



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 juin 2022

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation 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

atoire

1. Examen post-AMM – Première demande : OXBRYTA 500 mg comprimés pelliculés (CT AP-81) – Pharma Blue

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On fait rentrer Arnaud Hot pour l'accès précoce. On a voté pour le droit commun et on va rediscuter de l'accès précoce, avec notamment une question de Serge Kouzan.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je présente rapidement le contexte. Vous allez examiner la demande d'accès précoce post-AMM d'OXBRYTA, le voxélétor. La demande d'accès précoce concerne un périmètre restreint de l'AMM, à savoir le traitement de l'anémie hémolytique sévère uniquement, à savoir que ce médicament a un statut de médicament orphelin. Il a été intrigué dans le programme PRIME et il a bénéficié d'une ATU de cohorte.

Est-ce que vous souhaitez que je rappelle les données on est-ce qu'on laisse la parole au Professeur Hot ?

M. le P^r COCHAT, Président.- On va laisser la parole à Arnaud Hot mais en précisant bien que tu t'exprimes sur les quatre critères dont on a besoin pour l'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vais répondre au premier critère. Effectivement, c'est une maladie chronique orpheline. Il faudra que l'on en discute un jour, je ne suis pas sûr qu'elle soit si orpheline puisque la fréquence ne cesse d'augmenter. C'est la première maladie génétique. C'est une maladie très grave. L'anémie hémolytique est un facteur de mauvais pronostic. Cela aggrave l'asthénie chronique qui n'est pas prise en compte dans les études dont nous avons parlé.

Pour l'instant, il n'y a pas de traitement spécifique pour l'anémie hémolytique chronique au cours de la drépanocytose, si on exclut les transfusions.

La question de différer le traitement et la mise en route du traitement, je pense que cela peut attendre les quelques mois de discussion avec le CEPS pour les histoires de tarifs avant de débiter le traitement.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je précise la notion de différé, Arnaud. C'est par rapport à l'état du patient.

M. le P^r HOT.- Chez les transfuso-dépendants, cela peut changer quelque chose. On ne peut pas attendre, chez ceux qui sont transfuso-dépendants, parce qu'on gagnera un petit peu, mais globalement, dans la population de patients, cela ne représente pas énormément de malades. Je pense que le traitement dans la maladie en question peut être différé de quelques mois, ce que font d'ailleurs les malades parce que souvent, on leur prescrit, mais ils ne le prennent pas tout de suite.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je vous précise aussi qu'il ne faut pas tenir compte du nombre de malades, même s'il y en a que deux qui peuvent en bénéficier.

M. le P^r HOT.- Pour la niche, plus on le prescrira précocement, mieux ce sera. Vu l'observance et l'acceptation des nouveaux médicaments chez ces malades, ils diffèrent d'eux-mêmes, malheureusement.

Est-ce que c'est innovant ? Oui, par son mécanisme d'action, c'est innovant. C'est s'attaquer à un des mécanismes physiopathologiques essentiels de la drépanocytose qu'est la falciformation. C'est certain que c'est un caractère très innovant.

M. le P^r COCHAT, Président.- La chef de projet va nous lire les commentaires d'Alexandra Gauthier-Vasserot.

Une chef de projet, pour la HAS.- Concernant le caractère grave, rare ou invalidant, elle indique dans son rapport que c'est bien une maladie grave et une maladie invalidante.

Concernant la prise en charge actuelle et l'existence ou non de traitements appropriés, elle conclut qu'en France, il n'y a actuellement aucune thérapeutique autorisée pour le traitement de l'anémie hémolytique chronique du patient atteint de drépanocytose. Le besoin médical essentiel, notamment en pédiatrie pour garantir une croissance staturo-pondérale, un développement pubertaire et des apprentissages corrects est ainsi actuellement non couvert par des thérapeutiques à notre disposition.

Concernant la mise en œuvre du traitement qui ne peut être différée, elle indique que devant l'absence de thérapeutique dans cette indication, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Concernant la présomption d'innovation, elle évoque le mécanisme d'action du voxélétor en disant qu'il est tout à fait séduisant du point de vue de la physiopathologie de la drépanocytose. Elle revient, comme déjà évoqué dans le droit commun, sur le critère de jugement principal qui est l'augmentation de 1 gr/l qui, en pédiatrie, peut être particulièrement important pour garantir une bonne croissance staturo-pondérale, un développement pubertaire et des apprentissages scolaires, tout en regrettant que l'intérêt clinique de ce critère de jugement principal ne soit pas démontré.

Elle apporte une précision concernant le périmètre de la demande, qui est le traitement de l'anémie hémolytique sévère. Concernant la définition de l'anémie hémolytique sévère, il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus franc. Mon expérience donnerait une telle définition : « *Taux d'hémoglobine de base inférieur à 7gr/dl et/ou anémie symptomatique* ». Les marqueurs biologiques hémolytiques sont également à prendre en compte.

L'étude HOPE inclut des patients ayant un taux d'hémoglobine entre 5,5 et 10,5 gr/dl. Le taux moyen à l'inclusion était de 8,6 et moins de 8 % des patients inclus avaient une hémoglobine inférieure à 7 gr. La population concernée par la demande d'accès précoce est donc limitée dans l'étude HOPE.

En conclusion, l'apport thérapeutique du voxélétor est établi devant l'absence de traitement alternatif autorisé ciblant l'anémie hémolytique chronique dans la drépanocytose. Les patients les plus hémolytiques avec un taux d'hémoglobine de base les plus bas semblent être

ceux dont le rapport bénéfice-risque est le plus équilibré.

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

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je vais redire la même chose. Le fait que les nombreuses modifications apportées au protocole en cours d'étude reposaient sur l'analyse des résultats partiels de l'étude, ce qui pose un problème sur l'indépendance du choix de modélisation et les résultats observés, donc le contrôle de risque d'erreur et de source de biais dans ce qui est présenté. C'est ma remarque principale. Je n'ai rien à ajouter.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY.- La Fédération parle d'une alternative – c'est le mot qu'elle emploie – prometteuse qui devrait augmenter l'arsenal thérapeutique. Il y a la création d'un PRO spécifique, l'ASCQ-Me (*Adult Sickle Cell Quality of Life Measurement Information System*). Ce qui est notable, c'est qu'un professeur suit une cohorte de 30 patients sous traitement. Cela peut être pris en compte même si c'est un post-AMM. C'est le professeur Bartolucci.

Et une remarque personnelle, si les patients ont une mauvaise acceptation et diffèrent, ce n'est pas l'inscription sur la liste après négociation du CERS qui devrait changer cela. Cela veut dire que le caractère différé de l'adhérence serait encore retardé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Arnaud, pour préciser la notion de caractère innovant, je le dirai aussi pour Alexandra Gaudier si elle était là, ce n'est pas que le mode d'action, c'est l'apport que peut proposer le médicament par rapport aux autres produits.

M. le P^r HOT.- D'accord.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est un élément évident, mais ce n'est pas le seul critère sur lequel on doit voter. Et si ce critère était le seul, il n'est pas retenu. Il faut qu'il y ait un résultat clinique autre que le nouveau mode d'action.

Serge, tu peux reporter la question à Arnaud Hot.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour. Concernant le mode d'action de ce médicament, j'ai compris qu'il s'oppose, d'une manière ou d'une autre, à la polymérisation de l'hémoglobine, donc c'est un traitement qui a une visée physiopathologique. Je voulais savoir comment expliquait-on la discordance, dissociation entre le fait qu'il y ait un effet sur les besoins transfusionnels et qu'il n'y ait aucun effet ou presque sur les crises vaso-occlusives ?

M. le P^r HOT.- C'est une question de temps. L'effet sur les crises, on l'aurait avec le temps. Par exemple, il faut un an pour que l'hydroxyurée fonctionne. Dans les études, cela ne peut pas sortir à six mois, mais avec le temps, on verra apparaître cet effet sur les crises vaso-occlusives. C'était initialement l'objectif du laboratoire, mais ce n'est pas du tout le même nombre de patients à traiter. En effet, cela peut agir sur les crises vaso-occlusives, mais il faut du temps. L'hydroxyurée et l'hydroxycarbamide, généralement, on dit aux patients qu'il faut un an. On ne voit pas de grandes différences avant un an. Si vous faites les études à six mois, vous ne

pouvez pas le mettre en évidence. Le registre américain est intéressant parce qu'il montre justement une diminution des crises vaso-occlusives avec le temps.

Une chef de projet, pour la HAS.- Dans mon document, c'est indiqué. Il y avait des données. C'était un critère exploratoire, l'incidence des crises vaso-occlusives à 72 semaines, donc on dépassait un an. C'était lors de l'analyse dite finale. On avait un taux de crise vaso-occlusives, 2,4 événements par an dans le groupe voxélétor versus 2,8 dans le groupe placebo. Cela reste très proche, donc on ne peut pas en dire grand-chose.

M. le P^r COCHAT, Président.- Albert.

M. le Dr TRINH-DUC.- Vous reprenez la notion qu'il faut au moins un an pour avoir un bénéfice clinique pertinent, avec la nécessité de prendre trois comprimés par jour tous les jours sans que cela modifie manifestement la qualité de vie. Même si c'est exploratoire, dans l'étude, cela ne ressort pas. Est-ce que vous pensez qu'il y aura une bonne adhésion à l'observance du traitement ?

M. le P^r HOT.- C'est difficile de savoir s'ils vont bien prendre leur traitement. Ceux qui nous posent le plus de problèmes chez les patients sont ceux qui ne sont pas très observants. On avait un malade qui avait 5 gr d'hémoglobine en permanence. Cela fait trois mois, et il ne prend même pas l'hydroxyurée, donc c'est difficile de savoir. Les problèmes d'observance, c'est quasiment impossible de savoir si cela fonctionnera. Ceux qui prennent bien leur traitement, je peux vous dire qu'on les voit qu'une fois par an en consultation de suivi. Ils vont très bien et on n'entend jamais parler d'eux. Dès qu'ils prennent le traitement, pour l'hydroxycarbamide, c'est super efficace. Je ne peux pas vous dire à quoi on va être confronté. Pour ceux qui le prendront bien, on aura plus de problèmes de diminuer les posologies éventuellement, les mettre à 1 gr plutôt qu'à 1,5 gr. Je ne peux pas vous répondre pour l'observance. C'est un vrai problème. L'éducation thérapeutique chez ces malades, c'est une vraie question très difficile. Ils ont tous entre 20 et 30 ans et ils n'ont pas forcément envie d'être malades.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne Lengliné.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Merci. J'avais une question sur le plan de développement. Est-ce que vous savez si des études seront menées par l'industriel ? Est-ce que des études académiques seront réalisées dans la population pour laquelle vous jugez que le traitement est le plus pertinent, puisqu'on a vu les limites de l'étude pivot ?

M. le P^r HOT.- Pour l'instant, non. Ils avaient fait un registre européen avec le SIKLOS appelé ESCORT-HU. Pour l'instant, nous n'avons pas une nouvelle de l'industrie pour faire un tel registre, mais ils sont très demandeurs de données cliniques pour la suite. Je ne sais pas si au niveau européen, il y aura un registre. *A priori*, cela devrait parce que la recherche sur la drépanocytose est bien organisée. Ils sont très friands de registres. On devrait avoir un registre à l'avenir.

M. le Dr TRINH-DUC.- Il me semble que dans le dossier que nous a donné la chef de projet, la FDA avait demandé au laboratoire de faire une étude sur l'effet clinique du médicament. Ils

ont les mêmes depuis 2019. Est-ce que cette étude a débuté ou pas ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Des informations que j'ai pu avoir, ils se sont mis d'accord sur une étude évaluant un critère très particulier. Je crois que c'est le flux cérébral. Dans mon rapport, il y a une étude placebo évaluant l'effet du voxélétor sur le flux cérébral chez des patients adultes. C'est l'étude 043 sur les paramètres hémodynamiques cérébraux avec des résultats attendus pour 2025.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai deux petites questions, Arnaud, sur le long terme. Tu nous as dit tout à l'heure à propos du droit commun que tu pensais qu'il n'y avait pas de risque d'hypoxie tissulaire. Est-ce qu'on a assez de recul pour le confirmer ? Est-ce que c'est un réel risque ?

La deuxième question concerne aussi le long terme et l'observance. Alexandre Gauthier a dit qu'il y avait peut-être un risque à majorer les crises vaso-occlusives en cas de non-observance du fait du mode d'action du médicament. Est-ce qu'on a des données concrètes là-dessus ?

M. le P^r HOT.- On n'a pas de données dans le registre américain pour savoir si les patients font plus de crises à l'arrêt ou s'ils disent qu'ils ont arrêté le traitement. Les Américains, pour l'instant, ils ne parlent pas énormément de l'observance dans leurs résultats d'études observationnels.

Pour répondre sur le long terme, on n'a pas le recul suffisant. Quand on voit pour l'hémoglobine fœtale qui n'est pas une hémoglobine normale chez l'humain, ceux qui répondent super bien et qui ont 25 % d'hémoglobine fœtale, avec le recul très important – on utilise l'HYDREA depuis 83 aux États-Unis – il n'y a pas de conséquences sur le long terme. Ils font des infarctus aigus du myocarde tôt, vers 45 ans. C'est probablement favorisé par la dysfonction endothéliale qui est majeure dans la drépanocytose. On n'a pas d'alerte sur des phénomènes d'hypoxie tissulaires chez les malades traités au long cours, qui ont des taux d'hémoglobine fœtale élevés. Je ne pense pas que ce soit une véritable question, mais il faudra voir sur le moyen terme ou plusieurs années de traitement. Pour l'instant, si on regarde l'hémoglobine fœtale qui n'est pas du tout normale qui n'est pas l'hémoglobine habituelle chez l'homme, on n'a pas l'air d'avoir d'alerte.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci de tes commentaires. On va te demander de te déconnecter. Merci. Bonne fin de journée. Au revoir.

Alban a un dernier commentaire.

M. le Dr TRINH-DUC.- Une dernière question à la chef de projet pour me rassurer ou pas. Malgré tous les biais méthodologiques de l'étude, quand il y a un effet significatif au niveau du taux d'hémoglobine, quand l'effet est important, est-ce qu'ils minorent l'effet du hasard ? Est-ce que c'est clair, ce que je dis ? Ce n'est pas clair. Tu dis non ou ce n'est pas clair.

Une chef de projet, pour la HAS.- Ce n'est pas clair.

M. le Dr TRINH-DUC.- Je repose ma question différemment. Le taux d'hémoglobine est majoré

manifestement de manière très significative par rapport au placebo. Même si la méthodologie n'est pas correcte, qu'ils sont allés chercher et qu'ils ont fini par trouver quelque chose, quand la taille de l'effet est suffisamment importante, est-ce qu'on peut dire finalement, oui, il y a un effet, et ce n'est probablement pas lié au hasard, s'il y a une telle différence.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- On peut reprendre l'article. Je crois que c'est Pocock qui avait fait des analyses en sous-groupe selon le groupe astérologique des patients et qui a trouvé une différence très importante, je crois que c'était chez les vierges. Je ne sais pas si cela répond à ta question. Le principe de ce que je disais, c'est que la différence importante a peut-être été trouvée justement parce qu'on l'a cherché beaucoup.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Le critère de jugement, c'était une augmentation de 1 gr d'hémoglobine. Ce n'est pas très important. Je vous rappelle que dans l'anémie des insuffisants rénaux, le critère de jugement, c'était 2 gr. Ils ont aussi adapté le critère de jugement *a posteriori*.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- D'ailleurs, au départ, ils parlaient d'anémie, de correction d'anémie et en cours de route, c'est devenu la baisse du taux d'hémoglobine de 1 gr. Ils sous-entendent que certains n'avaient pas vraiment d'anémie ou ils sont restés anémiques, même en ayant une augmentation de 1 gr.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Personnellement, j'ai le sentiment que c'est un médicament potentiellement intéressant, mais pour lequel l'industriel a mal développé parce qu'il a changé complètement de braquet en cours de route. Et finalement, je retiens la remarque intéressante de l'expert qui disait que l'effet de ce médicament nécessite probablement au moins un an pour s'exprimer. Cela ne retire aucune des critiques méthodologiques, mais c'est probablement un médicament pour lequel le recul est nécessaire sur le plan méthodologique des essais cliniques.

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Sauf qu'à 72 semaines, on n'a pas de différence.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose que l'on passe au vote. Est-ce qu'on peut mettre la diapositive du vote de l'accès précoce ?

Une charge de projet, pour la HAS.- Il faut rediscuter de la population effective.

M. le P^r COCHAT, Président.- On peut proposer de la restreindre à la même définition qu'on a donnée pour le droit commun, c'est à dire en *add-on* chez les patients répondant insuffisamment ou pas à l'hydroxyurée hydroxycarbamide et ayant déjà reçu un nombre significatif de transfusions.

M^{me} KELLEY.- Pour rappel, l'expert a beaucoup parlé du critère présumé innovant du mécanisme d'action. Pour rappel, dans la doctrine, on ne doit pas se limiter uniquement à ce mécanisme d'action. Il y a d'autres critères. D'ailleurs, ce n'est pas un critère selon la doctrine de présomption d'innovation.

Les critères sont les suivants :

- Cette nouvelle modalité de prise en charge est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients dans la prise en charge, quel que soit le mécanisme d'action, que ce soit en termes d'efficacité, de tolérance ou autres.
- Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques ayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- Le médicament comble un besoin médical non-couvert.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu nous remets la diapositive et on vote. Merci.

M^{me} KELLEY.- Vous voulez voter dans l'indication restreinte ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY.- Nous avons 18 votants sur ce vote :

- Premier critère, une maladie grave ou invalidante : 18 voix pour
- Deuxième critère, il n'existe pas de traitement approprié : 12 voix pour, 6 voix contre.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée : 8 voix pour, 10 voix contre.
- La spécialité est susceptible d'être innovante : 12 voix pour, 6 voix contre.

C'est un refus d'accès précoce, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est toujours très embêtant ce vote final. Quand on est d'accord sur les autres critères, je trouve que c'est incohérent vu de l'extérieur. Si on a dit oui, la spécialité est destinée à traiter une maladie grave et invalidante, qu'il n'y a pas de traitement approprié et que c'est susceptible d'être innovant, mais qu'on peut différer, personnellement, cela me choque. Même si c'est le résultat d'un vote cohérent, le résultat global me choque.

M. le P^r MERCIER.- On peut aussi différer parce qu'il y a des interrogations sur les effets à long terme ou les effets secondaires.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans ce cas-là, cela rentre dans les susceptibles d'être innovants. Je trouve que ce critère tout seul, comme blocage de l'accès précoce, ne me va pas. Hormis, il ne me va pas du tout. Ce n'est pas cohérent avec le reste. Il y a de très, très grosses chances pour que le collège n'accepte pas notre refus d'accès précoce et je vous avoue que j'aurais du mal à aller contre.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je n'ai pas voulu faire remarquer ce point, mais lorsqu'on lit les conflits d'intérêts de tous les auteurs de l'article du New England, on peut se poser des questions parce qu'un certain nombre d'entre eux détiennent des actions de la compagnie. Je connaissais bien cette maladie de la drépanocytose. Vichinsky en Californie, est un type très

bien dont j'ai entendu parler dans des congrès. Mais là, franchement, on est dans une pirouette. Par conséquent, ceci traduit notre difficulté. Je pourrais aussi souligner qu'à partir du moment où on reconnaît un SMR faible, pourquoi devrait-on avoir un accès précoce ? C'est incohérent.

M. le D^r KOUZAN.- Jean-Christophe, sur le SMR faible, par exemple en cancérologie pulmonaire pour les traitements ciblés, on met le SMR faible pour d'autres raisons parce que la méthodologie, c'est juste une étude mono-bras, mais cela ne nous a pas empêchés de voter pour un accès précoce.

M^{me} KELLEY.- En oncologie, c'est différent. C'étaient beaucoup de SMR conditionnels donc il y avait des incertitudes qui ne permettaient pas d'aller au-delà d'un SMR faible AMM V. C'est vrai que dans ce cas de figure, l'accès précoce s'explique.

M. le D^r KOUZAN.- C'est vrai aussi que ce sont des incertitudes de résultats parce que le développement de l'industriel était incohérent.

M^{me} KELLEY.- Le plan de développement peut-on le qualifier d'adapté ? C'est un des critères du critère susceptible d'être innovant.

M. le P^r MERCIER.- Ce serait peut-être un critère à mettre comme cinquième critère. Lorsqu'on a de sérieux doutes sur le sérieux de cette publication, même si elle est parue dans le New England en 2010, vraiment, on peut se poser la question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas un critère à rajouter. C'est un critère qui fait partie de la robustesse de la démonstration.

M. le P^r MERCIER.- C'est pour cela que sur le point numéro deux, j'ai dit non.

M. le Dr TRINH-DUC.- De manière globale, s'il n'y avait pas les quatre questions, est-ce que tu aurais dit accès précoce autorisé ?

M. le P^r COCHAT, Président.- J'aurais dit accès précoce autorisé. J'avoue que j'ai voté non sur le caractère innovant. Suite à l'audition des experts, on a l'impression qu'il a sa place au même titre qu'on l'a pris en droit commun. On l'a pris en droit commun, il ne faut pas oublier. L'accès précoce, quand on accepte le droit commun, il faut qu'il y ait des critères d'absence de besoins mais je trouve qu'ils n'y sont pas. Le résultat final, nous avons voté tout favorable, sauf le caractère pouvant être différé. C'est là-dessus que je trouve que c'est discutable. Si on démontre que ce produit a une efficacité et mérite d'être remboursé, je ne vois pas pourquoi on ne démarrerait pas tout de suite chez les patients qui en ont besoin. C'est une question de logique clinique.

M^{me} BONAMOUR, pour la DGS.- Les quatre critères sont censés être considérés de façon indépendante les uns des autres. Pour moi, la mise en danger immédiate, c'est la notion de temporalité à mettre au regard de l'entrée dans le droit commun. Les quatre critères sont censés être indépendants les uns des autres.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M^{me} BONAMOUR, pour la DGS.- On peut avoir une maladie grave, un traitement innovant, cependant on peut considérer qu'on peut attendre quelques mois avant de traiter le patient sans que cela le mette en danger.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne vois pas pourquoi. J'ai reposé la question à l'expert, si vous vous souvenez. Je lui ai demandé le caractère différé ou pas, il a bien dit que cela concernait peu de patients. Je l'ai même fait redire, cela concerne peu de patients, mais cela en concerne quand même quelques-uns. C'est pour ces quelques patients pour lesquels je ne vois pas pourquoi on s'arrogerait le droit de différer le traitement.

Patrick.

M. le P^r NIAUDET, pour la HAS.- Dans ce que tu dis, Pierre, cela voudrait dire qu'à partir du moment où on accepte un droit commun, on n'a aucune raison de le refuser en accès précoce. A ce moment-là, ce n'est pas la peine de tergiverser sur l'accès précoce. Cela demande plus de boulot.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, je respecte le vote, mais je vous dis simplement mon avis.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- J'ai un argument contre ce que tu dis, Pierre, c'est que si le critère ne peut pas être pris de manière singulière, à ce moment-là, il est inutile. Ce critère, il faut l'enlever. C'est tout à fait clair.

M. le P^r COCHAT, Président.- De toute façon, on a tous admis que c'était un critère, comme vous le disiez, indépendant. J'ai exprimé mon point de vue.

Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY.- Dans la perception, il y a un autre problème. Quand un produit a eu une ATU et que les cliniciens ont commencé à le prescrire, mais pour une niche, à partir du moment où on l'accepte en droit commun, si l'on ne donne pas l'accès précoce, il y aura un trou d'air éventuel pour quelques patients qui sera incompréhensible pour la communauté, à la fois les prescripteurs et surtout les patients.

M. le Dr TRINH-DUC.- Jean-Pierre, je ne suis pas sûr. Une fois que les gens sont rentrés dans l'ATU à titre compassionnel, on ne va pas arrêter de leur donner le traitement.

M. le D^r THIERRY.- C'est pour les nouvelles indications.

M. le Dr TRINH-DUC.- Il y en a 5 000 qui sont en attendus, ils en ont mis 50. Cela veut dire qu'ils n'ont pas convaincu de l'intérêt de ce médicament.

M. le D^r THIERRY.- En attendant la négociation du prix au CEPS, les quatre ou cinq patients à qui on va dire : « On ne peut plus le prescrire parce qu'il n'y a pas eu d'accès précoce alors

qu'il est accepté en droit commun », dans la mesure où il a été en ATU pendant assez longtemps, il y aura sans doute un problème de perception par les usagers.

M. le P^r COCHAT, Président.- Dans la lignée de ce que tu dis, Jean-Pierre, compte tenu de notre évaluation en droit commun, il ne sera pas en haut de la pile pour le CEPS.

M. le Dr TRINH-DUC.- Il a fallu que Pierre aille chercher et le rechercher. Il lui a posé quatre fois la question parce qu'il espérait. C'est comme les statistiques. À force de lancer les dés, le 6, on finit finis par l'avoir.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il disait qu'on pouvait attendre en arguant le fait que les patients différeraient la prise. Plus on diffère la prise en charge dans le droit commun et plus on va retarder l'adhésion.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je propose qu'on maintienne ce vote. Soit, on maintient ce vote et on verra.

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