



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 juillet 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. ATGAM – Audition – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à l'audition d'ATGAM. Je pense que les gens du laboratoire sont présents.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Sur ce dossier il y a un déport, celui de Madame Castaigne.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Sylvie, tu te déconnectes.

(Sylvie Castaigne quitte la séance.)

(Jérôme Mouminoux, Bruno Valtier et Hélène Grand rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour Messieurs-Dames de PFIZER. Nous allons revoir le dossier ATGAM, qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises, montre en main, pour nous présenter vos données. Ensuite, nous aurons dix minutes d'échange avec vous. Je laisse la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit d'une audition qui fait suite à l'avis du 15 juin dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité ATGAM en 50 milligrammes par millilitre, solution à diluer pour perfusion, qui est indiquée dans le cadre du traitement immunosuppresseur standard pour le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches ou pour lesquels un donneur compatible n'est pas disponible.

La commission avait octroyé un service médical rendu important et avait considéré qu'ATGAM n'était pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La commission avait également considéré que l'association ATGAM et cyclosporine apportait une amélioration du service médical rendu mineure, donc une ASMR IV, par rapport à la thymoglobuline qui est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent et qui était le standard de traitement avant l'étude comparative de Scheinberg et al. publiée en 2011.

Cette appréciation tenait compte notamment :

de la démonstration de la supériorité de l'association ATGAM et cyclosporine par rapport à l'association thymoglobuline et cyclosporine en termes de taux de réponse hématologique, qui était un critère de jugement considéré comme pertinent dans l'étude randomisée en ouvert de Scheinberg publiée en 2011 ;

- du profil de tolérance connu et jugé acceptable ;

mais considérant d'autre part :

- l'absence de données robustes sur l'amélioration de la survie globale des patients traités, dans la mesure où les résultats en termes de survie globale sont considérés

comme exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha du fait de la multiplicité des analyses dans l'étude de Scheinberg ;

- l'absence de données sur un éventuel impact sur la qualité de vie.

Je laisse maintenant la parole au laboratoire.

Pierre Cochat, Président.- C'est à vous.

Jérôme Mouminoux.- Merci beaucoup. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Je suis Jérôme Mouminoux, Directeur accès au marché de PFIZER France. Pour cette audition, je suis accompagné du Docteur Bruno Valtier, Directeur médical de la division hôpital, et de Madame Hélène Grand, Directrice de portefeuille accès au marché.

Comme énoncé à l'instant, nous sommes ici suite à l'évaluation du dossier ATGAM par la commission de transparence du 1^{er} juin 2022. Pour ce dossier, nous avons initialement sollicité une ASMR I dans la stratégie thérapeutique considérant qu'ATGAM est le traitement d'une maladie très rare, grave et pouvant engager le pronostic vital des patients adultes et aussi des patients pédiatriques. Il s'agit du traitement de référence reconnu dans le PNDS pour les patients atteints d'aplasie médullaire acquise non éligibles à la greffe.

Cela étant dit, et après lecture de vos débats, nous entendons qu'il ne s'agit pas d'une innovation de rupture telle qu'attendue pour la revendication d'une ASMR I dans la doctrine, et ainsi nous sollicitons aujourd'hui une ASMR II versus la thymoglobuline de lapin. Dans ce cadre, nous allons vous présenter les arguments cliniques suivants afin d'appuyer notre revendication d'ASMR :

- le caractère rare, grave et la composante pédiatrique de cette maladie ;
- le développement clinique robuste et adapté mis en place ;
- la démonstration de la supériorité d'ATGAM versus le traitement de référence de l'époque, à savoir la thymoglobuline de lapin, avec une quantité d'effet importante ;
- le profil de tolérance connu et jugé acceptable.

Hélène Grand.- Tout d'abord, et parce que vous avez eu des questions légitimes au cours de l'instruction du dossier concernant le calendrier réglementaire, et notamment sur le délai écoulé entre les essais cliniques et l'AMM, je souhaite revenir aujourd'hui devant la commission avec quelques éléments concernant l'historique complexe de ce dossier.

Tout d'abord, nous avons déposé en 2014 un dossier de demande d'AMM auprès de l'agence du médicament du Royaume-Uni. Il s'en est suivi une série de 200 questions. Les questions portaient sur la sécurité virale de la molécule, ATGAM étant une immunoglobuline équine. Nous avons répondu à l'ensemble de ces 200 questions et nous avons revu les process de fabrication et de purification afin de les moderniser, de les optimiser et les mettre en conformité avec les nouvelles réglementations.

Tout cela a engendré une période de clock-stop d'environ six ans, puis, en raison du Brexit, qui fait que le dossier avait été initialement traité par l'agence du Royaume-Uni, nous avons dû déposer un nouveau dossier, et ce au mois de janvier 2020. C'est l'Allemagne qui a été choisie comme pays rapporteur. Au mois de décembre 2021, nous avons reçu l'approbation de l'AMM européenne en procédure décentralisée, puis, le 24 janvier 2022, nous avons reçu l'AMM française.

Il faut savoir que pendant toutes ces années, le produit était disponible pour les patients français, d'abord dans le cadre d'une ATU nominative depuis 2012, puis d'une ATU de cohorte depuis 2018. Plus récemment, le 1^{er} juin 2022, le Collège de la HAS, suite à votre recommandation favorable, a autorisé l'accès précoce post-AMM d'ATGAM. Voilà pour les explications sur le côté historique et réglementaire.

Concernant la maladie, l'aplasie médullaire acquise peut être caractérisée selon trois composantes. Premièrement, il s'agit d'une maladie grave qui engage le pronostic vital. En effet, le pronostic est très sévère et défavorable, avec une mortalité qui peut excéder 80 % à 2 ans chez les patients qui ne reçoivent pas le traitement. Le décès survient en général suite à une hémorragie importante, une infection grave, une myélodysplasie ou des cas de leucémie aiguë.

Il s'agit par ailleurs d'une maladie rare. En France, on estime qu'environ une petite centaine de patients sont concernés par l'aplasie médullaire acquise.

Enfin, il s'agit d'une maladie à composante pédiatrique. En effet, l'épidémiologie suit une composante bimodale avec un premier pic qui apparaît chez des sujets très jeunes, souvent masculins, et il s'agit de cas très sévères, puis un second pic qui apparaît plutôt autour de l'âge de 50 ans.

On a pu observer, auprès des patients qui ont pu bénéficier d'ATGAM dans le cadre des ATU nominatives et de cohorte, qu'environ 20 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans. D'ailleurs, nos essais cliniques ont été conçus pour étudier spécifiquement ATGAM chez les populations pédiatriques afin de pouvoir disposer de données réelles chez les enfants et non de simples extrapolations. On peut le voir d'ailleurs dans l'essai pivot de Scheinberg et al., publié en 2011, où environ 30 % des effectifs étaient âgés de moins de 18 ans.

Aujourd'hui, l'association ATGAM et cyclosporine est considérée comme le traitement de référence utilisé en première intention. ATGAM est utilisé en pratique depuis une dizaine d'années, comme nous avons pu le voir au travers des programmes d'ATU nominatives et de cohorte, et ATGAM est cité depuis plusieurs années dans le protocole national de soins en tant que traitement de référence de première intention.

Néanmoins, en raison du contexte réglementaire que nous avons abordé précédemment, ATGAM n'a pas été, jusqu'à aujourd'hui, évalué par la Haute Autorité de Santé ni pu être valorisé. Selon les principes de l'ASMR mentionnés dans la doctrine de la commission de transparence, afin de valoriser une molécule, les éléments suivants sont regardés :

- la qualité de la démonstration ;

- la quantité d'effet ;
- la pertinence clinique par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents ;

et tout cela au regard du besoin médical.

Aujourd'hui, dans le cadre de la valorisation d'ATGAM, nous vous proposons dans la suite de l'audition de revenir sur ces différents éléments un à un.

Bruno Valtier.- Concernant la qualité de la démonstration, l'intérêt d'ATGAM et cyclosporine a été étudié au travers d'un programme de développement clinique robuste et adapté à la rareté de la maladie. La qualité de la démonstration repose essentiellement sur la méthodologie de l'étude pivot, qui est l'étude Scheinberg et al., publiée en 2011, sur laquelle nous allons revenir plus en détail par la suite.

En plus de cette étude Scheinberg, le dossier est complété par d'autres études qui confirment l'intérêt d'ATGAM à travers des données cliniques, mais aussi des données de vraie vie. Plusieurs études cliniques ont évalué l'intérêt d'ATGAM en association avec la cyclosporine. L'étude RACE, publiée en 2022, est l'étude de phase 3 comparant l'association ATGAM et cyclosporine avec ou sans eltrombopag.

S'y ajoutent cinq études pivotales plus anciennes, dont l'étude Champlin. Enfin, des données de vie réelle ont également permis de confirmer l'intérêt d'ATGAM en association avec la cyclosporine. Ce sont les données collectées dans le cadre de l'ATU, avec plus de 800 patients qui ont été pris en charge, ainsi que l'étude rétrospective sur les données collectées auprès des patients pris en charge dans les centres de référence français et publiées par centre de référence.

Concernant la qualité de la démonstration, l'étude Scheinberg est une étude institutionnelle réalisée par le National Institute of Health. Il s'agit d'une étude de supériorité de phase 2, randomisée, prospective, versus le comparateur cliniquement pertinent de l'époque, qui aujourd'hui n'est quasiment plus utilisé, et qui se trouvait être la thymoglobuline de lapin.

Le critère de jugement principal était la réponse hématologique, qui est un critère cliniquement pertinent. En effet, l'évaluation de ce critère fait d'autant plus sens que la moelle osseuse est un organe vital. Ainsi, une réponse hématologique entraîne un besoin en transfusions diminué et minimise le risque infectieux. Il est à noter que cette démonstration clinique incluait des enfants à hauteur d'environ 30 % de sujets de moins de 18 ans.

Concernant la quantité d'effet, une quantité d'effet importante et cliniquement pertinente a été démontrée par l'association ATGAM et cyclosporine sur le taux de réponse hématologique par rapport à l'association thymoglobuline de lapin et cyclosporine. La majorité des patients étaient répondeurs dans un délai de 3 mois. La différence en termes de taux de réponse hématologique est très nettement en faveur du groupe ATGAM et cyclosporine, avec un gain absolu de 29 % à 3 mois et de 31 % à 6 mois. Ainsi, comme mentionné dans l'avis de la commission, compte tenu des données d'efficacité démontrées, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité.

Ces conclusions ont été confirmées en vie réelle, comme l'indique un résultat de l'enquête nationale publiée par les centres de référence français et les rapports d'ATU.

Concernant le taux de survie, la survie était retenue comme un critère de jugement secondaire exploratoire dans l'étude de Scheinberg et al. Nous pourrions revenir sur ce point plus en détail lors de la discussion si vous le souhaitez. Selon l'étude Scheinberg, la survie globale était significativement améliorée dans le bras ATGAM + cyclosporine par rapport au bras thymoglobuline de lapin + cyclosporine.

Dans le graphique de gauche, les données ont été censurées au moment de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les taux de survie étaient de 96 % dans le bras ATGAM + cyclosporine contre 76 % pour le bras thymoglobuline de lapin + cyclosporine, soit une amélioration du taux de survie d'environ 20 %.

Dans le graphique de droite, les données n'ont pas été censurées au moment de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les taux de survie étaient de 94 % dans le bras ATGAM + cyclosporine contre 70 % pour le bras thymoglobuline de lapin + cyclosporine, soit une amélioration du taux de survie d'environ 24 %.

D'autres données sur le taux de survie globale associé à ATGAM sont disponibles. Lors de l'étude RACE, la survie globale à 2 ans observée sous ATGAM était de 85 %. Lors de l'étude rétrospective des données collectées dans les conditions de vraie vie auprès des patients pris en charge dans les centres français sous ATU, les estimations Kaplan-Meier de la survie globale à 12 et 24 mois étaient de 90,2 % et de 86,4 %.

Par ailleurs, concernant la démonstration de la qualité de vie, dans le cadre de la conception de l'étude Scheinberg, il n'y a pas de résultat dans cette étude car les standards de l'époque ne plaçaient pas la démonstration de la qualité de vie au centre de la démonstration clinique. En revanche, dans l'étude RACE publiée en 2022, qui évaluait l'association ATGAM et cyclosporine avec et sans eltrombopag, une amélioration significative de la qualité de vie a été observée au fil du temps dans les deux groupes. Nous pourrions y revenir lors de la discussion si vous le souhaitez.

Enfin, pour terminer, en termes de tolérance, le profil de tolérance est connu et jugé acceptable. C'est un des avantages du fait d'avoir autant de recul sur la molécule. Selon les données du PSUR, l'exposition cumulée à ATGAM depuis sa mise sur le marché a été estimée à 14 440 patients. Aucun nouveau signal particulier de tolérance n'a été identifié dans la dernière période du PSUR.

Méline Grand.- Si nous revenons maintenant sur la doctrine de la commission de la transparence, et en particulier sur les définitions des niveaux d'ASMR III et d'ASMR IV, on peut lire que les ASMR III sont réservées à des médicaments qui ont démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de mortalité ou bien de morbidité, et ce dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert, tandis que les ASMR IV traduisent une démonstration et/ou une quantité d'effet jugées non optimales au vu du contexte médical.

Ainsi, considérant l'effet apporté par ATGAM et notamment en termes de morbidité, et considérant la qualité de la démonstration, la rareté de la maladie, le besoin médical et la

doctrine de la commission de la transparence, il nous semble que l'association d'ATGAM et cyclosporine répond davantage à la définition d'une ASMR III versus thymoglobuline de lapin qu'à une ASMR IV versus thymoglobuline de lapin. Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes à l'écoute de vos questions.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup et merci notamment pour le respect du temps. Y a-t-il des questions ou des commentaires de la part de la CT ? Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En fait, l'essai randomisé avait été planifié dans l'autre sens. Il avait pour objectif de démontrer le contraire. Le postulat de l'essai était pour démontrer l'efficacité de la thymoglobuline de lapin et vous avez observé un résultat inattendu. Les résultats ont été dans l'autre sens et vous n'en parlez pas, vous ne commentez pas du tout cet aspect-là, alors qu'il y a quand même une différence dans la démonstration et donc dans le niveau de preuve apporté. Je voulais avoir votre opinion là-dessus. Qu'en pensez-vous ?

Hélène Grand.- Je peux prendre le point. Je pense que ce qu'il est important de voir, ce sont justement les taux que l'on observe en termes de réponse hématologique. On voit bien qu'il y a un delta important par rapport à la thymoglobuline de lapin. Derrière, ce taux de réponse hématologique se traduit par une amélioration probable du parcours de soins du patient, puisque lorsqu'un patient répond d'un point de vue hématologique, cela signifie qu'il y a moins de transfusions et moins d'infections. Cela diminue l'hospitalisation et je pense que c'est ce qu'il est important de voir. C'est d'ailleurs pour cela qu'aujourd'hui, ATGAM est le traitement de référence utilisé de façon très importante en pratique clinique.

Pierre Cochat, Président.- Cela ne répond pas totalement à la question.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'était pas ma question.

Hélène Grand.- Votre question porte sur le choix méthodologique ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, c'est sur l'hypothèse. Vous avez conduit un essai sur une hypothèse qui est contraire aux résultats sur lesquels vous vous appuyez aujourd'hui, comme si vous aviez voulu dès le départ démontrer la supériorité d'ATGAM, alors que ce n'était pas vraiment votre objectif. C'était le contraire.

Hélène Grand.- Dans le protocole ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui.

Bruno Valtier.- Vous avez raison sur ce point, le résultat était inattendu en ceci que la supériorité d'ATGAM était très forte, ce qui n'était pas forcément l'hypothèse de départ.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans une diapositive, vous parlez d'une optimisation des processus de fabrication. Pouvez-vous donner quelques détails ? D'après ce que vous écrivez, c'est survenu entre 2014 et 2018, donc après l'essai qui est publié dans le New England. Qu'est-ce qui a été changé ?

Bruno Valtier.- Je peux prendre la question, même si je ne suis pas spécialiste des process de fabrication. En substance, le processus de fabrication d'ATGAM est extrêmement complexe. Il faut 17 mois de fabrication, puisqu'il s'agit d'immuniser des chevaux avec des thymocytes humains d'enfants mort-nés. C'est un process compliqué.

Le process était celui en cours jusqu'à ce que nous décidions de soumettre l'indication en Europe, ce qui veut dire qu'il y a eu une augmentation prévisible des volumes, ce qui a amené l'usine à Kalamazoo à changer un peu ses process de fabrication. Je ne saurais pas rentrer dans les détails, mais cela a amené à déposer un dossier un peu différent, en termes de spécifications de fabrication, ce qui a généré 200 et quelques questions. Pour autant, pendant cette période, le produit a continué à être disponible non seulement en France mais aussi aux États-Unis, où il est commercialisé selon les anciens process de fabrication.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il était largement utilisé avant, dans d'autres indications, en particulier la transplantation d'organes.

Bruno Valtier.- Absolument. Cela dit, la mise à disposition attendue en Europe en plus d'autres pays — parce qu'il n'y a pas que l'Europe mais aussi l'Asie-Pacifique — a fait que le volume de production devait être significativement plus important.

Pierre Cochat, Président.- C'est entendu. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

(La commission n'exprime aucune observation.)

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne journée, au revoir.

(Jérôme Mouminoux, Bruno Valtier et Hélène Grand quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Ma question est pour Sylvie. Quel est l'impact de ta question ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- En fait, les deux hypothèses ne sont pas symétriques. Quand on fait un essai et qu'on compare A versus B, on a un groupe contrôle, l'hypothèse nulle est le postulat de départ qu'il n'y a pas de différence, et on fait l'hypothèse que l'on veut montrer une différence en faveur d'un traitement. Ce qui m'a choquée, c'est qu'ils font comme s'ils avaient voulu démontrer cela dès le départ alors que c'est le contraire qui s'est produit.

C'est vrai qu'en même temps, ils concluent quand même à une différence et c'est en regardant le sens que l'on s'aperçoit que le sens est opposé à ce qui était postulé. Cela m'a gênée, surtout que les hypothèses qu'ils faisaient sur leur groupe expérimental sont complètement opposées à ce qui s'est produit. Je trouve que le caractère inattendu de la démonstration pondère un peu la force des résultats, et en même temps c'est un effet important indéniable. Cela m'a mise mal à l'aise de voir qu'ils n'en parlaient pas du tout.

Pierre Cochat, Président.- Ce qui nous a gênés un peu, c'est que la mortalité, qu'ils présentent comme étant l'un des éléments importants de la maladie en soi, avec 80 % de mortalité à 2 ans si je me rappelle bien, est un critère de jugement secondaire sans gestion de la multiplicité des analyses. Cela nous a gênés un peu. Du fait qu'en plus nous n'ayons pas de données robustes sur la qualité de vie, nous avons considéré que cela justifiait de ne pas changer l'évaluation, en tout cas pour nous. Nous allons revoter, de toute façon.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans l'ASMR, ce qui compte aussi, c'est le comparateur. Là ils ont démontré un effet versus un comparateur. Est-il pertinent ?

Pierre Cochat, Président.- Je crois qu'il est pertinent. Je ne suis pas expert de la discipline, mais il est pertinent au sens où il fait partie des recommandations. ATGAM est actuellement passé dans leurs recommandations, c'est sûr.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Du coup, leur comparateur, c'est l'autre ?

Pierre Cochat, Président.- C'est la thymoglobuline, oui.

Michel Clanet, Vice-Président.- Quand il n'y a pas la survie globale de manière robuste, en général, en cancérologie on reste à l'ASMR IV. Analogiquement, cela me paraît être à peu près la même chose ici. Après, tout le reste, c'est effectivement une présentation de laboratoire.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Tu parles de 80 % de mortalité, mais c'est 80 % de survie.

Pierre Cochat, Président.- Oui, pardon, c'est de survie, excuse-moi. Quand même, c'est une maladie mortelle. C'est ce qu'ils ont mis. J'ai effectivement fait une erreur à ce niveau-là, mais sur leur première diapositive, c'est quand même présenté initialement comme une maladie potentiellement mortelle. Le paramètre de mortalité nous paraît quand même important à analyser.

Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais insister sur le fait qu'apparemment, il y a un effet quand même sur la mortalité. C'est quand même un critère dur. C'est pour cela que j'étais assez sensible lorsqu'elle a présenté la doctrine entre l'ASMR III et l'ASMR IV. Cela relève plutôt de l'ASMR III.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je ne suis pas fermé à cette piste du tout.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est exploratoire, Jean-Christophe. Dans le cancer c'est pareil, quand c'est exploratoire, on ne le prend pas.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui, sauf que le fait est que ces enfants ont survécu grâce à ce traitement. C'est un fait, même si c'est exploratoire. C'était ma réflexion.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est vrai pour le cancer aussi, Jean-Christophe.

Pierre Cochat, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste préciser que pour les comparateurs, la thymoglobuline était un standard de traitement avant l'arrivée d'ATGAM, avant l'étude de 2011 qui a démontré la supériorité d'ATGAM par rapport à la thymoglobuline. Du coup, depuis 2011, ATGAM est devenu un traitement de référence. Dans leurs observations écrites, ils revendiquent donc une absence de comparateur cliniquement pertinent.

Pierre Cochat, Président.- Parce que ce n'est plus dans les recommandations ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Parce que ce n'est plus un traitement de référence. C'était le comparateur dans l'étude, mais il est moins utilisé.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. C'est understandable.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est la même discussion que celle de savoir si c'est un comparateur cliniquement pertinent et si c'est un traitement approprié. Pour moi, c'est un comparateur cliniquement pertinent, mais ce n'est pas un traitement approprié.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, c'est ce à quoi nous avons voulu pour l'accès précoce, puisqu'il a aussi l'accès précoce.

Pierre Cochat, Président.- Tu fais bien de rappeler qu'il a l'accès précoce. Je propose que nous votions entre le maintien et le non-maintien. Pour mémoire, nous étions sur une ASMR IV. La demande du laboratoire est de passer à une ASMR III. Je propose donc de voter entre le maintien et le non-maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Alexandre Beauvils, pour la HAS.- Nous avons 15 votants pour ce vote. Nous avons 13 voix pour le maintien et 2 voix contre le maintien. C'est donc un maintien des conclusions.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Y a-t-il des études attendues justement sur la mortalité et la qualité de vie ou est-ce qu'ils n'ont pas du tout prévu cela ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, ils n'ont pas indiqué d'autres études dans leur dossier. Il n'y a pas d'autres études dans cette indication.