



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 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.

Seul l'avis d

atoire

1. ADAKVEO – Réévaluation SMR et ASMR

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Nous avons un rapport écrit d'expert, Arnaud Hot. Compte tenu de la rareté de la maladie et des démarches pour trouver des spécialistes compétents présentant moins de liens, nous recrutons Arnaud Hot dans le cadre de la dérogation permise par la charte d'expertise sanitaire.

Pierre Cochat, le Président.- Il y a une contribution de patients.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il s'agit d'ADAKVEO, une solution à diluer pour perfusion à 10 milligrammes par millilitre de crizanlizumab. C'est un anticorps monoclonal humanisé, qui appartient à une nouvelle classe thérapeutique d'inhibiteurs de la P-sélectine. La fixation à la P-sélectine prévient la vaso-occlusion. ADAKVEO est indiqué dans la prévention des crises vaso-occlusives récurrentes chez les patients atteints de drépanocytose âgés de plus de 16 ans. Il peut être administré en association avec de l'hydroxyurée ou l'hydroxycarbamide, ou en monothérapie chez les patients chez qui le traitement par hydroxycarbamide n'est pas approprié ou est inadéquat.

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des collectivités. ADAKVEO a une AMM conditionnelle et il a précédemment fait l'objet d'ATU, d'ATU de cohortes puis d'ATU de cohorte. Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, la reconnaissance d'un intérêt de santé publique et un positionnement dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de référence pour les patients pour lesquels l'efficacité du traitement par hydroxycarbamide est insuffisante ou inadaptée. La population cible d'ADAKVEO est estimée entre 750 et un peu plus de 1 100 patients en France.

En ce qui concerne la maladie, il y a une minorité de patients qui est atteinte d'une forme sévère de la maladie, qui nécessite des traitements de fond lourds, à savoir une transfusion mensuelle ou alors l'hydroxycarbamide, et la greffe de cellules souches hématopoïétiques est le seul traitement curatif mais réservé aux formes graves.

Dans cette pathologie, il existe l'hydroxycarbamide, qui n'est pas un traitement d'urgence de la crise douloureuse vaso-occlusive, et qui est réservé en traitement de fond pour les patients qui ont une maladie de sévérité moyenne à sévère. L'hydroxycarbamide, historiquement, était disponible avec la spécialité HYDREA, qui n'a pas d'AMM dans la drépanocytose mais qui a été recommandée pour être utilisée dans cette pathologie il y a de nombreuses années.

Ensuite, sont arrivées les spécialités SIKLOS 100 milligrammes et 1 000 milligrammes, qui sont des comprimés qui ont l'indication dans la prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celles du syndrome thoracique aigu, et les spécialités SIKLOS sont indiquées chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans.

Le besoin médical est donc couvert par l'hydroxycarbamide. Il persiste toutefois un besoin médical d'avoir de nouvelles molécules dans cette pathologie, et notamment un besoin chez les patients pour lesquels l'hydroxycarbamide n'est pas efficace.

En ce qui concerne les données disponibles, le dossier du laboratoire comprend une étude clinique de phase 2, l'étude SUSTAIN, qui était multicentrique, randomisée, en double aveugle, qui était contrôlée versus placebo, et qui a donc évalué le crizanlizumab à 2 posologies, la posologie de 5 milligrammes par kilogramme, qui est la posologie de l'AMM, et une posologie à 2,5 milligrammes par kilogramme, qui est donc hors AMM.

Il y a également une étude de phase 3 qui est requise dans le cadre de l'AMM conditionnelle, qui a à peu près le même design que l'étude de phase 2. Les différences portent sur les posologies. Dans l'étude de phase 3, il y a l'étude de la posologie de l'AMM, 5 milligrammes par kilogramme, et une posologie plus élevée, à 7,5 milligrammes par kilogramme. Cette étude inclut des patients dès l'âge de 12 ans et qui ont plus de 2 crises par an. L'étude de phase 3 est en cours. Une analyse intermédiaire sera disponible en 2025 et une analyse finale en 2029.

Le laboratoire a également fourni dans son dossier des données du suivi de CATU, qui portent essentiellement sur l'intolérance du crizanlizumab.

L'étude de phase 2 disponible dans le dossier versus placebo comportait une phase en double aveugle de 50 semaines puis une phase de suivi de 8 semaines. Le critère de jugement principal de cette étude était le taux annuel de crises vaso-occlusives liées à la drépanocytose. L'étude a inclus 198 patients, qui ont été randomisés en 3 groupes d'un peu plus de 60 patients par groupe. Les patients inclus étaient âgés en médiane de 28 ans. Ils étaient en majorité des femmes, pour 55 %. Les patients pouvaient recevoir de l'hydroxycarbamide. 62 % des patients inclus étaient traités par hydroxycarbamide.

Les patients, pour être inclus, devaient présenter entre 2 et 10 crises par an. Dans l'étude, il y a eu une majorité de patients inclus, 62 %, qui avaient rapporté entre 2 et 4 crises par an, et donc une minorité de patients, 37 %, qui avaient rapporté entre 5 et 10 crises par an.

Le résultat sur le critère de jugement principal a montré un taux annuel médian de crises plus faible dans le groupe ADAKVEO à la posologie de l'AMM, avec 1,63 crise par rapport au groupe placebo, 2,98 crises, soit une réduction de 1,35 crise par an avec le crizanlizumab.

Il y avait un critère de jugement secondaire non hiérarchisé, qui était le nombre annuel médian de jours d'hospitalisation, et qui n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes.

Il y avait également un certain nombre de critères de jugement secondaires non hiérarchisés cliniques, mais qui étaient exploratoires. Dans l'étude, il y a eu un faible nombre d'événements de type syndrome thoracique, ce qui n'a pas permis de faire une analyse entre les deux groupes. Il n'a pas été observé de modification notable des paramètres de l'hémolyse entre les deux groupes. Il n'y a pas non plus de données de qualité de vie exploitables.

En termes de tolérance, les événements indésirables plus fréquents avec ADAKVEO étaient les nausées, les diarrhées et les céphalées. Il est à noter que parmi les 111 patients ayant reçu ADAKVEO lors du développement clinique, il y a eu détection seulement chez 1 patient d'anticorps anti-crizanlizumab induits par le traitement.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à Arnaud Hot. Je vais vous lire les grandes lignes de son rapport. Il précise qu'en France, il y aurait environ 7 000 personnes atteintes d'un syndrome drépanocytaire majeur et que les crises vaso-occlusives sont de loin les plus fréquentes et les plus spectaculaires. Elles sont source d'hospitalisations répétées et peuvent se compliquer de syndromes thoraciques aigus. L'hydroxyurée a confirmé son efficacité depuis le milieu des années 1990 pour réduire les crises. Non seulement elle diminue les crises, mais elle permet aussi de prévenir les complications cliniques de la pathologie et de réduire l'intensité de l'anémie.

En ce qui concerne l'étude fournie dans le dossier du laboratoire, l'expert précise que la méthode est correcte mais qu'en regardant les sous-groupes, notamment ceux avec un nombre de crises élevé et ceux recevant de l'hydroxycarbamide, les effectifs sont beaucoup plus petits et qu'il reste difficile de conclure sur ces sous-groupes.

« La méthodologie de l'essai est correcte mais les études post-hoc concernent trop peu de patients et les résultats ne reflètent que la faible puissance de l'essai initial. En effet, la population de patients est trop hétérogène. Par ailleurs, la durée de l'étude est trop courte et il manque des données sur le long terme. Il semble que la proportion de patients sous hydroxycarbamide soit en deçà de la réalité, car de nombreux patients reçoivent désormais ce traitement. »

Le comparateur est un placebo, mais les auteurs auraient dû considérer uniquement les patients prenant de l'hydroxycarbamide et continuant à présenter des crises, en ayant au préalable vérifié l'observance du traitement, ce qui constitue là aussi une lacune très importante de cette étude de phase 2.

Concernant les résultats de l'essai, les auteurs décrivent une baisse de 45 % du nombre de crises, mais sur la population de l'étude cela ne représente une diminution médiane que d'une crise par an, ce qui reste modeste. L'étude des sous-groupes illustre un nombre de crises évitées plus important, mais sur des effectifs plus petits, et donc en réalité moins significatifs sur le plan statistique. »

En ce qui concerne la place dans la stratégie thérapeutique, Arnaud Hot précise ce qui suit.

« Tout patient drépanocytaire devrait recevoir un traitement par hydroxyurée, et l'observance est un combat de tous les jours. C'est la plus grande critique que l'on peut faire aux auteurs de l'essai. Le crizanlizumab est donc un complément de traitement. Il nécessite un passage en hôpital de jour parce qu'il est utilisé en IV uniquement. Il aura un impact faible sur le nombre d'hospitalisations, en ne diminuant en réalité le nombre de crises que d'une seule. On ignore son effet sur la morbidité et mortalité, puisque les auteurs n'ont pas pris le soin d'étudier les effets à long terme, traduisant malheureusement leur méconnaissance de la physiopathologie. »

Il est important de souligner que le crizanlizumab ne pourra pas se substituer au traitement par hydroxycarbamide, qui a des effets bénéfiques en termes de mortalité et de complications sur le long terme. »

Arnaud Hot conclut ainsi.

« Le crizanlizumab vient s'ajouter à l'hydroxycarbamide et la L-Glutamine dans le traitement de la drépanocytose. Elle pourrait représenter une alternative thérapeutique aux échanges transfusionnels chez les patients réfractaires.

L'apport est modeste et on attend les effets des études en vie réelle. Son ASMR, à mon avis, ne devrait pas dépasser IV. Il est par ailleurs probable que ce traitement utilisé sur le long terme ait un effet sur les complications chroniques de la maladie, car il vise directement la physiopathologie de la maladie, et son bénéfice sur le long terme n'est pas encore connu. Le seul point positif reste un bon profil de tolérance à un an. »

J'ai terminé avec le rapport de l'expert.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Il y a une question de Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'avais juste une question sur la stratégie. Je n'ai pas compris pourquoi ils avaient fait trois bras. Ils ont ajouté une hiérarchie en disant « si c'est significatif sur 5 milligrammes, on fait une comparaison entre placebo et 2,5 milligrammes ». Je n'en ai pas entendu parler. L'ont-ils fait ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Il y avait trois groupes dans l'étude, un groupe placebo, un groupe à une posologie de 2,5 milligrammes par kilogramme et un groupe à 5 milligrammes par kilogramme, qui est la posologie de l'AMM. C'était une étude de phase 2 et sur le critère principal, ils ont comparé la posologie à 5 milligrammes par kilogramme par rapport au groupe placebo.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai lu que si la supériorité était démontrée, alors l'analyse était conduite pour la dose de 2,5 versus placebo, mais en fait ils ne l'ont pas fait.

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En tout cas, la dose de 2,5 milligrammes n'a pas été retenue par l'AMM, donc nous ne pouvons pas prendre en compte cette analyse.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ok.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. Il y a un commentaire de Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui. C'était pour commenter sur l'ASMR. Compte tenu du fait que la colonne vertébrale de ce traitement est l'hydroxyurée et que le nombre de patients ayant l'hydroxyurée dans cet essai est minime, je ne pense pas que nous ayons les données suffisantes pour attribuer une ASMR IV par rapport à l'hydroxyurée.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais nous avons pensé qu'il n'était pas familier avec notre notation. Je suis d'accord avec toi, Serge. Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais juste faire remarquer qu'il y a plusieurs thérapeutiques qui se sont accumulées en fonction du temps. Il y a le VOXELOTOR, la L-Glutamine, il y en a trois ou quatre comme cela. Au fond, l'add-on par rapport à l'hydroxyurée est quand même relativement minime, d'autant plus que l'hydroxyurée a été réévaluée en Afrique par deux essais qui ont été publiés dans le New England en 2019 puis en 2020 ou en 2018 et 2019. Je ne sais plus exactement.

Ces essais montraient qu'il fallait absolument optimiser la posologie d'hydroxyurée jusqu'au moment où l'on commence à avoir un effet sur la moelle. C'est-à-dire qu'en réalité, si l'on prend une dose standard d'hydroxyurée, en quelque sorte il faut l'ajuster. C'est une pathologie complexe, en plus de cela. Il y a le côté pathologie chronique et il y a les épisodes aigus, qui sont les syndromes thoraciques et les crises vaso-occlusives.

En fait, c'est assez difficile à évaluer puisque nous sommes dans une thérapeutique mouvante, et la thérapeutique de référence, qui est l'hydroxyurée, qui est mise en place depuis vingt ans est mouvante dans son ajustement. Par contre, je remarque que le crizanlizumab est une phase 2, que l'on attend une phase 3 dont nous aurons les résultats en 2026 ou 2027, donc cela gêne un peu pour faire une évaluation complète. Nous sommes très précoces dans l'évaluation de ce traitement. Ils espèrent avoir quelque chose, mais il faudrait qu'ils reviennent avec une phase 3.

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Je suis désolée, Catherine, nous avons une contribution de patients que j'ai oubliée.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Merci, Pierre. C'est une association qui s'appelle GLOBI, c'est une fédération d'associations territoriale. Elle est non agréée. Elle a déclaré ses liens d'intérêt. Ils décrivent le fardeau de la maladie. C'est une maladie avec des crises douloureuses, osseuses, de survenue imprévisible, souvent déclenchées par le froid, la déshydratation, l'altitude, les efforts, les infections ou le stress.

Il y a notamment des crises vaso-occlusives, qui sont à l'origine d'hospitalisations itératives retentissant sur la vie quotidienne, scolaire, professionnelle et affective. Il y a également une forte asthénie, le syndrome thoracique aigu, qui est une complication, mais ce sont surtout les ostéonécroses invalidantes. Il faut savoir que cela fait très mal. J'en ai traité en un temps éloigné. Il y a des difficultés respiratoires, la douleur, la fatigue, entraînant un stress, empêchant de mener à bien des projets professionnels, immobiliers, affectifs et personnels.

Il y a évidemment une diminution de la vie sociale et des problèmes familiaux. Il y a le stress pour les proches, la famille, l'aidant. En fait, tout est réinterrogé. Il y a des difficultés à maintenir une activité professionnelle, la culpabilité des parents quand les enfants sont atteints, souvent l'abandon d'un des deux parents, et c'est souvent la mère qui se trouve seule à élever ses enfants. Il y a la perte d'emploi, la difficulté de se projeter dans l'avenir, la peur de la mort, de l'infirmité, la peur d'avoir des enfants malades.

Après, concernant l'expérience avec les autres thérapeutiques, je vais passer assez vite puisque cela a déjà été évoqué. Il y a les échanges transfusionnels, l'hydroxycarbamide, avec les greffes et les bilans annuels itératifs, radiologie, échographie, qui sont très prenants.

Il y a une expérience en qualitatif. Je n'ai pas du tout de précision quant à savoir s'il s'agit d'une seule personne mais je vais vous donner quand même cette remontée. Elle est intéressante sur l'expérience avec le médicament évalué. La prise du médicament se fait par injection mensuelle, ce qui peut être contraignant lorsque le patient a un capital veineux faible. L'injection se fait à l'hôpital et nécessite que le patient ou la patiente se libère au moins une matinée par mois. Pour les effets indésirables, il est noté des démangeaisons. La patiente

qui a eu l'expérience du médicament indique qu'elle a une fréquence d'hospitalisations identique après la mise sous ADAKEVO, et a décidé d'arrêter le traitement.

Ensuite, ils reprennent les études dont nous venons d'avoir les remontées. ADAKVEO peut être utilisé en association avec l'hydroxycarbamide, également connu sous le nom d'hydroxyurée, ou en monothérapie chez les patients pour lesquels l'hydroxycarbamide ne fonctionne pas suffisamment bien ou provoque trop d'effets indésirables. ADAKVEO contient la substance active crizanlizumab. Cela répond peut-être à un besoin, mais la patiente qui a été interrogée a abandonné le traitement.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien, merci. Francis ?

Francis Bonnet, membre de la CT. Très vite, je ne reviens pas sur l'hydroxyurée comme comparateur nécessaire. Sur le nombre de crises, bien sûr que c'est très handicapant sur la vie sociale des patients notamment. Il serait quand même intéressant de savoir le nombre de crises sévères et notamment de syndromes thoraciques, parce que c'est une menace vitale pour un certain nombre de patients. Il faudrait donc avoir des données là-dessus.

Enfin, c'est plus une question, mais finalement cela va devenir un traitement à vie et actuellement, nous n'avons pas de recul sur la durée de traitement, qui serait forcément à vie, et sur les effets à long terme.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Jean-Christophe, veux-tu commenter sur la posologie et les effets secondaires ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. Je veux insister sur le fait qu'effectivement, la fréquence est variable en fonction de la dose. On a l'impression qu'il y a un effet dose. Pour le reste, le temps est un peu contraint et je pense que les membres de la commission de transparence sont au courant de l'essai contrôlé randomisé.

Pierre Cochat, le Président.- Notre chef de projet disait que 62 % des patients étaient sous hydroxyurée. J'ai envie de dire « seulement 62 % ». Je suis surpris par ce pourcentage. As-tu une explication éventuelle de la raison pour laquelle il n'y en a pas plus ? Cela veut dire que les autres étaient intolérants ou résistants ? Cela me paraît beaucoup, 40 %.

Sarah Kone, pour la HAS.- Nous n'avons pas l'information. C'est un point que relève aussi l'expert dans son rapport. Il estime qu'il aurait dû y avoir plus de patients, mais dans les patients qui ont été inclus dans l'étude nous n'en avons que 62 %, donc nous le regrettons aussi.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est bizarre. Est-ce qu'il y en a 62 % ou est-ce que nous n'avons pas l'information pour les autres ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- En fait, pour être inclus dans l'étude, ils pouvaient être traités par hydroxycarbamide depuis plus de six mois, sans notion d'intolérance, de mauvaise observance ou d'inefficacité. Ils ont inclus des patients dont 62 % étaient traités par hydroxycarbamide, et donc 37 % non traités.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord.

Sarah Kone, pour la HAS.- Ce n'était pas un prérequis. Ce n'était pas une obligation pour être inclus dans l'étude.

Pierre Cochat, le Président.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Je suis un peu mal à l'aise, parce que nous ne savons pas très bien si c'est un traitement qui vient en add-on des gens qui ne sont pas équilibrés par les traitements classiques ou si c'est un traitement qui est appelé à remplacer les traitements classiques. Franchement, je ne vois pas bien le positionnement de ce produit et cela m'a beaucoup gêné pour lui attribuer une note.

Est-ce qu'on le réserve en échec ? Nous n'avons pas spécialement de données pour cela. Est-ce qu'on le réserve en add-on ? Il n'y a que 62 % des gens qui ont l'hydroxyurée. Je ne vois pas comment nous pouvons mettre un niveau IV, et je me demande même si le SMR doit être élevé.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord avec toi. Nous y reviendrons mais je suis d'accord. Michel ?

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je voulais simplement souligner le risque hémorragique potentiel au long cours, qui est d'ailleurs souligné dans l'EMA, dans la mesure où la P-sélectine joue un rôle important dans les mécanismes de thrombose. Nous avons très peu de données, comme le soulignait Francis tout à l'heure, sur l'utilisation au long cours. C'est effectivement un autre sujet.

Pierre Cochat, le Président.- En fait, notre proposition est un peu ce que Sarah vous a mis dans le tchat. Nous voulions proposer une AMM conditionnelle.

Sarah Kone, pour la HAS.- Non, je rappelais juste ce qu'avait fait l'EMA. L'EMA a donné une AMM conditionnée aux résultats de la phase 3. Jean-Christophe vous en a parlé un peu, les résultats sont attendus, il y en aura une première analyse en 2025 et le rapport final en 2029. Pour répondre à Bernard, actuellement l'AMM l'a positionné en add-on de l'hydroxycarbamide, et la monothérapie n'est possible que chez les patients qui sont intolérants ou qui ont des contre-indications à l'hydroxycarbamide. C'est le positionnement de l'EMA actuellement.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Oui, mais l'essai ne répond à aucune des deux questions.

Sarah Kone, pour la HAS.- Nous sommes d'accord que l'essai ne permet pas vraiment de répondre. Nous n'avons pas de données chez les patients qui sont résistants, parce que ce n'était pas un critère de l'étude. Ils n'ont pas mis dans l'étude des patients en échec d'hydroxycarbamide.

Pierre Cochat, le Président.- J'ai fait un lapsus à propos de l'AMM, mais même si c'est sûr que nous pouvons discuter un SMR insuffisant, dans la mesure où ce médicament semble quand même avoir une place chez les patients qui sont justement résistants ou non répondeurs ou intolérants à l'hydroxyurée, le Bureau voulait proposer un SMR conditionnel compte tenu de la faible quantité d'effet du produit tel qu'il nous est présenté actuellement.

Je ne sais pas si vous adhérez à cette proposition. C'était notre proposition, et tout cela avec une ASMR V par rapport aux autres produits disponibles. Je crois que l'ASMR ne pose pas trop de problèmes. La vraie question est plutôt le SMR, entre SMR insuffisant et SMR conditionnel. Dans ce cadre, le SMR conditionnel me paraît justifié.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Mais pas forcément un SMR important.

Pierre Cochat, le Président.- Non, tout à fait, cela peut être modéré ou faible.

Sarah Kone, pour la HAS.- Bernard propose modéré ou faible.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que nous proposons. Nous sommes d'accord. Je propose que nous votions là-dessus. Pouvons-nous mettre un ISP sur un SMR conditionnel Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Rien ne l'exclut. Néanmoins, cela semble compliqué. Ce n'est pas hyper logique, vu que vous êtes dans une situation où il y a une présomption et aucune démonstration pertinente à ce stade. A priori, dans cette situation c'est compliqué à obtenir.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Ce serait une ASMR V, en plus.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Il n'y a vraiment pas les prérequis.

Sarah Kone, pour la HAS.- Il y a trop d'incertitudes.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Cela aboutit la prise en charge sans diminuer les hospitalisations.

Sarah Kone, pour la HAS.- Exactement. Il diminue de moins d'une crise par an, il n'y a pas d'effet sur l'hospitalisation, en plus ce sont des perfusions. Nous ne voyons pas du tout l'amélioration du parcours de vie du patient, et nous n'avons pas de données de qualité de vie. Il n'y a donc pas d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Michel se pose la question du SMR conditionné gradé, moi il me semble que oui. Mathilde ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Tout à fait. Dans le cadre d'un SMR conditionnel, il n'est pas précisé quel niveau de SMR vous donnez. C'est un peu en fonction de la quantité d'effet présumée, puisque vous êtes dans de la présomption. Vous pouvez faire faible, modéré ou important. C'est à votre appréciation.

Pierre Cochat, le Président.- Mais conditionnel.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. Je rappelle juste la conséquence du SMR conditionnel. Si vous mettez un SMR conditionné à quelque chose, cela veut dire que si vous n'avez pas ce quelque chose dans le temps que vous donnez, il faut prendre une sanction.

Pierre Cochat, le Président.- Quelle est la sanction dans ce cas ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Cela dépend de l'erreur.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais cela repasse en commission.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout dépend de la phase 3.

Pierre Cochat, le Président.- Nous vous proposons de ne pas discuter de l'ISP, de donner un SMR conditionnel en précisant le niveau que vous lui souhaitez, et ce sera de toute façon une ASMR V avec une phase 3 et une demande de registre. Dans ce cadre, nous nous proposons de contacter le centre de référence de Créteil pour organiser le contenu du registre.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est une très bonne idée.

Pierre Cochat, le Président.- Allons-y, Élisabeth. Dites bien si vous êtes d'accord pour un SMR conditionnel.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Votons-nous sur l'ISP, du coup ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, nous pouvons le voter.

Sarah Kone, pour la HAS.- Oui, le laboratoire en demandait un.

Pierre Cochat, le Président.- Simplement, pour mémoire, pour être cohérent dans votre vote, si vous votez un SMR conditionnel vous ne votez pas d'ISP. Vous ne votez un ISP que si vous ne votez pas un SMR conditionnel.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Ne pourrions-nous pas d'abord voter sur conditionnel ou pas conditionnel ?

Pierre Cochat, le Président.- Oui, c'est plus logique.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Est-ce réglementaire ? Est-ce que le fait d'avoir un SMR conditionnel exclut un ISP ou est-ce à l'appréciation de chacun ?

Pierre Cochat, le Président.- Non, c'est simplement que cela me paraît logique.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est laissé à l'appréciation de chacun.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Donc on peut le voter.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, il faut le voter, mais dans l'ordre indiqué par Élisabeth, je suis d'accord. Nous commençons par le SMR, puis l'ISP puis l'ASMR.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Non, ce que je demandais, c'est si nous votions d'abord oui ou non au SMR conditionnel, et ensuite l'ISP, le SMR et l'ASMR.

Pierre Cochat, le Président.- Si tout le monde a en tête la problématique, nous pouvons voter dans l'ordre habituel c'est-à-dire ISP, SMR et ASMR. Je suis d'accord. Allons-y comme cela.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Messieurs Favory et Bonnet ne peuvent pas voter. Nous avons 21 voix pour une absence d'ISP et 1 abstention. Nous avons 1 voix pour un SMR important, 19 voix pour un SMR faible et 2 abstentions. Nous avons 21 voix pour une ASMR V et 1 abstention.

C'est donc une absence d'ISP, un SMR faible conditionnel et une ASMR V.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est bon. Votre SMR est conditionné à la réalisation et aux résultats de l'étude de phase 3 et à la mise en place d'un registre pour suivre ces patients, registre sur lequel vous attendez des données d'efficacité principalement. Est-ce bien cela ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Et des données de sécurité.

Pierre Cochat, le Président.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est très clair. Sarah a rappelé que les premiers résultats de la phase 3 seront en 2025. Cela veut dire, si vous conditionnez le SMR aux deux choses, et pour éviter de voir le registre sans les résultats de la phase 3, qu'il faut les synchroniser. Ce sera donc dans un délai maximal de 4 ans avec réévaluation dès les résultats intermédiaires de la phase 3.

Pierre Cochat, le Président.- Oui. Ils sont venus trop tôt là.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Il s'agit d'un délai minimal, d'ailleurs.

Mathilde Grande, pour la HAS.- En général, nous le tournons à l'inverse. C'est un délai maximal, parce que s'il y a des sujets de IV ou de nouvelles données d'efficacité que nous n'avons pas dans le viseur et qui sortent avant, nous réévaluons plus tôt que ce que nous avons annoncé.

Pierre Cochat, le Président.- Passons-nous au CEPS ou à XROMI, Mathilde ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Est-ce une adoption sur table ?

Pierre Cochat, le Président.- J'en suis partisan.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Non, sur un SMR conditionnel nous avons un gros travail de rédaction derrière donc c'est plus pratique, sauf si Sarah me contredit.

Sarah Kone, pour la HAS.- Non, je suis d'accord.

Pierre Cochat, le Président.- Ok, je n'avais pas envisagé cet aspect.