telle famille pharmacologique. Ça me paraît important. Je crois qu'il serait important de faire attention à ça dans les documents. Quelques fois, pour aller trouver ce que c'est, quand on ne connaît pas tout, il faut aller jusqu'à la fin de la fiche et parfois, ce n'est pas marqué. Le fait que ce soit un anti-TNF n'est marqué nulle part. C'était ma remarque, il ne faut pas l'oublier.

M. le Président.- Ce doit être un oubli, non ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, ce n'est pas un oubli, dans le sens où ce n'est pas un élément qui est demandé dans la FIT. Par contre, c'est un élément qu'on peut rajouter sans aucun souci, si vous le souhaitez. Il faut que l'on modifie le *template* des FIT et on va le faire plutôt au fil de l'eau, si ça vous va, pour les nouvelles FIT. On va modifier le *template* pour faire apparaître la classification pharmacologique.

M. le Président.- On ne peut pas réviser sur les fiches passées, au moins démarrées en 2020 ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si, on peut toujours, mais du coup, il faut rattraper toutes les FIT, les repasser toutes en commission.

M. le Président.- Non, on dit qu'on démarre en 2021. C'est possible ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, en 2021.

M. le Dr BINARD.- D'autant plus que Michel a raison, parce que s'il parle du CONSENTYX, ce n'est pas un anti-TNF, d'où l'apport en plus.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On va modifier les *templates* pour faire rajouter la classe pharmacologique. On pourra discuter des FIT dans un autre organe, notamment en séminaire et de l'intérêt de ces documents, du travail généré par la commission pour un intérêt... Il n'y a pas de souci, dans cette attente, on peut faire ça, pas de problème.

M. le Président.- C'est important, ce que tu viens de dire.

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

M. le Président.- Notre expert est arrivé. On le fait rentrer ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, je le fais entrer.

M. le Président.- Bonjour, Monsieur Lavigne. Merci de nous avoir rejoints pour l'évaluation du produit RYDAPT. On va d'abord écouter de notre chef de projet. Ensuite, on écouterait votre expertise, si vous en êtes d'accord. Merci.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui RYDAPT, la midostaurine, dans le cadre de sa réévaluation à la demande de la commission concernant son inscription dans le traitement des patients adultes présentant une mastocytose systémique agressive, une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie maligne ou une leucémie à mastocytes en monothérapie.

Pour rappeler le contexte de cette réévaluation, RYDAPT a obtenu cette AMM en septembre 2017 sur la base des résultats d'une étude de phase 2 non comparative ayant inclus 116 patients. Le critère de jugement principal était le taux de réponse global défini par la proportion de patients obtenant une réponse majeure ou partielle et comparé à un seuil théorique de 30 %. Le taux de réponse global avait été de 60 %.

Lors de son avis d'inscription de juin 2018, vous avez considéré que le SMR était faible et que RYDAPT n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie de prise en charge. Compte tenu des données cliniques portant sur un faible effectif de patients et du peu de données cliniques à court et long terme, vous avez souhaité disposer de données supplémentaires permettant d'évaluer l'impact de RYDAPT à partir d'un registre, notamment la base CEREMAST, avec un recueil exhaustif des patients avec la mastocytose systémique agressive associée ou non à une autre hémopathie maligne ou une leucémie à mastocytes. Ces données devraient permettre de définir notamment l'usage du médicament, les caractéristiques des patients, leurs antécédents de traitement, la durée de traitement, ainsi que la tolérance. Vous aviez souhaité obtenir ces informations dans un délai maximal de deux ans, afin de pouvoir réévaluer le médicament.

Contrairement à ce qui avait été annoncé en audition, le laboratoire n'a donc pas été en mesure d'analyser les données du registre CEREMAST. Le laboratoire a justifié cette non-réalisation par le caractère non exploitable des données en novembre 2018 et par les délais nécessaires à la contractualisation de cette nouvelle analyse avec le responsable du registre. Ces deux éléments rendaient incompatible la réalisation de l'étude dans les délais fixés par la commission et le laboratoire a proposé à la place la réalisation d'une étude sur les données du SNIIRAM.

Les données fournies à l'appui de cette réévaluation reposent sur l'étude ACHARY et sur le rapport final d'ATU. Rapidement, l'étude ACHARY est une étude observationnelle descriptive longitudinale réalisée à partir des données du SNIIRAM chez les patients adultes ayant eu au moins un remboursement entre le 1^{er} janvier 2012 et le 30 septembre 2018. Les patients qui ont eu une leucémie aiguë myéloïde sans mastocytose systémique associée (c'est l'autre indication du RYDAPT) au cours des six années précédant la date du premier remboursement ont été exclus. Les données suivies ont été arrêtées au 31 décembre 2018. Au total, l'étude ACHARY a inclus 81 patients adultes. Cependant, le laboratoire indique qu'avant 2016, les données d'ATU ne remontaient que de façon partielle dans le SNIIRAM et que cette information lui avait été confirmée par la CNAM. Les données de l'étude ACHARY sont donc

probablement incomplètes, puisque le laboratoire a estimé que sur la même période, 115 patients avaient débuté RYDAPT via l'ATU.

Sur la base des données fournies dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire revendique un SMR modéré au lieu de faible et un changement dans la stratégie thérapeutique comme traitement de première ligne de choix. M. Christian Lavigne a expertisé ce dossier, donc je lui laisse la parole.

M. LAVIGNE.- Merci. Je ne vais pas rappeler la problématique de la mastocytose, mais globalement, c'est une hémopathie qui a beaucoup de formes bénignes, mais a un petit nombre de formes rares et pour lesquelles on est un manque de traitement. Jusqu'à RYDAPT, il y avait eu des traitements un peu classiquement recommandés, mais sans étude contrôlée, bien sûr. C'était notamment la cladribine à laquelle on reprochait une toxicité assez importante et par ailleurs, une efficacité difficile à évaluer, mais ce traitement continue à être utilisé. Son souci principal, c'était tout de même la toxicité hématologique chez les patients qui par ailleurs ont souvent une problématique hématologique, notamment des cytopénies.

L'arrivée de RYDAPT constitue l'arrivée d'un premier traitement évalué dans ces pathologies de forme grave de mastocytose systémique, sachant que les deux études initiales n'étaient pas des études contrôlées. Elles étaient plutôt en comparaison de données historiques. C'était la grosse faiblesse.

L'étude ACHARY a permis d'augmenter le nombre de patients évalués, du moins observés avec le RYDAPT. Ça inclut 81 patients. La population est à peu près équivalente à ce qu'on avait dans les études sur RYDAPT et aussi dans les descriptions de cohortes de mastocytose sévère. Les patients étaient âgés de moins de 60 ans en moyenne avec une forme de mastocytose agressive, avec une petite partie de mastocytoses associées aux autres hémopathies et une petite minorité de leucémies à mastocytes. C'est vrai que cette forme est très sévère, avec une mortalité très rapide. Déjà il y a une hétérogénéité dans la population étudiée. L'intérêt de cette étude ACHARY, c'est qu'on a une description un peu plus précise de cette cohorte de patients traités. On voit qu'il y a beaucoup de comorbidités qui sont liées ou non à la mastocytose. Liée à la mastocytose, c'est notamment une hépatopathie, puisqu'il y a une infiltration hépatique possible, une ostéoporose qui est aussi une complication de la mastocytose. Il y avait aussi des patients qui avaient les comorbidités de l'âge en question, c'est-à-dire une cardiopathie, un diabète, un cancer solide, etc. Bien sûr, dans la petite moitié ayant une mastocytose systémique associée à une autre hémopathie, il y avait y avait une autre hémopathie. Ce sont des patients qui avaient déjà des complications, notamment de beaucoup de cytopénies. C'est un peu la problématique de ces patients, mais finalement, ça rejoint un peu le traitement des hémopathies, c'est qu'on a des traitements toxiques sur le plan hémato chez des patients qui ont une atteinte hématologique. À peu près un quart de ces patients avaient déjà eu un traitement avant, donc finalement, on est déjà en situation presque de premier traitement, de traitement de première intention du RYDAPT.

Cet observatoire retrouve des données relativement voisines de ce qu'on avait dans les études cliniques initiales. Je ne sais pas dans quelle mesure on peut demander s'il n'y a pas des traitements des patients de l'étude dans le registre. C'est toujours compliqué, parce que ce sont vraiment des petites cohortes et les patients sont étudiés par différents biais. Ça ne permet pas de calculer vraiment une durée de survie moyenne, puisque dans la population en

question, la survie moyenne était de dix mois, ce qui n'est pas énorme. Dans la leucémie à mastocytes, elle était encore plus brève, mais on n'arrivait pas encore à la durée médiane de survie. C'est un peu le problème, c'est que ce registre avait des données manquantes et notamment dans la durée, les patients qui n'étaient pas forcément revus, en tout cas pris en compte dans l'étude.

Le taux de survie global est quand même estimé à cinq ans à partir du diagnostic de la mastocytose systémique et non pas du traitement par RYDAPT. Dans l'ensemble des formes il y avait 56 % de survie pour la mastocytose systémique agressive et à peu près la même chose, soit 46,9 % pour la mastocytose associée à une autre hémopathie. La survie à cinq ans était nulle pour la leucémie à mastocytes, mais ça rejoint la gravité de cette pathologie. Là, on a des données avec un nombre de patients qui n'est pas négligeable. Il y a toujours la problématique du faible nombre de patients dans cette indication. Comme le disait M. De Boissieu, il n'y avait probablement pas d'exhaustivité par rapport aux patients qui avaient été inclus par l'ATU et finalement, cette étude est un peu conforme aux résultats des études contrôlées de RYDAPT et n'apporte pas non plus de donnée supplémentaire sur une éventuelle efficacité, etc. On n'a toujours pas de comparaison avec d'autres traitements.

Le son principal intérêt, c'est qu'à mon avis, ça montre les caractéristiques de ces patients à l'inclusion et le fait que forcément, un traitement qui a ses propres toxicités – on le verra peut-être un peu plus tard avec le recueil d'informations sur les ATU – administré à des patients qui sont déjà avec des comorbidités importantes, le taux de maintenance du traitement peut paraître assez faible.

Voilà, je ne sais pas si je continue sur le recueil d'informations sur les autorisations temporaires d'utilisation.

M. le Président.- Oui, allez-y. On discutera et on vous questionnera après.

M. LAVIGNE.- Là, c'est un autre angle d'observation, puisque c'étaient les patients qui traités en ATU entre 2012 et 2017, au nombre 114. Là encore, il y a probablement des patients en commun dans toutes les études. Je mettrai de côté les enfants, parce que je ne connais pas ce sujet-là et il n'y avait que deux enfants. Là encore, la moyenne d'âge est de 65 ans. 85 % de ces patients étaient traités pour une mastocytose agressive et 10 patients avaient une leucémie à mastocytes. Il y avait d'autres indications, mais qui ne sont pas dans l'AMM, pour neuf patients. La moitié de ces patients environ avait déjà reçu un traitement qui était soit une chimiothérapie, un cytoréducteur et le principal cytoréducteur était la cladribine. Ça rejoint bien la problématique des traitements qui sont à disposition pour l'instant. Ce qui est intéressant, c'est qu'au départ, il y avait un grand nombre de patients qui avaient une myélopénie, notamment une neutrophilie et en deuxième lieu anémie ou une thrombopénie.

La dose prescrite est finalement celle qui a été reprise dans l'AMM. Le problème de cette étude, c'est qu'il y a beaucoup de données manquantes. Par exemple pour mesurer la durée de l'ATU, de prise de traitement, on n'avait des données que pour 42 patients, donc c'est toujours un peu compliqué. Un tiers des patients analysables avait eu au moins un arrêt temporaire de traitement, mais globalement, ce qui ressort, c'est que chez les patients qui gardaient le traitement, ils gardaient le plus souvent la dose initiale. Ça veut dire que c'est en faveur d'une tolérance qui est relativement bonne, en tout cas chez un sous-groupe de

patients. On voyait aussi que dans ce sous-groupe de patients analysables, la moitié de ces patients gardait le traitement à deux ans. Garder le traitement, ça veut dire qu'ils n'étaient pas décédés, que le traitement était probablement efficace et bien toléré.

La cause d'arrêt n'était pas toujours connue, parce que parfois, le patient n'était plus sous ATU, mais on ne savait pas bien pourquoi. On a pu analyser cette donnée chez les 53 patients. Là, les causes d'arrêt sont relativement prévisibles. Il n'y en a dix qui l'ont arrêté parce que la maladie progressait et on en déduit donc que ce n'était inefficace. Quelques patients l'arrêtaient par souhait personnel. Neuf patients l'arrêtaient pour un événement indésirable. C'étaient essentiellement des troubles digestifs et de la cytopénie. Quand on fait un petit tour des collègues, c'est effectivement ce qui pose le plus de soucis. C'est la cytopénie, en sachant que beaucoup de patients avaient déjà une cytopénie au départ. Chez les 53 patients pour lesquels on a la donnée de la cause de l'arrêt du traitement, 19 patients étaient décédés, *a priori* en majorité pour un événement non lié au traitement, en tout cas ce n'était pas un effet indésirable. C'était essentiellement lié à la progression de la mastocytose ou de l'hémopathie associée. Forcément, les formes avec hémopathie associée, ça complique encore la maintenance du traitement. En théorie, il pourrait être efficace sur le versant mastocytose et inefficace sur l'hémopathie associée.

Sur l'assurance biologique, on s'attend effectivement à avoir pas mal de neutropénies, d'anémies et de thrombopénies essentiellement. Il y avait aussi des altérations du bilan hépatique, mais c'était rarement en cause dans l'arrêt du traitement. Pour les 46 patients pour lesquels la réponse thérapeutique a pu être analysée, 41 patients avaient une réponse majeure au traitement, avec 7 rémissions complètes, 22 rémissions partielles, 11 réponses cliniques pures. Ça correspond à peu près à ce qu'il y avait dans l'étude. Le souci, c'est qu'on pourrait se dire qu'il y a un super taux de réponse, parce qu'on est à 80 %, mais il y a probablement des données manquantes et on n'a pas les informations chez les patients qui n'ont pas gardé le traitement.

En termes de pharmacovigilance, il n'y a pas eu de découverte. Le profil de toxicité était déjà bien anticipé. Les effets indésirables attendus : sepsis, cytopénie, troubles digestifs à nouveau. Il y a beaucoup de troubles digestifs, pas forcément des choses graves, mais ça peut quand même amener à l'arrêt du traitement. Puis il y a l'évolution de la pathologie sous-jacente et plus rarement des atteintes hépatiques sous toxidermie. Il y a aussi des œdèmes. Le sepsis est finalement relativement peu représenté. Les effets secondaires les plus fréquents étaient les troubles digestifs.

Cette étude permet de rouvrir un peu l'éventail des patients traités. Ça ne bouleverse pas l'image qu'on a du traitement en termes d'efficacité, c'est-à-dire un premier traitement qui est globalement assez efficace, avec un taux de maintenance qui est bon ou pas, ça dépend comment on voit les choses. C'est dans le sens où on est quand même dans une pathologie néoplasique sévère et qu'il y a beaucoup de patients qui évoluent aussi malgré le traitement. Forcément, le taux de maintenance est diminué en proportion. On a l'impression que finalement, c'est un traitement qui va être irrégulièrement efficace, mais quand il est bien toléré, il va pouvoir être maintenu assez longtemps, avec un bénéfice manifeste chez le patient. De ces données-là, on ne peut pas encore déduire des problématiques d'amélioration de mortalité et le design ne le permet pas du tout.

Globalement, ce qu'on peut en tirer comme conclusion, c'est que ces deux études qui sont imparfaites, avec des données manquantes, des biais de sélection, n'apportent pas de surprise sur la tolérance et confirment qu'il y a probablement une petite majorité de patients qui tire bénéfice du traitement sur une durée qui n'est pas négligeable.

Comment on le replace dans la pharmacopée actuelle ? Je vais répéter un peu ce que j'ai dit tout à l'heure, globalement, on a peu de traitements à disposition. Le principal, c'est la cladribine qui est donc très hématotoxique, qu'on utilise tout de même avec parcimonie. Le RYDAPT apporte clairement une nouvelle solution dans la mastocytose agressive. Ce n'est probablement pas la solution définitive, parce que des molécules sont en cours d'étude et pourraient être plus intéressantes, mais elles sont de la même famille. Ce sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase. Toute la problématique de ces molécules, c'est d'avoir une spécificité suffisamment bonne sur le récepteur en question et d'avoir une toxicité la plus faible possible, les deux notions allant souvent ensemble. Le panorama thérapeutique n'a pas changé depuis la première évaluation, il y a deux ans. Il y a des traitements classiques, principalement avec la cladribine qui sont utilisés, mais qui n'ont pas fait l'objet d'étude. RYDAPT a fait l'objet de deux études principalement qui sont imparfaites, mais qui ont le mérite d'exister et sont les meilleures études à notre disposition pour l'instant. On est dans un processus assez évolutif, avec l'arrivée des études de phase 1 qui sont relativement prometteuses pour ITK, notamment l'iprabitinip. Il y a encore d'autres ITK qui sont en cours d'étude, probablement avec une meilleure tolérance et une meilleure efficacité, parce que ce n'est plus spécifique du récepteur KIT qui est en cause dans la mastocytose. Les choses n'ont pas beaucoup changé depuis 2018, il n'y a pas eu non plus de nouvelle étude thérapeutique d'envergure dans ces formes de mastocytose.

Je suis prêt à répondre à vos questions.

M. le Président.- Merci beaucoup pour tous les commentaires très précis. Serge Kouzan a une question.

M. le Dr KOUZAN.- Bonjour. Ce que je comprends, c'est qu'il n'y a rien de nouveau sur ces études de suivi. Cette maladie semble assez hétérogène, si je comprends bien. On ne peut pas refaire le passé, mais peut-être pour les nouvelles molécules, dans les études en cours, comment est abordée cette hétérogénéité ? Est-ce qu'il y a des comparateurs ? Est-ce qu'on va retomber dans la même ornière que maintenant ? C'est-à-dire qu'on a des études ouvertes et finalement on ne sait pas étalonner la quantité d'effets.

M. LAVIGNE.- Je n'ai pas tous les détails, parce qu'il n'y a pas grand-chose de publié, malheureusement. Je n'ai pas pris le temps de regarder ça. Oui, c'est effectivement très hétérogène. Déjà, sur les trois formes qui sont mises dans le même paquet, le cas le plus intéressant, c'est la leucémie à mastocytes qui a un pronostic effroyable. On pourrait se dire qu'il faudrait faire une étude spécifique sur cette leucémie à mastocytes, mais il y a vraiment trop peu de patients. C'est pour ça qu'elle est incluse dans les études, pour essayer d'avoir à la fin une indication quand même, malgré le faible nombre de patients. C'est vrai que ça gêne un peu l'évaluation. Il y a la même problématique avec la mastocytose associée aux hémopathies ou à une autre hémopathie. Pour le coup, on peut être efficace sur la mastocytose et ne pas empêcher l'autre hémopathie d'évoluer. Ça crée encore une autre hétérogénéité.

Finalement, le groupe le plus homogène, c'est la mastocytose agressive avec complications d'organes, pour schématiser. C'est la forme qui est la plus sensible au traitement, généralement. Je n'ai pas regardé, mais malheureusement, je ne crois pas que ce soit *versus* (*inaudible*, 00.45.30). Je suis désolé, je n'ai pas l'info. Avec cladribine, etc., c'est compliqué, parce que finalement, si on réfléchit, on n'a jamais évalué l'efficacité de la cladribine de façon formelle. L'utiliser comme comparateur est donc un peu compliqué, mais je ne peux pas vous répondre plus.

M. le Président.- OK. Julien Peron a une question.

M. le Dr PERON.- Bonjour et merci. Ma question était vraiment similaire à celle de Serge concernant l'hétérogénéité de la pathologie. C'est donc bon, je vous remercie.

M. LAVIGNE.- Si je peux compléter sur l'hétérogénéité, les critères d'inclusion, c'est aussi parce qu'il n'y a pas beaucoup de patients et qu'après, ce sont des considérations bêtement pratiques. Si on ne faisait que dans la mastocytose agressive, on n'aurait probablement pas la puissance statistique nécessaire.

M. le Président.- OK. Un commentaire d'Etienne Lengliné.

M. le Dr LENGLINE.- Merci beaucoup pour votre exposé. Je n'avais pas participé à l'évaluation initiale en 2018. Ce sont plus des commentaires. En effet, on voit bien la difficulté d'évaluer des médicaments dans cette maladie, parce que c'est plus un mélange de pathologies très hétérogènes où le besoin de santé est assez variable en fonction des personnes, en fonction du fait que la dégradation de l'état de santé soit liée plutôt aux symptômes d'activation mastocytaire ou à l'infiltration des organes. Finalement, c'est pour plus de la moitié des patients qui ont une mastocytose systémique liée éventuellement à la pathologie hématologique associée qui peut nécessiter en elle-même un traitement parfois plus urgent ou plus important que le traitement de la mastocytose systémique. On voit bien toutes les imperfections de l'étude initiale sur l'absence de groupe contrôle, mais aussi de critère de jugement. Ils se sont intéressés essentiellement aux signes de dysfonction d'organes, ce qu'on appelle les signes C de la mastocytose.

Ce que j'ai compris de l'évaluation initiale, c'est qu'il y avait eu une demande d'avoir l'analyse de la cohorte du centre de référence qui n'aurait finalement pas permis de répondre à la question de l'amélioration du service médical rendu, puisque ça ne génère évidemment pas de cohorte de contrôle. Ça aurait pu donner un peu de granulosité sur l'effet des traitements, sur éventuellement différents paramètres de réponse aux besoins de santé des patients et des maladies associées. Clairement, pour moi, le dossier ne fournit pas les données qui ont été demandées. En gros, c'est une base de données médico-administratives où on cherche des malades qui ont eu une prescription de RYDAPT. On exclut les LM, mais je ne le sais pas très bien comment ils font pour être sûrs que dedans, il n'y ait pas de LM associée à des mastocytoses systémiques. Ils disent qu'ils les ont exclues, mais on ne sait pas très bien comment. Sur les données d'ATU, je suis toujours extrêmement réservé sur la qualité des données, notamment le suivi des fiches ATU, parce que ce n'est pas leur fonction de faire ce genre d'étude.

Je sais bien que c'est très compliqué. C'est quasiment un essai de basket, puisque finalement,

on traite avec un médicament plusieurs pathologies qui ont en commun cette infiltration mastocytaire anormale, avec dans 95 % la D816 de c-KIT. Je crois que les nouvelles données qu'on a ne répondent pas aux questions que l'ancienne commission avait posées auparavant. Elles ne répondent pas vraiment non plus à la demande de la commission. Des membres de la commission avaient jugé à l'époque qu'on n'aurait pas les réponses aux questions.

Il est dommage qu'ils ne l'aient pas fournie au dossier, mais entre-temps, il y a eu la publication des données sur les symptômes et la qualité de vie des patients inclus dans l'essai considéré comme pivot de phase 2. Le RYDAPT, je l'utilise quasiment quotidiennement pour d'autres pathologies, pour la LM, mais il y a des données sur les symptômes et la qualité de vie qui ne sont pas nulles. À mon sens, les données fournies ne devraient pas être de nature à modifier tellement l'avis qui avait été donné en 2018.

Désolé, c'était un commentaire un peu long, mais il est important de dire que le dossier n'était pas la demande de la commission initialement.

M. LAVIGNE.- Je partage tout à fait votre avis. Sur les symptômes effectivement, parmi les cliniciens, on voit qu'il y a une amélioration des symptômes, notamment des symptômes de dégranulation des mastocytes. C'est un traitement qui peut même parfois être tenté dans des formes moins agressives, mais très symptomatiques et qui peut être intéressant, avec une limite sur la toxicité, mais qui finalement n'est pas forcément (*inaudible*, 00.51.28).

La difficulté dans la mastocytose est que premièrement, c'est une maladie rare, que deuxièmement, elle est très hétérogène et que troisièmement, le critère d'évaluation est très compliqué à déterminer, peut-être plus que dans d'autres hémopathies. Il y a effectivement ce mélange de signes C qui sont déjà assez variés, puisque ça peut être le foie, les cytopénies, etc. À mon avis, il ne faut pas mettre les autres dans les critères, parce que c'est encore tout à fait autre chose. Il y a aussi les signes de dégranulation mastocytaire. On n'a donc pas de critère composite qui permettrait de faire un taux de réponse sur les deux tableaux, sachant qu'en plus, on pourrait tout à fait avoir moins de signes de dégranulation et une aggravation hématologique, à la limite. C'est vraiment très compliqué.

En écoutant, j'y suis allé voir sur ClinicalTrials et *a priori*, au moins sur l'un des essais, il n'y aura pas de groupe contrôle, en tout cas de comparatif. Ça montre que la problématique du groupe contrôle, même avec le temps et avec les recommandations des autorités de santé, c'est compliqué. C'est compliqué, parce qu'on ne peut pas laisser des gens avec un placebo et finalement, on n'a pas confiance aux comparateurs. C'est toujours le problème de se comparer à un traitement comme le RYDAPT qui est « mal né », c'est-à-dire que l'évaluation initiale n'est pas très bonne. Le risque de comparer un nouveau traitement avec lui, c'est de se dire, si c'est équivalent, que finalement, RYDAPT n'est peut-être pas génial, que ça n'apporte rien de nouveau et d'avoir un mauvais comparatif. Travaillant sur beaucoup de maladies rares différentes, c'est vraiment la problématique récurrente, c'est-à-dire qu'on a du mal à avoir une étape suffisante, un seuil suffisant, pour ensuite rentrer dans de l'*Evidence-Based Medicine* de qualité.

M. le Président.- Merci. Bernard Guillot, je suis désolé, je n'avais pas vu que tu avais une question.

M. le Pr GUILLOT. - J'ai une question et un commentaire pour aller dans le sens de M. Lavigne. Pour la commission, c'est une maladie rare. Ce qui est un peu robuste, c'est la classification qui est admise dans le monde entier et c'est là-dessus qu'on se base globalement pour apprécier les médicaments. Si on voulait être pur, on ne pourrait jamais faire d'essai que sur les formes agressives, que les formes à leucémie ou que les formes avec une leucémie mastocytaire. C'est un tellement petit nombre d'unités, que même au niveau européen, voire mondial, on n'arriverait pas à avoir des cohortes suffisantes.

Sur la deuxième hétérogénéité, M. Lavigne l'a dit, mais je crois qu'il faut que la commission comprenne bien, dans la mastocytose, on a toujours deux types d'expression de la maladie. C'est d'une part le syndrome tumoral, avec l'infiltration de la moelle, l'infiltration des viscères, l'ostéoporose, etc. qui donnent une symptomatologie spécifique à l'organe et donc extrêmement polymorphe dans l'expression selon les patients. Déjà, le syndrome tumoral est extrêmement variable. La deuxième chose un peu plus univoque, ce sont les manifestations liées à la dégranulation, c'est-à-dire la libération de médiateurs inflammatoires et tous les symptômes d'hypotension, de difficultés respiratoires, etc. qu'on peut avoir dans cette maladie. Là, c'est un peu plus univoque. C'est transversal par rapport aux différentes formes de la maladie, mais c'est symptomatique. C'est vraiment une maladie compliquée à cause de ces aspects-là, ce qui rend les évaluations compliquées. Je ne dis pas qu'elles ne sont pas faisables, mais qu'elles sont compliquées.

Je passe à ma question. À la commission, lorsqu'on avait jugé ce dossier, on attendait quand même beaucoup de CEREMAST. C'est une structure de coordination qui ne fonctionne pas si mal, avec pas mal d'échanges, des possibilités de staffs communs, etc. On attendait beaucoup un relevé de données des patients inclus dans CEREMAST, ce qui aurait donné une vision observationnelle de cette maladie et des patients sous RYDAPT dans cette maladie. Comment vous expliquez qu'on n'ait pas pu avoir de données, que laboratoire n'a donc pas pu, pas voulu, souhaité utiliser ça ? Ça aurait été beaucoup plus intéressant que la base de données SNDS. Je partage l'avis d'Etienne, je ne sais pas très bien comment le SNDS a fait pour séparer les leucémies strictes des mastocytoses agressives éventuellement associées à des leucémies. Je suis un peu perplexe là-dessus. Si vous avez une explication sur la non-utilisation de CEREMAST, je suis preneur.

M. LAVIGNE. - Je ne suis pas dans le secret des dieux, mais ce que j'imagine, et dans tout le domaine des maladies rares, c'est la même chose, c'est que les centres de référence ont beaucoup de mal à faire des registres de qualité exhaustifs et bien remplis. Là, on rejoint une problématique et je vais devenir un peu militant, c'est qu'on demande aux centres experts des maladies rares, notamment les centres de compétences, de remplir des registres, d'avoir des données très précises sur chaque patient en fonction du traitement, etc., mais il n'y a pas de moyen dédié et c'est impossible à faire. Des filières se débrouillent un peu mieux, parce qu'elles sont très structurées, qu'il y a beaucoup de patients, un peu plus de moyens et on arrive à peu près à s'en tirer. Sur un centre de référence comme la mastocytose qui a des moyens essentiellement concentrés sur le centre de référence, il est très compliqué d'avoir une base de données qui serait... Les patients sont partout. Le centre de référence est à Necker, mais les patients sont suivis dans dix ou quinze centres en France. À notre échelle, nous sommes incapables de remplir ces registres, parce que c'est trop chronophage. Il ne m'étonne absolument pas qu'on n'ait pas de base fiable. Ça a été une discussion entre

Olivier Hermine, le responsable du CEREMAST et le laboratoire de dire : « On ne va rien tirer de ça. »

M. le Pr GUILLOT.- Oui, mais quand même, le laboratoire qui soutient RYDAPT est Novartis. Je crois que Novartis a les moyens d'aller dépêcher des ARC dans tous les centres de compétences pour retourner au dossier source et retrouver les données. S'ils veulent s'en donner la peine, ils peuvent, franchement. On aurait eu des données beaucoup plus propres que celles du SNIIRAM, dans cette indication-là. Les données du SNIIRAM peuvent être propres, mais c'est dans cette indication-là, dont vous avez bien expliqué la complexité.

M. LAVIGNE.- Je ne peux pas vous dire pourquoi ils n'ont pas choisi ça, parce qu'effectivement, ce ne sont pas des milliers de patients, c'était accessible et on sait parfaitement où le traitement a été prescrit. Oui, c'était sûrement faisable. Je ne sais pas pourquoi ils ne l'ont pas fait. C'est compliqué, ça aurait été rétrospectif quand même, mais un probablement un peu plus exhaustif.

M. le Président.- Il y a une question de Patrick Dufour.

M. le Dr DUFOUR.- Juste une précision, on est un peu surpris par la discordance qu'il y a entre les données du SNIIRAM et de l'ATU. *A priori*, il devrait y avoir un recoupement des patients, ce qui n'est pas le cas. Il y a à peu près 30 % de différence en nombre total. Qu'est-ce qui explique ça ? Il y a l'absence de remontée, c'est ce qui est dit dans les textes.

Ma deuxième question : ces patients sont complètement différents de ceux de l'analyse initiale que nous avons eus précédemment. Si ça se recoupe aussi et qu'on rediscute trois fois des mêmes patients, il est sûr que ça n'apporte pas grand-chose.

M. LAVIGNE.- L'essai était international, donc il y a peu de chances que... Là, c'étaient des patients français, dans les études dont on parle aujourd'hui. Pour le coup, le recoupement entre les deux études initiales de RYDAPT et les deux études qu'on a vues aujourd'hui, ça peut être que quelques patients, mais pas plus. Après, entre les deux études dont on a parlé aujourd'hui, je n'ai pas de visibilité, mais j'ai l'impression qu'il peut y avoir des patients en commun. La façon d'extraire les patients est tellement différente, que c'est pour ça qu'on a des discordances en termes de nombre, même de taux de maintenance du traitement. Ce n'est vraiment pas du tout la même approche et ça prouve qu'aucune de ces études n'est probablement très fiable et exhaustive.

M. le Président.- Françoise, tu avais des commentaires.

M. le Dr DEGOS.- Ce sont des commentaires et des questions auxquelles vous avez répondu ou pas répondu, parce que personne ne sait.

M. le Président.- Je fais quand même un commentaire sur les centres de référence. Les moyens importants, oui, mais pas au point... Je crois qu'aucun budget alloué aux centres de référence ne permet de monter un registre.

M. le Dr DEGOS.- Il y a eu des postes de PH qui ont été largement distribués.

M. le Président.- Oui, mais les gens préfèrent des postes de PH, que de monter un registre. Clairement, c'est un problème récurrent dans les centres de référence.

M. LAVIGNE.- Après, c'est en train d'avancer, parce qu'il y a la base de données qui va être nationale. Il faut l'implémenter sur les systèmes d'information des hôpitaux, sinon on ne va jamais y arriver. Quand on a plusieurs centres de compétences dans un service, il faudrait pour chacun des patients saisir des données et ce n'est pas possible. Après, les centres de référence ont effectivement plutôt choisi d'améliorer la prise en charge, de faire de la recherche, de structurer le réseau. Les bases de données paraissaient tellement inaccessibles, que ça n'a pas été trop...

M. le Président.- Ce qu'il y a, c'est que les budgets des centres de référence et des filières se sont quand même un peu modifiés. Maintenant, ils permettent de financer des ARC. Le financement des ARC permet d'alléger le coût des registres, parce qu'une partie de l'alimentation des registres et éventuellement de l'utilisation est faite par les ARC et ça rend un peu moins cher le prix de revient des registres. Les registres eux-mêmes ne sont pas finançables par les centres de référence, parce que ce sont des budgets trop importants.

Un intervenant.- En même temps, Novartis peut aider.

M. le Président.- Tout à fait, les laboratoires peuvent mettre la main à la pâte.

M. LAVIGNE.- Un autre écueil est qu'il n'y a pas beaucoup de laboratoires qui sont prêts à investir dans la mastocytose. Le danger serait d'avoir un financement d'un laboratoire. Là, pour le coup, il y a des centres de référence qui ont clairement dit non, parce que c'était trop dangereux.

M. le Président.- Tout à fait, ou alors il faut que ce soit très encadré, en laissant l'ouverture à ce qu'un autre laboratoire s'associe secondairement, mais c'est compliqué sur le plan juridique.

François Gueyffier, tu avais des commentaires sur ce thème.

M. le Pr GUEYFFIER.- Oui, mais ça rejoint complètement les discussions. C'est un problème de structuration, de suivi de telle cohorte. Il faudra trouver des moyens que les financements que les laboratoires mettent pour faire des études soient contributifs au travail des centres de référence, avec des contraintes de suivi et de registres efficaces. Je n'imagine pas encore les façons d'arriver à ce but. Il y a peut-être aussi des histoires de mutualisation entre les centres de référence sur différentes pathologies en termes de moyens de suivi Tech et ARC et la problématique des bases de données de soins, c'est une problématique assez générale et c'est vrai que c'est peut-être l'occasion, une fois de plus, de réfléchir à la structuration de tout ça. On le fait et maintenant, je ne sais pas quelle suggestion remonter. Il est sûr que nous discutons, mais ce n'est pas nous qui décidons ce genre de choses.

M. LAVIGNE.- Ça s'est fait. Notamment pour la maladie de Fabry, sur un nouveau traitement, le laboratoire a financé clairement une étude post-commercialisation, avec des ARC, des données de tolérance, de suivi. C'est donc possible.

M. le Président.- Il est vrai que nous, HAS, nous sommes demandeurs de ces données. On représente une institution étatique et je trouve qu'en face, en regard, il devrait y avoir un système de registres lui aussi étatique. C'est clair, il y a eu une faille à ce niveau-là.

M. LAVIGNE.- Le souci est qu'il y a beaucoup de maladies rares aussi.

M. le Président.- Oui, bien sûr, mais il devrait y avoir une plateforme commune qui soit adaptable. Peut-être que je rêve un peu, mais l'idéal devrait être une structure de type agence.

M. LAVIGNE.- Il y a une base de données globale maladies rares qui est en train de se mettre en place, connectée sur les systèmes d'information. J'espère que ça marchera.

M. le Pr CLANET.- Je trouve que toute cette discussion vis-à-vis de nos décisions est assez problématique, parce que nous nous rendons compte qu'une fois que les laboratoires ont passé l'AMM et qu'ils ont le remboursement, ils ne mettent pas les quelques moyens qui permettraient d'avoir des réponses. Ça nous met un peu devant notre impuissance, parce qu'aujourd'hui, si nous voulions sanctionner le laboratoire, parce que nous n'avons pas les données du registre, le seul moyen serait de sanctionner les patients, ce qui est impossible. Dans tous les cas, on se trouve dans une situation où on aurait besoin d'avoir des données et on va se trouver de plus en plus dans ces situations-là, avec les maladies rares. On voit très bien qu'il y a de temps en temps quelques laboratoires qui jouent le jeu, mais la majorité ne le fait pas. Nous nous retrouvons donc dans une situation où finalement, notre demande ne sert à rien, à pas grand-chose.

M. le Président.- Je suis bien d'accord avec toi.

M. LAVIGNE.- Pour compléter, c'est pour ça que j'ai parlé des futures études, des futures molécules. Je crois que la réflexion de Novartis est de dire que RYDAPT n'est pas le médicament du 21^{ème} siècle et il va être dépassé par d'autres, parce que la razasypinine a l'air de mieux marcher. Là, je crois que l'investissement sera proche de zéro. Effectivement, il est problématique qu'on laisse les laboratoires gérer totalement la politique du médicament et l'arrivée de nouveaux médicaments.

M. le Président.- On est de toute façon financé et missionné par l'État. En regard, il devrait y avoir une structure qui soit aussi indépendante que nous, d'ailleurs et qui puisse gérer toutes ces choses-là. C'est certain.

Jean-Pierre, tu mets deux messages. Tu veux peut-être en parler un peu ?

M. le Dr THIERRY.- Oui, rapidement. On revient malheureusement sur des recommandations du rapport POLTON de mai 2017. Il y a eu une mission en cours par la DGS, par le Haut Conseil sur les registres. On recommence par le même bilan, c'est-à-dire qu'il n'y a pas assez de moyens, que c'est très hétérogène, que ça avance un peu sur les maladies rares. Sur les cancers, surtout en taux de couverture sur les registres de cancer, la France doit être l'un des plus faibles pays en Europe. Les Allemands ont progressé, les Italiens aussi. La cible, c'est 100 % des cancers dans un registre riche, mais on a vu que l'ATIH voulait faire un registre plutôt médico-économique aujourd'hui qui alimentera le SNDS demain. Ça n'avance pas vite et on est clairement bloqué, ça a été dit par Michel.

M. le Président.- Je crois qu'il n'y a pas d'autre solution qu'une solution d'État, c'est sûr. L'exemple du Fabry, il se trouve que je le connais aussi, mais c'est quand même fragile, ce système. C'est fragile, ce n'est pas reproductible. Il y a d'autres modèles comme ça. Ce n'est pas ce vers quoi j'espère que nous irons.

M. le Pr NIAUDET.- Il y a aussi PRADECO. En principe, c'est un financement de l'État, parce que c'est l'ANR, mais ce n'est pas pérenne. En plus, quand nous participons à ces registres, on nous dit : « C'est à vous de trouver les financements, parce que sinon, nous allons arrêter. » et en particulier pour les ARC, Radicaux ne finance pas les ARC. C'est la quadrature du cercle et je ne sais pas comment on va s'en sortir. L'État a fait quelque chose, mais ne va pas jusqu'au bout.

M. le Président.- Je suis d'accord. S'il n'y a plus d'autre question ou commentaire, le temps passe. Merci beaucoup, Monsieur Lavigne. Il faut qu'on prenne une décision que l'on prendra sans vous. Merci beaucoup et bonne journée.

M. LAVIGNE.- Bonne journée.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On va annoncer les liens de M. Lavigne, puisqu'on ne l'a pas fait avant. Il n'en avait pas, mais je laisse Elisabeth le formuler mieux que moi.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il avait des liens avec les firmes, mais ils étaient peu nombreux et peu significatifs. De ce fait, cela ne le plaçait pas en situation de conflit d'intérêts.

M. le Président.- Si vous êtes d'accord, on ne va pas reprendre le débat des registres. D'abord, il n'est pas spécifique à cette maladie et nous ne trouverons pas la solution ce matin, malheureusement. Hugues a une question.

M. le Dr BLONDON.- C'est une question qui ne porte pas spécifiquement sur le médicament, mais plutôt sur un point de doctrine qui m'a un peu interpellé en voyant ce dossier. Que faire quand les demandes d'étude post-enregistrement ne sont pas remplies ? Que dit la doctrine là-dessus pour nous ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous voulez que je réponde à la question ?

M. le Président.- Oui.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous avez deux possibilités. Vous pouvez conditionner réellement le maintien de votre SMR à la réalisation de l'étude et là, vous n'avez pas d'autre choix que de dégrader une évaluation, si vous n'avez pas les données. Sur RYDAPT, vous aviez été plus prudents, puisque ce n'est peut-être pas une conditionnalité formelle. Il faut dire que ça date de 2018, donc vous ne vous étiez pas encore complètement posés. Votre doctrine était en cours d'élaboration et vous n'aviez pas formalisé complètement les choses. C'est toute la difficulté de la conditionnalité, puisque si vous vous laissez passer le médicament au remboursement, alors que concrètement, c'est discutable et que derrière, le pari que vous prenez en accord avec la génération de données n'est pas tenu de l'autre côté, le pari est rendu caduque. Ça nécessite que derrière, il y ait des actions. Ce n'était pas forcément le libellé comme ça pour ce médicament-là.

M. le Président.- J'entends bien, Mathilde et on est conscient que c'est un pari, c'est vrai, mais le niveau de pari peut varier d'une molécule à l'autre, il me semble.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, tout à fait et c'est d'ailleurs pour ça que vous pouvez conditionner ou non votre avis, un peu selon la situation clinique, la difficulté des choses. Après, on ne peut que regretter que lorsque vous demandez d'obtenir des données sur un registre qui existe, vous ne les obteniez pas. C'est tout de même difficilement acceptable.

M. le Président.- Tout à fait, c'est inacceptable. Bernard.

M. le Pr GUILLOT.- Michel a bien résumé le problème, c'est-à-dire que si on voulait montrer un signal au laboratoire, ce serait plus que de la dégradation, mais finalement, ce sont les patients qui seraient pénalisés et pas le laboratoire. On n'a pas les données qu'on souhaitait, on a plus ou moins les explications. Sur le modéré réclamé, ils n'ont aucun argument pour qu'on puisse monter au modéré, c'est évident. Par contre, je crois qu'il faut juste confirmer l'avis qu'on avait donné précédemment, faute de donnée. On n'avait pas mis de conditionnalité absolue, parce qu'on supputait déjà que sur ce type de maladie et dans ce genre de démarche, on n'aurait jamais des choses robustes. Personnellement, je garderais le faible, compte tenu de la complexité de cette maladie, pas du dossier, mais de la maladie.

M. le Président.- C'était notre proposition, nous voulions maintenir l'avis. Je ne sais pas si d'une façon ou d'une autre, on peut dire au laboratoire que ce n'est pas acceptable, ce qui s'est passé.

Mme KONE, pour la HAS.- On peut marquer dans l'avis que vous regrettez que les données du registre n'aient pas été fournies. On va le noter.

M. le Président.- Oui, parce que comme le disaient Michel et Mathilde, on est ficelé. On s'est mis dans une situation où on ne peut pas dégrader, sinon on pénalise les patients. Ils auraient été modérés, on aurait pu les abaisser, mais ce n'est pas le cas. On est coincé, on n'a pas trop le choix.

Je vous propose qu'on vote, pour ne pas passer trop de temps là-dessus. On vote le SMR et l'ASMR. Pour mémoire, l'avis précédent, c'était un SMR faible, ASMR V. On vote pour ou contre le maintien de cet avis.

Mme KONE, pour la HAS.- Paul, tu avais un commentaire sur la place de stratégie ?

M. le Pr DE BOISSIEU.- Oui, le laboratoire a demandé un changement dans la place de stratégie. Il faut aussi voter sur ça, du coup.

Une intervenante.- Tu peux nous rappeler ce qu'ils demandaient ? Ils voulaient remonter les lignes, je suppose.

M. le Pr DE BOISSIEU.- La place dans l'astreinte, c'était : « *est un traitement de la mastocytose systémique agressive* » et ce qu'ils demandent, c'est : « *constitue aujourd'hui le traitement de première ligne de choix pour la prise en charge des patients adultes, etc.* »

M. le Président.- On n'a pas les éléments pour le dire. La suggestion de Jean-Christophe me plaît bien, mais je ne sais pas si on peut le faire.

Une intervenante.- Quelle est la suggestion de Jean-Christophe ?

M. le Président.- De remettre une nouvelle conditionnalité dans l'attente d'un nouvel ITK meilleur.

M. le Pr MERCIER.- Notre expert nous a dit qu'il y avait des médicaments en préparation qui étaient meilleurs. Une nouvelle conditionnalité pourrait être un signal clair au laboratoire actuel Novartis qu'il est en suspens, en attendant qu'un autre prenne la place.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne sais pas si on peut lier la conditionnalité et la réévaluation, c'est-à-dire qu'on peut peut-être afficher que vous réévaluerez le médicament dès lors que la stratégie thérapeutique évoluera.

M. le Président.- Oui, c'est ça.

M. le Pr GUILLOT.- Une nouvelle conditionnalité, c'est comme monter les chutes du Niagara à contre-courant.

M. le Président.- On réévaluera quand il y aura un concurrent.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On verra le libellé une fois que vous aurez voté.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultats du vote :

SMR faible : 21 voix.

ASMR de niveau V : 21 voix.

Abstention : 1

(La commission exprime en faveur d'un SMR faible et d'une ASMR de niveau V.)

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Peut-être que pour la rédaction, si vous êtes d'accord, on pourrait aller sur quelque chose du type : compte tenu du besoin médical important dans cette maladie, la difficulté et la complexité de la prise en charge de cette maladie, vous regrettez l'absence de donnée répondant à votre demande initiale, dans un contexte où il y a un registre existant et que vous maintenez l'évaluation. C'est le justifier vraiment par le besoin médical. À mon sens, au regard de nos discussions, c'est ce qui a justifié le fait que vous mainteniez le médicament au remboursement. C'est le besoin. Ça vous va ?

M. le Président.- OK, très bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On ne va peut-être pas l'adopter sur table, pour vraiment vous faire une formulation adaptée, que vous validerez, vu le contexte assez particulier qui est une réévaluation. Comme ça, on essaie de stabiliser la rédaction.

Une intervenante.- On rajoute la demande de réévaluation, c'est ça ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui, que la commission sera attentive à toute évolution de la stratégie thérapeutique et réévaluera ce médicament dès qu'il y aura des nouveautés.

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

INDEX

Nous vous signalons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des éléments suivants :

ARC	12, 13, 14, 15	rapport POLTON	14
iprabitinip	8	razasypinine	14
PRADECO	15	suivi Tech	13
Radicaux	15		