



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 mars 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. AMELGEN – Inscription

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier. Je fais rentrer le labo.

(Elisangela ARBO JOUHAUD, Emmanuel EUMONT, Delphine VACHON entrent en séance.)

M. COCHAT, le Président.- Bonjour, Messieurs Dames de Gedeon Richter. On va discuter d'AMELGEN. Dans un premier temps, un chef de projet va nous le présenter. Vous disposerez de 15 minutes pour intervenir et ensuite, il y aura 15 minutes d'échanges avec la commission de la transparence.

Chef de projet, pour la HAS.- Je vous rappelle le contenu de cette audition. La commission a rendu un avis le 20 janvier 2021 pour la spécialité Amelgen (progestérone) dans le cadre de son inscription sur la liste. Cette spécialité est indiquée pour la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation chez la femme.

La commission avait rendu un SMR insuffisant au regard des alternatives disponibles pour justifier d'une prise en charge pour la solidarité nationale, avait considéré qu'Amelgen n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, compte tenu de l'absence de démonstration de non-infériorité d'Amelgen versus Crinone, Amelgen n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la supplémentation de la phase lutéale dans le cadre d'un programme d'assistance médicale à la procréation. Le laboratoire a demandé une audition pour revenir notamment sur le SMR, l'ASMR et la place dans la stratégie thérapeutique.

Pierre COCHAT, le Président.- Merci. La parole est à vous.

M^{me} ARBO JOUHAUD.- Bonjour à tous. Bonjour, Monsieur le Président. Merci de nous avoir accordé ce moment pour cette phase contradictoire par rapport au projet d'avis de la commission que vous avez émis le 20 janvier. Je suis Elisangela ARBO JOUHAUD. Je suis la Directrice médicale de Gedeon Richter France. Je suis accompagnée de Delphine VACHON, notre pharmacien responsable, et de Monsieur Emmanuel EUMONT, notre Président Directeur général.

Je ne reviens pas sur les rappels de l'indication, parce que cela a été abordé par le chef de projet tout à l'heure. Je fais juste un petit focus sur les besoins en santé publique. Il faut savoir qu'en AMP, donc l'assistance médicale à la procréation, c'est un traitement qui se passe en plusieurs phases. Et à partir du moment où l'on a des transferts des embryons dans l'utérus de la mère, il y a un besoin de soutenir cette période-là qui est très, très importante pour l'implantation de l'embryon et les réussites et les chances de grossesse.

L'ESHRE, qui est la Société européenne pour la médecine de la reproduction – c'est la grande société savante au niveau européen – considère que la progestérone, quelle que soit sa voie d'administration, est le seul traitement recommandé pour le soutien de la phase lutéale en AMP. Ce soutien est important pour favoriser l'implantation de l'embryon et éviter les fausses couches précoces également.

Le chef de projet a aussi rappelé votre projet d'avis qui date du 20 janvier et donc je ne vais pas y revenir. On va traiter aujourd'hui deux points importants pour nous, c'est cette absence de démonstration de non-infériorité d'Amelgen versus Crinone issue de données de la phase III, et aussi les contextes et les alternatives thérapeutiques pour essayer de vous montrer qu'il y a une place pour Amelgen dans la stratégie thérapeutique.

La grosse différence d'Amelgen par rapport aux autres progestérones disponibles sur le marché aujourd'hui, c'est son dosage de 400 milligrammes qui permet l'utilisation deux fois par jour au lieu de trois fois par jour, comme c'est le cas pour les autres progestérones par voie vaginale.

L'étude de phase III, juste un petit rappel sur la méthodologie, est une étude qui a été réalisée entre 2013 et 2014, dans 17 centres investigateurs en Europe. C'est une étude de non-infériorité, versus un comparateur qui n'est pas remboursé en France – la complexifie un peu le dossier, je vous l'accorde – c'est Crinone, un gel vaginal, mais qui est dans d'autres pays européens aujourd'hui considéré un peu comme la référence. Lorsque ce produit-là, c'est un gel, donc ça se différencie par rapport à la forme galénique et il est administré une fois par jour. L'objectif de cette étude était de démontrer la non-infériorité d'Amelgen par rapport justement à Crinone, en termes de taux de grossesse après 38 jours de supplémentation de la phase lutéale. Cette supplémentation qui, en cas d'AMP – bien évidemment, on est là-dedans – commence le soir même de la ponction d'ovocytes, dans le but de transformer l'endomètre et le rendre réceptif à l'implantation de l'embryon.

Dans l'étude, le protocole était assez strict et on a prévu une marge de non-infériorité de - 9 %. En utilisant cette marge de non-infériorité, nous observons 38,3 % de taux de grossesse à 38 jours dans le groupe *Cyclogest* – c'est le nom commercial dans d'autres pays, mais Amelgen en France – et 39,9 % dans le groupe Crinone. La non-infériorité a été démontrée dans la population *full analysis set* mais ce n'était pas le cas dans la population per protocole ; la population per protocole dont la plupart des patientes sont sorties de la population *full set analysis* par rapport à la population per protocole pour des déviations notamment liées à l'observance du traitement. Dans cette population-là, on observait 40 % de grossesses dans le groupe Crinone, et 38 % dans le groupe *Cyclogest*.

Là où j'attire votre attention, c'est que le taux de grossesse observé lors de cette étude de phase III était quasiment 10 % supérieur à celui qui était initialement prévu quand l'étude a été designée. L'hypothèse de départ, c'était un taux de grossesse d'environ 30 % dans les deux groupes, ce qui a un peu compliqué l'analyse des résultats.

Cette situation-là est néanmoins prévue par une guideline de l'Agence européenne du médicament qui traite du choix de la marge de non-infériorité. On sait que l'objectif d'une étude de non-infériorité est de démontrer qu'il n'y a pas de perte d'efficacité importante si un produit testé est utilisé à la place du produit de référence. Et donc, la limite de non-infériorité définit une borne préspecifiée pour la largeur ou l'étendue de l'intervalle de confiance à 95 %.

Cette même guideline dit que si la performance du produit de référence est très différente de ce qui a été supposé lors de la définition de la marge de non-infériorité, la marge choisie au départ peut ne plus être appropriée. Et c'était le cas, ce que nous avons observé dans

l'étude de phase III d'Amelgen.

Cette marge de non-infériorité – je me répète – a été définie en prenant en compte un taux de grossesse de 30 % avec les produits de référence. Or, l'étude de phase III a montré un taux de grossesse proche de 40 % pour les deux produits. Si l'on se réfère à d'autres études de non-infériorité dans le domaine de l'AMP publiées dans différentes années, dans des revues assez importantes, on voit que pour la même hypothèse de départ de 30 %, les bornes d'infériorité sont usuellement plutôt de -10 % et non -9 %, comme c'était le cas dans l'étude de phase III d'Amelgen. Pour des taux de grossesse supérieurs, plus les taux sont supérieurs, plus on peut admettre des bornes d'infériorité un peu plus larges. Dans cette étude qui a été publiée en 2007 dans le *Lancet*, toujours dans le domaine de l'AMP, pour une hypothèse de départ de 45 %, la borne de non-infériorité était de 12,5 %.

Donc si on se réfère à un taux de grossesse qu'au départ, on avait estimé en taux de grossesse et de référence de 40 %, une marge inférieure de la borne de non-infériorité devrait se situer, à l'égard des autres études déjà publiées, entre -10 % et -12 %. D'autre part, lors de l'étude, il était prévu dans le protocole un modèle de régression logistique prédéterminé, qui était fait dans le but de corriger les taux de grossesse observés par rapport à certaines variables qui ont un impact important sur les taux de grossesse, notamment l'âge, les groupes de traitement et les pays du centre investigateur, parce qu'on a observé dans l'étude de phase III des taux de grossesse qui étaient assez disparates d'un pays à l'autre.

Si l'on utilise ce modèle de régression logistique et que l'on corrige ce taux de grossesse, par rapport à ces facteurs-là, on a une non-infériorité qui est démontrée dans les deux populations, toujours en utilisant la borne de -9 % qui est dans les deux populations, la population *full set analysis* et dans la population per protocole. Tous ces arguments ont été exposés à l'agence anglaise, les MHRA au Royaume-Uni pour justifier et défendre la non-infériorité d'Amelgen par rapport à ces comparateurs, le Crinone gel.

En analysant toutes ces données, je vous ai mis un extrait de rapporteur dans le *Preliminary Assessment Report*, qui date de 2018. Sur ces bases-là, la MHRA a accepté d'élargir la marge de non-infériorité à -10 % et a reconnu la non-infériorité d'Amelgen par rapport à Crinone. Une AMM a été accordée à Amelgen. Il y a une autorisation de mise sur le marché. Cette AMM a été aussi octroyée par tous les États membres. C'était une procédure décentralisée. Le Royaume-Uni était les rapporteurs. La France a octroyé cette AMM à Amelgen en août 2018.

À noter que lors du jeu de questions-réponses, parce que nous avons pu avoir accès au dossier d'AMM, parmi les questions que l'ANSM a pu poser, la France n'a pas émis de réserve par rapport à l'efficacité du produit.

Je reviens sur le deuxième point important, c'est la mise en place de la stratégie thérapeutique. Je vous le disais tout à l'heure en introduction, la société savante ESHRE a émis des guidelines en 2019 sur la stimulation ovarienne dans son ensemble, et il y a un chapitre dédié à la supplémentation de la phase lutéale en AMP chez les femmes. La progestérone est le seul traitement recommandé aujourd'hui par cette société savante pour le soutien de la phase lutéale. Par rapport aux différentes formes galéniques disponibles, aux

différents produits galéniques, il y a reconnaissance d'une équivalence en efficacité. Il n'y a pas de différenciation entre ces produits-là et dans l'usage courant, les dosages vont varier selon la forme galénique et les pratiques de chaque médecin.

Si l'on regarde dans le tableau qui est là, tous les produits qui sont cités dans les guidelines européens, on a des produits qui, en France, soit n'ont pas d'AMM dans cette indication. C'est le cas de la progestérone en solution injectable et de la progestérone en suppositoire vaginal. Et l'on a des produits qui ont une AMM dans l'indication, mais ne sont pas remboursés en France dans cette indication, soit parce qu'ils n'ont pas eu un avis favorable de cette même commission, soit parce qu'ils ont tout simplement non demandé le remboursement. Donc on a dans ce cas-là la progestérone en solution injectable en sous-cutanée, et notre comparateur dans l'étude de phase III, le Crinone gel intravaginal.

Sur tous les produits qui sont recommandés par la société savante, les seules spécialités qui ont à la fois l'AMM dans l'indication de soutien de la phase lutéale en AMH chez la femme et le remboursement en France, on n'a qu'une seule option de thérapeutique aujourd'hui, qui est la progestérone en capsules molles pour une utilisation intravaginale, dosée à 200 milligrammes pour une utilisation trois fois par jour. C'est pour cela que l'on pense qu'Amelgen pourrait apporter quelque chose dans la prise en charge de ces patientes.

Si on fait un focus, quels sont les produits qui ont à la fois l'AMM en France et qui sont remboursés ? On a donc l'Utrogestan et ses génériques. On voit que le besoin médical est partiellement couvert, surtout parce qu'il y a cette différence de dosage, de posologie de chaque comprimé, ce qui permet, avec Amelgen, une utilisation de deux fois par jour au lieu de trois fois par jour. Il faut imaginer que les femmes doivent utiliser ces produits par voie vaginale pendant plus d'un mois, pendant plusieurs semaines. Aujourd'hui, on sait que les femmes sont actives, elles travaillent. Il n'y a pas besoin de vous le dire, on est tous là. Le fait de supprimer cette prise du milieu de journée, c'est quelque chose qui apporte beaucoup de confort aux femmes qui vont avoir une dose le matin et le soir, quand elles sont chez elles. Elles n'ont pas besoin d'utiliser la troisième dose en milieu de journée.

On peut imaginer qu'en tant que femme, c'est quelque chose qui facilite beaucoup le traitement, et qui peut notamment contribuer à l'observance de ces traitements. Il y a des études et des rapports qui montrent cela. Notamment, un rapport adopté par le Conseil de l'Académie nationale de pharmacie qui dit que les traitements qui sont conçus pour l'administration une à deux fois par jour contribuent à augmenter l'observance versus des traitements qui sont administrés trois à quatre fois par jour.

D'autre part, selon l'AMM et les mentions légales des produits, l'Utrogestan et ses génériques sont conçus pour une utilisation jusqu'à 84 jours – vous imaginez, c'est presque trois mois de traitement – versus 38 jours pour Amelgen selon son RCP. Ce qui fait une différence de durée de traitement de 46 jours pour une efficacité qui est comparable selon les guidelines en vigueur.

J'ai fini mon argumentaire. Pour conclure, la non-infériorité – j'insiste sur ce point-là – a été reconnue par les instances européennes et françaises, dont l'ANSM. Ils ont octroyé une AMM à Amelgen et par ce biais, la non-infériorité est reconnue et l'efficacité aussi.

D'autre part, le besoin médical est aujourd'hui partiellement couvert parce que, pour les femmes françaises, il n'existe qu'une seule alternative qui est remboursée en France. C'est cette alternative dosée à 200 milligrammes trois fois par jour pour une utilisation à 84 jours en cas de grossesse. Avec Amelgen, on apporte une solution complémentaire à la seule qui est aujourd'hui remboursée, avec une posologie différente, surtout, une fréquence de l'administration est réduite à deux fois par jour, ce qui peut potentiellement faciliter la qualité de vie et notamment l'observance de traitements qui sont très, très importants – j'insiste là-dessus – pour soutenir le tout début de grossesse en AMP, faciliter l'implantation et éviter les fausses couches prématurées.

Et troisième point, la durée de traitement est réduite de plus de la moitié avec Amelgen si l'on se réfère au RCP de ces comparateurs qui sont l'Utrogestan et ses génériques.

C'est pour ça que nous en sommes là aujourd'hui, Monsieur le Président et tous les membres de la commission, pour vous demander la reconnaissance de la place d'Amelgen dans la stratégie thérapeutique pour la supplémentation de la phase folliculaire dans le cadre d'un programme d'AMP chez la femme, en lui octroyant un SMR important et une ASMR V par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents.

M. COCHAT, le Président.- Très bien, je vous remercie. Des questions ? Dominique.

M. LUTON, membre de la CT.- Oui, bonjour, je m'appelle Dominique LUTON. Je suis gynécologue obstétricien. Juste une question : pourquoi est-ce que finalement, vous avez fait la comparaison avec le Crinone et pas directement avec Utrogestan ? En termes de non-infériorité, ça aurait paru plus logique.

M^{me} ARBO JOUHAUD.- C'est un produit qui a été développé par un autre laboratoire. Ensuite, Gedeon Richter a racheté les droits. Cela a été développé par un laboratoire qui s'appelle Actavis. Le choix du comparateur a été fait par rapport au produit qui est le plus utilisé en Europe, de façon plus large, puisque le Crinone n'est pas remboursé en France, certes, mais il l'est dans d'autres pays, notamment l'Allemagne, le Royaume-Uni, etc. Par rapport à cela, c'est le choix qu'ils ont fait à l'époque. Je n'ai pas plus d'explications que cela. Le développement d'Amelgen a été fait à cet égard-là.

M. LUTON, membre de la CT.- Vous insistez sur la comparaison avec Utrogestan en capsules sans finalement avoir de comparaison d'efficacité entre ces deux-là.

M^{me} ARBO JOUHAUD.- Non, il n'y a pas de comparaison directe, mais on sait qu'en comparaison indirecte, ces dosages-là sont recommandés par la société...

M. LUTON, membre de la CT.- Je ne parle pas des dosages. Vous, vous parlez d'équivalence, de non-infériorité. Elle n'a été démontrée qu'entre la Crinone et...

M^{me} ARBO JOUHAUD.- Exactement. C'est l'étude de phase III.

M. LUTON, membre de la CT.- Et non pas avec l'Utrogestan.

M^{me} ARBO JOUHAUD.- Mais c'est le comparateur cliniquement pertinent qui existe et est remboursé en France.

M. LUTON, membre de la CT.- Oui, c'est le comparateur cliniquement pertinent, justement, mais ce n'est pas avec celui-là que vous avez fait une étude de non-infériorité

M^{me} ARBO JOUHAUD.- Non.

M. LUTON, membre de la CT.- D'accord.

M. COCHAT, le Président.- OK. D'autres questions ou commentaires ? Le chef de projet veut revenir dessus ?

Chef de projet, pour la HAS.- Non, je n'avais pas de points en plus.

M. COCHAT, le Président.- OK. Ecoutez, s'il n'y a pas d'autres questions dans la commission, on vous remercie beaucoup pour vos interventions et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter et bonne fin de journée.

(Elisangela ARBO JOUHAUD, Emmanuel EUMONT, Delphine VACHON quittent la séance.)

M. COCHAT, le Président.- Une fois n'est pas coutume, le bureau proposait de maintenir la même évaluation...

Un intervenant.- François a demandé la parole, Pierre

M. COCHAT, le Président.- Oui, j'allais lui donner

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Oui, très brièvement, c'était pour dire que mon rapport avait été un peu lapidaire, mais que je n'ai pas de raison de changer le contenu. Ils ont un peu plus insisté sur un truc qui manquait, c'était l'avantage a priori pour faire une étude de non-infériorité. Et là, effectivement, c'est en deux fois plutôt que trois fois, ce qui n'est pas totalement anodin, mais...

M. COCHAT, le Président.- Ce n'est pas anodin, non, pas du tout.

Un intervenant.- C'est le seul argument.

M. COCHAT, le Président.- L'autre argument, sur le plan de l'utilisation, c'est la durée du traitement. Il y a quand même deux éléments. Je me mets à la place de la femme concernée. Ce n'est quand même pas négligeable.

M. LUTON, membre de la CT.- Ça, je ne suis pas sûr que ce ne soit pas un enfumage, en fait, parce que la durée de traitement du soutien de la phase lutéale, au final, elle sera la même, quelle que soit la progestérone. Il faudrait que je vérifie cela.

M. COCHAT, le Président.- Ce serait difficile quand même qu'ils l'avancent comme ça, sans que...

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- On a un dossier qui, méthodologiquement, est vraiment...

M. COCHAT, le Président.- Insuffisant.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Vraiment insuffisant, oui. (*Inaudible – 2 :28 :37*).

M. COCHAT, le Président.- OK. Alors il y a plusieurs questions. Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Une question à Dominique. On est un peu surpris que la plupart des comparateurs pertinents ne soient pas remboursés. Est-ce qu'on a une explication à cela ?

M. LUTON, membre de la CT.- Personnellement, je n'en ai pas. C'est resté assez basique. Au départ, on a Utrogestan, qui est la progestérone naturelle qui a fait preuve de son efficacité. Je ne pense pas qu'il y ait eu de besoins autres, à part le Crinone pour certaines patientes, mais en Europe surtout, qui préfèrent finalement le gel vaginal plutôt que l'introduction de comprimés. À la limite...

M. COCHAT, le Président.- C'est ce qu'on a vu. On s'était interrogé là-dessus parce que cela ne semblait pas d'une logique implacable, de préférer un gel à...

M. LUTON, membre de la CT.- Je ne peux pas en parler comme ça mais j'imagine que c'est différent de mettre avec une petite poire un gel plutôt que d'introduire un comprimé. Pour certaines femmes, c'est compliqué, c'est vrai.

M. COCHAT, le Président.- D'accord. C'est understandable. Patrick NIAUDET.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Ma question, c'est par rapport au problème de non-infériorité. Elle a fait un argumentaire assez contenu. Cela a été accepté. Il y a l'AMM qui a été fournie. Je voulais savoir, François, si tu n'avais pas été convaincu par ce qu'elle disait et ce qu'il faudrait de plus.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- L'AMM est quand même un filtre beaucoup plus poreux que le nôtre. Je crois qu'il n'y a pas photo là-dessus. Quels que soient les arguments, ce sont des arguments a posteriori. On voit un résultat qui est très proche de la borne, du coup, on se débrouille un peu. Non, c'est complètement contraire à la doctrine, le fait d'accepter des démonstrations a posteriori en changeant le seuil au vu des résultats. Si l'on considère que c'est solide, ce n'est plus la peine d'avoir une doctrine.

M. COCHAT, le Président.- OK. Valérie.

M^{me} GARNIER, membre de la CT.- J'avais une question. Comme l'a souligné le laboratoire, même s'il y a des génériques, il y a finalement peu de présentations par rapport à d'autres pays disponibles en France. C'est vrai que moi, je suis assez sensible au fait qu'il y ait deux prises au lieu de trois et qui peuvent changer des choses. Est-ce qu'il serait possible, par le laboratoire, de demander qu'ils fassent une étude justement versus les spécialités disponibles en France ?

Et notamment, une interrogation pour Dominique. Il n'y a pas eu un problème à un moment donné de rupture justement dans la progestérone avec les spécialités qu'on a en France, ou je me trompe ?

M. COCHAT, le Président.- Dominique, tu as des éléments de réponse sur la rupture ?

M. LUTON, membre de la CT.- Excusez-moi, je viens de mettre mon micro. Pour la rupture, je ne saurais pas répondre. Tout ce que je sais, c'est que quand on s'est occupé du dossier, j'ai un petit peu interviewé ceux qui font de l'AMP autour de moi. Globalement, je n'ai pas eu l'impression que l'Amelgen était attendu.

M. COCHAT, le Président.- D'accord.

M. LUTON, membre de la CT.- Je veux dire que ce n'était pas le truc qu'ils attendaient, qui allait un peu modifier la vie des femmes en cours d'AMP.

M. COCHAT, le Président.- OK. Le chef de projet nous précise que Crinone et Progiron n'ont pas fait de demande de remboursement. C'est bizarre.

M. LUTON, membre de la CT.- Je pense qu'ils comptent sur le fait que de toute façon, ils sont sur un marché qui...

M. COCHAT, le Président.- Qui marchera, oui. OK. Le chef de projet n'a rien à rajouter là-dessus ?

Chef de projet, pour la HAS.- Non je n'ai pas de motif ou de raisons pour lesquelles ils n'ont pas fait cette demande.

M. COCHAT, le Président.- OK. Et Françoise.

Mme DEGOS, la vice-présidente.- Tout ça pour dire que j'ai appris qu'il faut regarder les résultats per protocole quand on fait une analyse en non-infériorité et que là, ça ne sort pas en per protocole.

M. COCHAT, le Président.- Oui, c'est vrai. Bernard ?

M. GUILLOT, membre de la CT.- C'est une question. Est-ce que c'est dans un GHS, l'utilisation de ces produits ? Si c'est le cas, ça peut expliquer qu'ils n'aient pas demandé le remboursement.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Non, ce n'est pas possible, Bernard – je me permets – parce qu'il faut être inscrit aux collectivités pour être remboursable dans un GHS. Comme vous ne vous êtes jamais prononcés sur aucune des listes, normalement, ce n'est pas possible.

M. GUILLOT, membre de la CT.- Très bien.

M. LUTON, membre de la CT.- Je voulais juste dire que pour conclure, je suis très sensible au fait qu'il y ait la prise deux fois au lieu de trois fois par jour, mais malheureusement, ils s'appuient sur une comparaison avec un autre composé. De là découle toute la problématique. S'ils s'étaient attaqués au bon composé pour étudier la non-infériorité, ça passerait.

M. COCHAT, le Président.- Oui. En fait, ils auraient pu mieux faire, je pense. Bref, je vous propose qu'on passe au vote avec maintien ou non de l'avis précédent qui était SMR insuffisant.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour le maintien des conclusions précédentes et 1 abstention.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Excusez-moi, peut-être, dans le libellé de la place dans la strate, qui est donc une absence de place dans la strate, au regard de vos discussions, nous pourrions introduire la notion que compte tenu de l'absence de démonstration – ça évidemment, il faut le maintenir – et malgré l'intérêt que pourraient représenter la forme pharmaceutique et le schéma posologique, vous estimez qu'il n'y a pas de place dans la strate, vu qu'il n'y a pas de démonstration de non-infériorité. Est-ce que vous êtes d'accord pour ajouter cette nuance ?

M. COCHAT, le Président.- Oui.

Mme GRANDE, pour la HAS.- OK, ce sera plus informatif au regard de vos échanges. On va le rajouter. C'est bon pour le chef de projet ?

Chef de projet, pour la HAS.- Oui, c'est bon.

M. COCHAT, le Président.- OK, on peut peut-être l'adopter sur table, comme Françoise le propose.

Mme GRANDE, pour la HAS.- Oui, ce serait une bonne idée, comme ça, on gagne du délai.

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