



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 mars 2022

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. Audition d'inscription : IDEFIRIX 11 mg* (Imlifidase) (CT-19602) HANSA BIOPHARMA

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à IDEFIRIX.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport et je fais rentrer le laboratoire.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, Mesdames de HANSA BIOPHARMA. Nous sommes désolés pour le retard. On va démarrer tout de suite la re-discussion à propos du dossier IDEFIRIX qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes de présentation et dix minutes d'échanges avec vous de manière totalement limitée.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire HANSA BIOPHARMA qui sollicite une audition suite à l'avis de la Commission du 9 mars dernier concernant la demande d'inscription aux collectivités de IDEFIRIX, poudre pour solution à diluer pour perfusion qui, pour rappel, a obtenu une AMM conditionnelle dans l'indication suivante : Traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un cross match positif envers un greffon disponible de donneurs décédés. Le libellé d'AMM précise également que l'utilisation de IDEFIRIX doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantée dans le cadre du système de répartition et d'attribution des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou des programmes destinés aux patients hyperimmunisés.

La demande initiale du laboratoire portait uniquement sur la sous-population de l'AMM, les patients non-éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles, mais à l'issue de l'examen du dossier, la Commission avait conclu un SMR important dans le périmètre de l'AMM dans sa globalité, reconnu un ISP et avait conclu à une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique.

Le laboratoire vient aujourd'hui en souhaitant une révision de l'ASMR de IV à III, une révision des CCP et une révision de la population cible. Je vous propose d'écouter leur présentation.

M. AUVRAY.- Bonjour, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission. Merci de nous accorder cette audition. Je suis Franck Auvray et je représente HANSA en France. Je suis accompagné d'Anne-Laure Moulin qui est au département médical également en France, et de notre expert, Dominique Bertrand, néphrologue et expert de la désimmunisation au CHU de Rouen.

Vous l'avez rappelé, l'IDEFIRIX est une molécule innovante qui permet de désimmuniser les patients hyperimmunisés dont la probabilité de recevoir une offre de greffon rénal est très faible. Vous avez accordé un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR IV. Nous souhaitons apporter des prévisions sur la population éligible à IDEFIRIX et sollicitons une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Je laisse la parole au Docteur Dominique Bertrand.

M. le D^r BERTRAND.- Bonjour à tous. Je vais vous apporter juste quelques précisions par rapport aux patients hyperimmunisés et à la désimmunisation. Je suis néphrologue au CHU de

Rouen et je m'occupe de la greffe rénale à Rouen depuis environ une quinzaine d'années. Vous voyez mes liens d'intérêt sur cette diapositive.

Pour parler de patients hyperimmunisés, il faut rappeler quelques concepts :

- Le premier est celui du système HLA que vous connaissez. C'est cette carte d'identité génétique qui est à la surface de chacune de nos cellules et qui permet, aux cellules de notre organisme, de se reconnaître entre elles.
- Quand on fait une greffe et une transplantation rénale, on vient introduire une nouvelle carte d'identité génétique, d'où ce deuxième concept d'anticorps anti-HLA. Lors de certaines occasions de transfusion, de grossesse chez les femmes et de transplantation antérieure, certains patients vont développer des anticorps anti-HLA dirigés contre certaines cartes d'identité génétique. À partir du moment où le patient a un anticorps anti-HLA, il est considéré comme immunisé.
- Le dernier concept, c'est celui d'anticorps anti-HLA spécifique. Au moment où ces anticorps anti-HLA sont dirigés contre les antigènes HLA du greffon, on les nomme aussi DSA, en présence de ces DSA, le risque de rejet et de rejet humoral est plus important.

Maintenant, parlons plutôt du concept d'hyperimmunisé. Lorsqu'un patient est inscrit sur la liste d'attente de transplantation rénale de donneur en mort encéphalique et à partir du moment où il a un anticorps anti-HLA, il va réaliser, tous les trois mois, une analyse sanguine pour déterminer son titre d'anticorps. Corrélié à cela, on parle de taux de greffons incompatibles qui correspond au degré d'immunisation du patient. On va regarder, sur les cinq dernières années, le pourcentage de donneurs incompatibles avec l'ensemble des donneurs prélevés les cinq dernières années. En fonction de cela, on définit justement le degré d'immunisation.

Pour exemple, sur la liste d'attente à Rouen, la majeure partie des patients n'ont pas d'anticorps anti-HLA, ont donc un TGI à 0 %. Ils représentent 55 % de la liste d'attente. Au-delà de 85 % de patients hyperimmunisés, on est à 15 %. Vous avez compris que plus on est immunisé, moins on a de chances de recevoir un greffon compatible qui ne correspond pas à nos anticorps anti-HLA. Ces patients ont, en théorie, plus de délai d'attente avant de recevoir un greffon.

La question qui se pose aujourd'hui, c'est : Comment faciliter l'accès à la greffe pour ces patients hyperimmunisés ? La première solution, celle que l'on privilégie toujours, est de faire une greffe sans incompatibilité, c'est-à-dire sans DSA, c'est-à-dire éviter le conflit immunologique. C'est ce qui est fait depuis 2005, inspiré du protocole d'Eurotransplant. C'est le protocole antigène permis. Le patient a une priorité s'il y a proposition d'un greffon exceptionnellement compatible avec lui. On apparie le HLA du donneur et le HLA du receveur. S'il n'y a pas de DSA, il n'y a pas de risque de rejet humoral et dans cette situation, le cross match est négatif.

Malheureusement, malgré ces programmes, que ce soit antigène permis ou d'autres programmes dans l'Eurotransplant, ou aux États-Unis, comme ces données de l'UNOS, malheureusement, certains patients n'auront pas accès à la greffe. Sur cette petite courbe, on voit le changement de système de répartition aux États-Unis qui a permis de favoriser la greffe de patients hyperimmunisés. On était plutôt à 2, 3 % des greffes. Le changement de système permet d'aller jusqu'à 15 % de patients immunisés. Néanmoins, même si l'on favorise la greffe

de patients hyperimmunisés, vous voyez sur ce petit diagramme que les patients très immunisés, au-delà de 99 % de CPRA ou de TGI, ces patients, malheureusement, malgré ce système, ne pourront pas bénéficier d'une transplantation et resteront sur la liste d'attente d'une transplantation rénale.

La deuxième possibilité pour favoriser l'accès à la greffe pour ces patients, c'est ce qu'on appelle de la greffe à haut risque immunologique. On va considérer une greffe avec des anticorps dirigés contre le greffon. Le risque de rejet est plus important. La survie du greffon est aussi inférieure et surtout, on a un risque important de cross match positif chez ces patients.

Finalement, quel patient pourra-t-on identifier dans la perspective de cette greffe à haut risque immunologique ? Ce sont des patients qui attendent depuis suffisamment longtemps dans le programme antigène permis. Ils ont beaucoup d'anticorps et ils persistent. Chez ces patients, en théorie, on va leur proposer des techniques expérimentales de désimmunisation. Néanmoins, ces techniques sont complexes, lourdes et grevées d'une morbidité pour le patient. On sait que l'efficacité est modérée et transitoire. Comme vous le voyez sur cette diapositive, peu de centres utilisent ces techniques, deux à trois centres parmi les 33 centres français qui réalisent des transplantations rénales. Si on regarde le nombre de patients qui pourraient bénéficier de ces techniques de désimmunisation, sur notre liste d'attente, ils représentent à peu près 3 % des patients de la liste d'attente de Rouen.

Face à ces patients hyperimmunisés, on est dans une balance. Le protocole antigène permis favorise une transplantation avec une haute compatibilité, pas de risque de rejet. On va réserver ce protocole antigène permis aux patients qui ont une hyper-immunisation entre 85 % et jusqu'à 95 % puisqu'ils ont un accès à la greffe privilégié par ce protocole. Au-delà de 95 %, plus précisément au-delà de 99 %, ces patients peuvent bénéficier de techniques de désimmunisation.

Ces techniques de désimmunisation sont lourdes. Nous les réalisons à Rouen depuis 2013. Il faut bien comprendre que c'est un vrai engagement du patient. Ce sont des techniques qui vont durer plusieurs mois avant de pouvoir obtenir un greffon compatible avec le patient. Clairement, il y a un besoin de nouvelles thérapeutiques qui puissent raccourcir ce temps de désimmunisation avec un accès à la greffe pour rétablir l'équité pour ces patients.

M^{me} MOULIN. De gros efforts ont été réalisés par les autorités, notamment par l'Agence de la biomédecine, pour mettre en place un programme complexe, mais efficace pour arriver à proposer des greffons et une greffe sans conflit immunologique, grâce au programme antigène permis, à ces patients hyperimmunisés. Malgré ces gros efforts, une petite proportion de patients très immunisés reste sans accès à la greffe. C'est dans ce contexte que IDEFIRIX permet d'envisager une greffe, certes à haut risque immunologique, avec un greffon de donneur décédé. IDEFIRIX n'a pas d'alternative thérapeutique dans ce contexte et rétablit ainsi l'équité dans l'accès à la greffe par rapport aux patients qui peuvent bénéficier d'une greffe sans conflit immunologique.

IDEFIRIX, c'est une enzyme qui clive, en deux à six heures, l'ensemble des immunoglobulines G, dont des anticorps. Elle clive les anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur. Elle ouvre ainsi une fenêtre d'opportunité pour permettre la transplantation au moment où un organe

de donneur décédé se présente, sachant qu'on ne sait jamais à quel moment un organe de donneur décédé se présentera. Ces greffes restent à haut risque immunologique. Malgré cela, les données dont vous avez pris connaissance sont rassurantes en termes de survie du greffon et de survie globale. Je vous rappelle que l'ensemble du programme de développement clinique a inclus 46 patients traités puis transplantés grâce à l'implifidase. Sur ces 46 patients, la plupart ont eu des greffons de donneurs décédés, à savoir 85 % d'entre eux. Dans ce contexte-là, une survie du greffon de 85 % et une survie globale de 90 % à trois ans sont tout à fait rassurantes et donnent espoir à ces patients.

M. AUVRAY.- En termes de population cible, il s'agit bien de patients qui ont une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre des programmes ou des priorités qui existent. Elle est limitée par rapport à l'ensemble des patients hyperimmunisés. Si l'on regarde les données de Rouen et qu'on les extrapole au niveau national par rapport à la liste des patients hyperimmunisés, on arrive à un nombre d'environ 270 patients au niveau national. Comme vous avez pu le voir dans le dossier, nous avons mis en place une enquête auprès d'une petite moitié des centres de transplantation français et nous sommes arrivés à une extrapolation de 284 patients. Au total, la population cible de IDEFIRIX dans le périmètre de notre AMM est estimée entre 184 et 270 patients si je reprends ces données.

Compte tenu :

- de la nécessité de rétablir l'équité de l'accès à la greffe dans cette population de patients hyperimmunisés qui ne peuvent pas bénéficier des programmes prioritaires nationaux pour permettre l'accès à la greffe d'un organe de donneur décédé ;
- de l'absence d'alternatives thérapeutiques chez ces patients ;
- des données d'efficacité de IDEFIRIX et des données rassurantes sur le long terme de ces transplantations effectuées chez ces patients ;

HANSA sollicite une ASMR modérée dans la stratégie thérapeutique pour ces patients en probabilité faible d'être transplantés dans le cadre des programmes et des priorités.

En synthèse, HANSA sollicite :

- une absence de comparateurs cliniquement pertinents dans la population de l'AMM ;
- une population cible comprise entre 184 et 270 patients également dans la population de l'AMM ;
- une ASMR modérée dans la stratégie thérapeutique qui correspond au libellé de l'AMM.

Nous vous remercions pour votre écoute et sommes à votre disposition pour les questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? J'en avais une petite. Malgré les courbes de survie séduisantes que vous avez montrées – je confirme que 85 %, c'est franchement bien – en termes de suivi des anticorps, c'est une question qui n'est pas clinique, est-ce qu'il y a eu un rebond des anticorps à distance du traitement par IDEFIRIX, même si cela n'a pas eu de répercussion sur la survie des greffons.

M. le Dr BERTRAND.- C'est une bonne question. Il y a un rebond qui arrive ou qui n'arrive pas et qui dépend de l'intensité des anticorps avant la transplantation rénale. C'est très important. Quand il y a le rebond, il est maîtrisé parce qu'attendu et dans la plupart des cas, si le rejet

humoral survient, il est maîtrisé avec les autres techniques qu'on connaît aujourd'hui pour maîtriser le rejet humoral.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie Chevret.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Vous nous avez présenté une courbe de survie et de survie du greffon sur 13 malades, alors qu'il m'a semblé entendre que vous aviez traité une trentaine de malades. Qu'est-ce qui vous a conduit à sélectionner ces 13 patients ?

M^{me} MOULIN.- Je peux vous répondre sur ce point. La diapositive que j'ai montrée tout à l'heure avait pour but de montrer les données à trois ans, spécifiquement sur la population de l'AMM. Ce sont des patients qui viennent de notre étude principale, l'étude 06. Ces 13 patients, dans cette étude-là, ce sont les patients qui ont reçu un greffon de donneurs décédés et qui avaient un cross match positif. L'ensemble des patients a été suivi à trois ans et continuera jusqu'à cinq ans. On a présenté les données spécifiquement à trois ans de ce groupe de patients qui correspond exactement à l'AMM.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je pensais que vous en aviez 19 dans la phase II et 17 dans la phase I/II, qui correspondait à la même indication.

M^{me} MOULIN.- Il y avait des donneurs vivants dans les 19 et quelques cross matches négatifs avant le traitement également. Là, on est resté sur l'AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce que vous pourriez réargumenter votre première demande sur les comparateurs cliniquement pertinents et le rationnel pour exclure les protocoles de désimmunisation ? Je comprends les raisons médicalement, mais sur un plan méthodologique.

M. AUVRAY.- Sur un plan méthodologique, en théorie, ce serait un moyen satisfaisant d'essayer de comprendre vraiment l'intérêt de la molécule. Mais aujourd'hui, il faut bien comprendre que la population dont on parle a très peu d'accès à la greffe puisqu'une grande majorité des centres ne propose pas de technique de désimmunisation, donc ne favorise pas l'accès à la greffe de ces patients transplantés. La mise en œuvre est extrêmement difficile.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est la mise en œuvre qui est difficile parce que tous les centres ne le font pas. Dans l'absolu, si tous les centres pouvaient le faire, ce serait un comparateur cliniquement pertinent.

M. AUVRAY.- Si tous les centres pouvaient le faire, on ne serait peut-être même pas là pour discuter du sujet de l'hyper-immunisation. L'hyper-immunisation est un vrai problème de délai d'attente pour des patients, de qualité de vie. Il ne faut pas oublier que ce sont des patients qui, pour la plupart, sont dialysés trois fois par semaine pendant quatre heures et parfois depuis plus de dix ans. J'insiste bien là-dessus. Malheureusement non, ils n'ont pas accès aujourd'hui. Ce n'est pas que dans quelques centres que cela n'est pas fait, c'est dans la très grande majorité des centres. Effectivement, pour mettre une étude en place comparative, ce n'est pas possible.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pour information, cela veut dire que le système doit être différent aux États-Unis. Vous saurez peut-être nous en dire plus sur le système de prise en

charge qui est différent et la mise en place des protocoles. Il me semble qu'il y a une étude comparative aux États-Unis versus le protocole de désimmunisation.

M. AUVRAY.- Absolument. C'est une étude qui a fait beaucoup de bruit il y a quelques années, publiée dans le New England, une revue très importante en médecine. Ils ont comparé des patients qui justement étaient désimmunisés à des patients inscrits sans être désimmunisés, à des patients qui attendaient en dialyse sans avoir accès à la greffe. Le problème de cette étude, c'est qu'il y a deux biais majeurs. Ce ne sont que des donneurs vivants, donc c'est très difficile d'extrapoler quoi que ce soit. Et ce sont des données aux États-Unis sur des techniques faites aux États-Unis. Ce n'est pas le problème ici. Ce ne sont pas des patients très immunisés avec des taux de greffon incompatibles, comme on a pu en discuter au début de cette présentation. Ce sont des patients qui avaient un donneur vivant contre lequel ils avaient un anticorps dirigé spécifique qui était désimmunisé. Clairement, on ne peut pas extrapoler ces données au sujet d'aujourd'hui.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je faisais référence à un autre essai, une étude 1720HM dans le Clinical Trials. C'est une information qu'on a eue.

M. AUVRAY.- Des études qui ont été faites. J'insiste sur le faible, mais vraiment très faible nombre d'études sur la désimmunisation avec donneur en mort encéphalique. Même quand ces études existent, ce sont de faibles effectifs qui ne permettent aucune conclusion. Méfions-nous aussi de ces études.

Une intervenante.- Est-ce que c'est de l'étude ANZA à laquelle vous faites référence ?

Une chef de projet, pour la HAS.- J'ai 17, c'est une étude qui semble en cours.

Une intervenante.- Et les deux derniers chiffres du numéro d'enregistrement ? Parce que 17, c'est l'année dans laquelle on a commencé. On les identifie avec les deux derniers chiffres. Comme cela, je peux vous dire que c'est.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je ne l'ai pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter et bon après-midi.

J'aimerais revenir sur les différents points du laboratoire. Si vous vous souvenez, je n'étais pas là au moment où ce dossier avait été discuté. Je le regrette parce que c'est un sujet que je connais un peu. Je peux revenir sur les trois points.

Le comparateur cliniquement pertinent, sa réponse aurait pu être meilleure. Je pense qu'il n'est carrément pas éthique d'utiliser les techniques de désimmunisation qui ont été proposées depuis très longtemps. Cela fait 30 ans que l'on fait de la désimmunisation, mais qu'est-ce que la désimmunisation ? Ce sont des immunosuppressions massives avec des échanges plasmatiques. Maintenant, c'est avec du rituximab, avec une immunosuppression renforcée. On arrive à faire baisser le titre des anticorps, mais cela redémarre aussi rapidement. Cela veut dire que ce sont des traitements assez courts dans le temps, qui exposent les receveurs à une période d'immunosuppression extrêmement profonde, avec un risque infectieux et tumoral majeur et avec une chance d'être greffé aléatoire puisque la

fenêtre de tir n'est pas très large et pendant laquelle soit ils ont un greffon, soit ils n'en ont pas. S'ils n'en ont pas, il faut parfois recommencer en remettant le couvert pour tous ces risques-là. Tous les greffeurs ne demandent qu'une chose, c'est de ne plus faire ces traitements. L'avantage, c'est qu'il n'y a pas de notion temporelle puisque c'est un traitement qui se fait au moment de l'appel de greffe et c'est très bien comme cela. C'est le premier point.

Deuxième point, sur la population cible. J'en avais déjà un petit peu discuté à l'époque avec Virginie. J'avais été surpris par celle qu'on avait affichée. Je pense que le calcul avait été mal fait et le chiffre donné actuellement, beaucoup moins important que ce que l'on avait dit. Me paraît en accord. Quant au bénéfice de ce traitement, clairement, je trouve que c'est un traitement absolument spectaculaire parce qu'arriver à la survie de greffons et à la survie de patients dans cette population. Le fait de pouvoir les greffer, c'est déjà majeur, et cela n'a pas été analysé d'ailleurs. Et le fait d'avoir une survie de greffons, malgré le petit recul anticorps dont il a parlé, me paraît vraiment extrêmement bien. À titre personnel, j'adhère à leur demande, mais il y a peut-être des avis différents parmi vous.

Sur le plan méthodologique, Sylvie, est-ce que tu veux rediscuter certains points ? La méthodologie n'est pas simple. Un des aspects est vraiment important pour moi, mais l'étude n'y répond pas. En même temps, je ne sais pas comment on pourrait y répondre. Ce sont des patients qui ont eu accès à la greffe alors qu'ils n'avaient pas accès à la greffe. Ce n'est pas quantifié. Il faudrait plus de recul pour s'en faire une idée précise. C'est un point essentiel. Cela veut dire que ce sont des patients qui ne restent pas en dialyse, dont la morbidité et la mortalité diminuent puisqu'un transplanté a une mortalité et une morbidité moindres qu'un dialysé.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On est dans une situation où on se dit qu'une comparaison indirecte aurait pu avoir une place.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais avec quoi ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ces malades ne sont jamais greffés.

M. le P^r COCHAT, Président.- La comparaison avec les techniques de désimmunisation, ce n'est pas possible.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- D'après ce que j'ai compris, ils en ont quand même fait, même s'ils n'en font plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- Eux, je ne sais pas, mais il y a très peu de centres qui en font. Je peux même te dire qu'il y a des centres qui ont arrêté d'en faire justement.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Est-ce que des données ont été publiées là-dessus ou pas du tout ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Sur la désimmunisation, oui, des données publiées ont été publiées.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est peut-être intéressant de regarder ce que cela donne.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est pareil parce que les techniques de désimmunisation sont nombreuses. Ce n'est pas un standard. Ce sont des associations de traitement. Il y a plusieurs traitements étalés dans le temps et je ne sais pas ce qu'on pourra en faire. Honnêtement, sur le plan de la qualité des données.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On avait quand même donné un SMR important et une ASMR IV, ce qui ne me semble pas horrible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Serge pose la question de l'ASMR III. Je vais retourner à la doctrine. Pendant ce temps-là, Claire voulait poser une question.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Merci. Je voulais revenir sur les CCP. Au début, j'avais compris qu'on les gardait, et de ce que tu dis, Pierre, j'ai l'impression qu'on va les écarter.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, c'est mon avis. Je n'ai pas dit qu'on allait le faire, mais à mon avis, ce n'est pas un CCP.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Parce que le critère d'accès ne rentre pas en compte dans le CCP. C'est le cas pour les traitements appropriés dans les accès précoces, mais dans le droit commun, le critère d'accès ne rentre pas en compte. Je vous rappelle que le laboratoire avait initialement demandé le remboursement dans une sous-partie de l'indication chez les patients non éligibles à ces techniques. Quelque part, ils considéraient que c'était un comparateur.

M. le P^r COCHAT, Président.- Clairement, je maintiens ma position. Pour répondre à Serge, l'ASMR modérée ou importante, c'est-à-dire III ou II, vient qualifier : « *La valeur clinique ajoutée selon son intensité, la qualité de la démonstration et la sévérité de la maladie ou du symptôme. Ainsi, la valorisation du progrès est d'autant plus élevée que la quantité d'effets, la qualité de la démonstration et la gravité de la maladie sont importantes* ». Dans mon esprit, ces critères sont réunis.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce sont des petits échantillons en plus, 19 malades.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais il n'y en a jamais beaucoup.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'est pour cela qu'il y a eu une AMM conditionnelle parce que dans les données qu'on avait à trois ans, il y avait pas mal de censure, mais c'était encourageant.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Pour rebondir, il y a une grande tarte à la crème en pharmacologie générale, c'est que l'on sous-estime toujours le bénéfice du bras contrôle putatif. Quand on va dans la data, le taux de réponse – je ne parle pas de ce cas spécifique parce qu'on n'a pas de données, et c'est très regrettable – est le plus souvent sous-estimé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le bras contrôle, pour moi, c'est la dialyse.

M. le P^r LEGA.- C'est l'autre remarque que j'avais fait la dernière fois. Certes, ils auraient pu

randomiser. On pourra discuter du schéma parce que c'est six à douze mois avec un crossover. Ils auraient pu parfaitement utiliser ce bras contrôle. Ils ne l'ont pas fait. Je ne trouve pas que la molécule est à déconsidérer, mais je trouve que le schéma dans le protocole est sous-optimisé. On aurait pu faire autre chose. On aurait été plus fermes, même pour prendre une décision, plutôt que d'imputer des effets putatifs dans un bras contrôle que l'on ne connaît pas, mais qui existe.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il faut peut-être que l'on rediscute de la définition du bras contrôle, mais cela veut dire comparer la dialyse et la transplantation.

M. le Pr LEGA.- Ils auraient pu reconstituer une cohorte historique comparative ajustée sur tous les facteurs de leur population. Il y a suffisamment de patients pour pouvoir le faire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pour démontrer la différence de survie de patients, parce que c'est de cela dont on aurait parlé, entre 19 dialysés et 19 transplantés, il aurait fallu un sacré nombre d'années pour arriver à une différence.

M. le Pr LEGA.- Mais aussi les éventuels cardiovasculaires. Tu connais cela mieux que moi, ce sont des populations qui, malheureusement, sont soumises à pas mal d'événements.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est toujours pareil. Je ne trouve pas cela éthique. Maintenir des patients en dialyse pour en faire un bras contrôle.

M. le Pr LEGA.- Cela rejoint la discussion de Sylvie. C'est parfaitement possible. Si on ne peut pas, on fait un contrôle synthétique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Dans ce cas, il y en a eu des études comparant dialysés versus transplantés.

Je propose qu'on vote. Est-ce qu'il faut qu'on vote les différents points ? Il faut peut-être voter l'existence ou non de comparateur cliniquement pertinent. La population cible, il faut qu'on la vote ou pas ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- En effet, il faut voter sur la population cible, sachant qu'on a un rapport de Monsieur Niaudet sur le point de la population cible.

Une chef de projet, pour la HAS.- Le premier point, CCP, on a eu un échange avec Patrick Niaudet qui était pour le maintien des protocoles de désimmunisation en tant que CCP. C'est comme l'expliquait Claire. C'est loin d'être idéal, comme vous le dites Pierre, mais malgré tout, cela répond à la doctrine. Le laboratoire lui-même, initialement, ne souhaitait que le remboursement chez les patients non éligibles. D'ailleurs, pour lui, à l'époque, il considère que dans la population de patients hyperimmunisés, les patients non-éligibles à la désimmunisation et rentrant dans le périmètre de l'AMM ne représentent que 9 %. De fait, Patrick Niaudet était pour le maintien de protocole de désimmunisation comme CCP.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je t'arrête, Virginie, parce que je veux me tourner vers les méthodologies. Si l'on garde les traitements désensibilisant, la désimmunisation, cela veut dire qu'on perd toute notion temporelle. Ce sont des traitements que l'on ne va pas démarrer en même temps. Est-ce que cela est acceptable ? On va commencer le protocole de

désensibilisation au mois de janvier en se disant que le malade sera peut-être greffé au mois de février, avec tous les aléas qu'il y a derrière, alors que le traitement dont on parle démarre le jour de l'appel de greffe. Est-ce que dans ce contexte de mise en place de traitements, on peut considérer qu'on parle vraiment de traitement de comparateurs cliniquement pertinents ? Pour moi, pas, mais c'est de la méthodologie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il faut tenir compte du fait qu'il y a un biais d'immortalité qui introduit si on calcule les délais à partir du début de chaque traitement, mais si tu les calcules à partir de la greffe, pour moi, il n'y a pas de problème. Tout dépend de la façon dont sont analysées les données. Je ne sais pas si je me fais comprendre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je comprends et je suis de ton avis, mais pour moi, ce sont deux prises en charge différentes. C'est pour cela que pour moi, ce n'est pas un comparateur. Ce sont des stratégies différentes.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce sont des stratégies différentes. Elles ont quand même leur place. De comparer des stratégies, ça a un sens sur un plan clinique.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- La définition des CCP, c'est tout ce qui est fait pour les mêmes patients, au même stade de la maladie, que ce soit médicamenteux ou non médicamenteux. Ce sont les mêmes patients au même stade de la maladie. J'avais plutôt l'impression que cela répondait aux caractéristiques des CCP.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Le temps de préparer le malade, il y a toujours des délais incompressibles.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, pas avec IDEFIRIX quand tu as un appel de greffe de l'Agence de la biomédecine. Tu as quelques heures pour agir.

Des autres commentaires sur la population cible, Madame la chef de projet ?

Une chef de projet, pour la HAS.- On était partis sur le chiffre de 2 040 patients, sachant que c'est le nombre de patients hyperimmunisés qui est actuellement inscrit sur les listes et en attente de greffe. Certes, c'est surestimé, donc on l'avait mis au maximum. On n'a pas de chiffres qui nous permettent d'aller plus bas et d'affiner, d'où le fait qu'on a maintenu cette estimation en notant que l'estimation du laboratoire est basée sur une enquête qu'il a conduite lui-même auprès de deux centres greffeurs. Mais on a considéré, Patrick Niaudet a le même avis, que l'enquête était d'une qualité méthodologique assez faible puisque c'est un échantillon très faible de néphrologues qui ont répondu. En l'occurrence, ici, il y en avait 30 interrogés. Ce sont des moyennes pondérées qui permettent d'affiner le chiffre. On lui a posé la question. Patrick Niaudet serait pour le maintien, même si ce n'est pas idéal de mettre un maximum de 2050 patients hyperimmunisés dans la population cible, en notant qu'on n'a pas de données nous permettant d'affiner ce chiffre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela ne me gêne pas. Par contre, on a cette donnée de manière extrêmement précise auprès de la BM. Ils peuvent te donner ce chiffre dans l'après-midi. Ils ont la liste d'attente et ils ont le nombre de patients qui ont plus de 85 % de titres d'anticorps. La définition, c'est 85 %.

Une chef de projet, pour la HAS.- Hyperimmunisés ou pour la deuxième partie de l'AMM, Pierre ? On a les patients hyperimmunisés, 2040.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un chiffre de la BM ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait.

M. le P^r COCHAT, Président.- Donc on peut mettre celui-là. Cela me va. Cela ne me gêne pas.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y a 2040 patients hyperimmunisés en liste d'attente actuellement. Là où on aurait souhaité affiner, ainsi que le laboratoire, c'était sur la deuxième partie de l'AMM, les patients qui ont une faible probabilité d'être greffés malgré les programmes de priorisation mis en place.

M. le P^r COCHAT, Président.- On n'a pas les moyens de le savoir. Il faut mettre 2040 au maximum.

On va voter ces deux points-là. On vote le CCP, oui, non. La population cible, la nôtre ou la leur, 2040 ou pas. Ensuite, on vote SMR, ASMR.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Juste l'ASMR.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- La nôtre, c'est 2040.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, c'est 2040.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- Comment voulez-vous qu'on mette le vote de la population cible ? On met oui ou non ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour 2040. On vote sur la nôtre et non pas sur la leur. Et on ne vote que sur l'ASMR.

Une chef de projet, pour la HAS.- Pierre, juste une question de forme. Il y a une dernière observation. Voulez-vous qu'on la voie après le vote ? Elle concerne le libellé de l'ASMR, de l'argumentaire. On peut le voir après.

M. le P^r COCHAT, Président.- OK.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.-

- Concernant le CPP, nous avons 12 voix pour, 6 voix contre.
- Concernant la population cible de 2040, nous avons 18 voix pour.
- Concernant l'ASMR, nous avons 8 voix pour une ASMR IV et 10 voix pour une ASMR III.

M. le P^r COCHAT, Président.- Vous vouliez revenir sur l'ASMR, Madame la chef de projet ?

Une chef de projet, pour la HAS.- C'était une demande du laboratoire dans les observations écrites. On vous proposait le maintien d'une phrase que le laboratoire souhaite supprimer.

C'est la dernière phrase. On avait échangé sur cette phrase. C'est dans l'argumentaire dans l'ASMR, dans les points entre qui contrebalançaient. On avait mentionné la prolongation de la durée d'ischémie froide en cas de donneur décédé en raison du délai requis pour réaliser le cross match après l'administration, qui augmente le risque de retard de fonction du greffon par nécrose tubulaire aiguë et de rejet humoral, conduisant à une moindre survie du greffon. Le laboratoire souhaiterait que l'on supprime cette phrase. Nous voulions vous proposer de la maintenir.

La Commission et Patrick Niaudet seraient pour le maintien également.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a un truc qui est quand même discutable, c'est la partie : « *Augmente le risque de rejet humoral* », parce que c'est très controversé. Le reste est juste. L'ischémie froide prolonge le délai de reprise du greffon, c'est sûr. Le risque de rejet humoral est extrêmement controversé. Je vous donne l'explication. Comme il y a une ischémie froide prolongée, il y a un retard à la fonction du greffon, donc cela veut dire qu'il y a un retard au diagnostic de rejet dans ce cadre-là, parce qu'il y a un retard à la reprise de fonction du greffon. Cela n'est pas clairement démontré, le risque de rejet humoral. D'ailleurs, on ne voit pas bien par quel mécanisme la durée de l'ischémie froide impacterait le rejet humoral.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous seriez donc pour le maintien, en supprimant le rejet humoral.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est mon avis.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Toute la deuxième partie est putative. Est-ce que l'on ne peut pas laisser ce qui est factuel ? C'est la prolongation de la durée d'ischémie froide parce que c'est totalement factuel. Après, qu'elle augmente, c'est putatif et ce n'est pas démontré.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est parfaitement connu. Il n'y a pas d'état d'âme là-dessus. C'est du 100 %. C'est absolument certain, indépendamment de ce contexte d'ailleurs. Il y a une corrélation directe entre la durée de l'ischémie froide et la durée de vie du greffon, parce que les patients qui font une nécrose tubulaire aiguë après la greffe font plus rapidement des lésions de fibrose par la suite.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Je me projetais sur les datas qu'ils nous ont fournies parce qu'en l'occurrence, il y a 90 % de survie du greffon. On peut difficilement imputer le fait qu'il y ait une augmentation du risque de nécrose tubulaire. C'est ce que je voulais dire. C'est un détail.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il n'y a pas eu assez de cas pour le démontrer. Ce dernier paragraphe n'est pas spécifique de ce médicament. C'est vrai pour toutes les greffes rénales, quels que soient les traitements utilisés.

Une chef de projet, pour la HAS.- C'était mentionné. Il fallait attendre le résultat du cross match. C'était sur donneur décédé.

M. le P^r COCHAT, Président.- On s'en tient là, mais il faut quand même enlever le rejet humoral.