



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mai 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. VORAXAZE - Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons à VORAXAZE.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour VORAXAZE, il s'agit d'une demande d'inscription aux collectivités. VORAXAZE est la glucarpidase en solution injectable, qui a obtenu une AMM européenne sous circonstances exceptionnelles en janvier dans la réduction de la concentration plasmatique toxique du méthotrexate chez les adultes et les enfants qui présentent une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.

La glucarpidase est une enzyme recombinante, copie de l'enzyme de la carboxypeptidase-G2 qui hydrolyse l'acide folinique et les molécules qui sont structurellement apparentées à l'acide folinique comme le méthotrexate. Elle est disponible en ATU depuis 2004 et même avant, et aujourd'hui dans le cadre d'un accès compassionnel. Une autorisation d'accès précoce post-AMM a été octroyée par la HAS en date du 25 avril 2022. Vous l'avez vu récemment dans la même indication. Vous avez octroyé un avis favorable à l'accès précoce.

Je serai très rapide parce que vous avez tout reçu dans le document préparatoire et nous en avons déjà discuté dans le cadre de l'accès précoce. Cette demande d'inscription repose principalement sur cinq études cliniques institutionnelles d'usage compassionnel non randomisées, non comparatives, ouvertes. Il y avait quatre études qui avaient évalué l'efficacité et la tolérance de la glucarpidase chez un total de 476 patients, et une étude supplémentaire qui était une étude d'extension, de sécurité, menée chez 275 patients.

Ces études étaient de méthodologie similaire chez des patients adultes et enfants qui présentaient une élimination retardée du méthotrexate secondaire à une insuffisance rénale ou présentant une toxicité aiguë induite par le méthotrexate. Le critère de jugement principal des quatre études d'efficacité était la proportion de patients qui atteignaient une réduction cliniquement significative des concentrations sériques de méthotrexate. Il fallait que ce soit mesuré par le laboratoire central par la méthode HPLC. La réduction cliniquement significative des concentrations sériques de méthotrexate était définie comme l'absence de concentration de méthotrexate supérieure à 1 micromole par litre sur chaque prélèvement.

Nous avons eu une analyse groupée qui a été réalisée sur l'ensemble de ces quatre études. Il y avait 169 patients qui avaient une mesure par le laboratoire central en HPLC. Sur ces 169 patients, 104 patients, soit 61,5 %, avaient atteint une réduction cliniquement significative de la concentration de méthotrexate.

Concernant les critères de jugement secondaires dans l'analyse groupée, les résultats ont montré que la durée médiane pour atteindre la normalisation de la concentration en méthotrexate, c'est-à-dire en deçà de 1 micromole par litre après une première dose de glucarpidase, était d'un quart d'heure et que la réduction médiane était de plus de 98 %. Un rebond de la concentration en méthotrexate avait été observé chez à peu près 20 % des patients. Néanmoins, ce rebond était de faible ampleur.

Concernant l'évolution de la fonction rénale, les valeurs de la créatininémie post-glucarpidase ont diminué, généralement à partir du quatrième jour en médiane, sans revenir complètement à l'état basal avant l'administration du méthotrexate néanmoins.

En termes de tolérance, des effets indésirables apparus sous traitement et considérés comme étant potentiellement liés à la glucarpidase ont été rapportés chez 11 % des patients. C'était principalement des paresthésies, des bouffées congestives, des céphalées, des sensations de brûlure. Voilà à peu près pour les données.

Vous aviez relevé pas mal de limites dans ces études, notamment le faible nombre de patients, de très nombreuses données manquantes, des patients inclus à tort, et surtout la forte hétérogénéité entre ces études concernant les critères d'inclusion, la définition d'une élimination retardée du méthotrexate, l'administration du la glucarpidase ou les traitements concomitants autorisés, ainsi que les résultats d'efficacité. Vous avez noté aussi une forte limite qui était l'absence de données cliniques permettant de démontrer l'impact de la glucarpidase sur la morbidité des patients. Tout ce que vous aviez dans les études, c'était les données biologiques de méthotrexatémie ou de fonction rénale.

Voilà un peu le récapitulatif des données.

Maintenant, il vous est demandé de vous prononcer sur le droit commun sur le remboursement de cette spécialité. Ensuite, il y aura un sujet sur les comparateurs pertinents, mais je vous propose que nous fassions cela après. C'est au sujet de l'acide folinique, quant à savoir si vous voulez le considérer comme un CCP ou pas. Je vais peut-être laisser la parole aux experts.

Pierre Cochat, Président. - Tout à fait. Nous avons Étienne, Clara, Céline et Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Je veux bien commencer, si vous voulez.

Pierre Cochat, Président. - Si tu veux, Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Je rappelle juste que le méthotrexate est éliminé principalement par voie rénale, la filtration glomérulaire et les sécrétions au niveau du tube proximal. À haute dose, il est néphrotoxique, principalement en rapport avec une précipitation intratubulaire du méthotrexate et de son métabolite. Cette précipitation est favorisée par un pH urinaire acide. D'autres mécanismes peuvent aussi y participer, comme une nécrose tubulaire par toxicité directe du méthotrexate, une réaction inflammatoire secondaire aux cristaux intratubulaires.

Il faut savoir qu'une insuffisance rénale induite par le méthotrexate augmente l'exposition au méthotrexate, et donc sa toxicité à la fois rénale et extrarénale, et toutes les complications que l'on connaît, hématologiques, hépatiques et neurologiques. L'administration du méthotrexate sur une courte durée est associée à une diminution de la clearance, et donc une augmentation éventuelle de la toxicité. Une déplétion volémique augmente le risque d'insuffisance rénale aiguë, de même que la prescription concomitante d'un certain nombre de drogues qu'il faut bien connaître comme pouvant augmenter la toxicité rénale, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Pour limiter le risque de toxicité rénale, les prescriptions doivent être une hyperhydratation, une alcalinisation des urines - dont le pH doit être maintenu supérieur à 7 -, l'arrêt des médicaments qui peuvent diminuer la clearance du méthotrexate, et surtout l'acide folinique, qui neutralise les effets du méthotrexate et qui est très efficace pour prévenir les effets myélosuppressifs, la toxicité digestive et neurologique.

L'acide folinique est administré au bout de 24 heures à 36 heures en fonction du protocole et les doses sont adaptées en fonction des taux plasmatiques du méthotrexate.

Lorsque ces mesures sont insuffisantes et qu'il apparaît une insuffisance rénale, une des autres possibilités est la dialyse, mais l'hémodialyse à haut flux, qui est la plus efficace, est souvent difficile à effectuer dans ces conditions et les séances sont souvent suivies d'un rebond des concentrations plasmatiques. On a donc recours à ce moment-là à la glucarpidase. Je ne vais pas revenir sur ce que le chef de projet a détaillé sur les différents essais. Nous avons déjà vu cela il y a plusieurs semaines lors de l'accès précoce.

Je voudrais insister sur le fait qu'il existe des critères d'altération de la fonction rénale qui varient selon les différentes études. Les traitements associés, en particulier l'acide folinique, varient selon les études. Les critères d'inclusion en termes de niveau de méthotrexatémie varient également selon les études. Il existe de nombreuses données manquantes dans les dosages de méthotrexatémie en laboratoire centralisé par HPLC.

Par ailleurs, j'ai relevé que l'étude des valeurs de créatininémie disponibles chez 436 patients montrait une insuffisance rénale sévère, les valeurs médianes passant de 69 micromoles par litre à 245 avant l'administration de glucarpidase. L'élévation se poursuit trois jours après son administration avec un pic à 267 avant une baisse progressive au niveau de 112 micromoles par litre à J22. Le taux basal de créatininémie n'est pas observé chez 52 % des patients âgés de plus de 65 ans et 25 % des patients âgés de moins de 18 ans, et ceci est rapporté dans une méta-analyse des quatre essais cliniques.

Il persiste donc une altération de la fonction rénale chez un nombre significatif des patients et ceci ne va pas dans le sens de la conclusion du laboratoire, qui affirme que la fonction rénale des patients se rétablissait après administration de glucarpidase en page 97 de son document. En termes de tolérance, le chef de projet a rappelé les faits.

On peut aussi remarquer, concernant les patients ayant un risque de toxicité du méthotrexate, que la demande concerne aussi les patients qui ont un risque de toxicité du méthotrexate indépendamment d'une élimination retardée du fait d'une insuffisance rénale. Je ne comprends pas bien quelle est cette indication dans la mesure où toutes les études rapportées dans ce dossier concernent des patients qui ont développé une insuffisance rénale, et les guidelines qui concernent l'administration de glucarpidase concernent uniquement les patients qui ont développé une insuffisance rénale. À mon avis, s'il y a des patients qui ont un risque de toxicité du méthotrexate, à ce moment-là, l'acide folinique est sûrement un comparateur pertinent en dehors de l'insuffisance rénale.

Pour toutes ces raisons, je pense qu'un SMR important est justifié mais que vu la qualité des études et les données manquantes, une ASMR V plutôt que ce qui est revendiqué par le laboratoire - à savoir une ASMR III - me paraît justifiée.

Voilà.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je n'ai pas grand-chose à ajouter, surtout que nous avons déjà discuté de ce dossier à la CT précédente dans le cadre de l'accès précoce. Je vais peut-être revenir sur le besoin médical. En effet, le méthotrexate est une chimiothérapie utilisée depuis des décennies et qui est un des piliers du traitement d'un certain nombre de maladies cancéreuses et hématologiques, notamment certains lymphomes et les leucémies aiguës lymphoblastiques, ainsi que les ostéosarcomes.

L'utilisation de méthotrexate à très forte dose est limitée par sa toxicité, cela a été rappelé. C'est une toxicité qu'il convient de prévenir par l'alcalinisation des urines, éventuellement par l'arrêt des médicaments qui vont favoriser cette toxicité, et par l'administration, après l'infusion de méthotrexate, d'acide folinique qui a la capacité de shunter l'enzyme qui est inhibée par le méthotrexate.

En cas de retard d'élimination du méthotrexate, il peut survenir une insuffisance rénale qui nécessite dans un premier temps d'augmenter les doses d'acide folinique, parce qu'il y a une compétition pour l'entrée dans la cellule entre l'acide folinique et le méthotrexate. Ensuite, les possibilités qu'ont les cliniciens de gérer la toxicité rénale mais aussi extrarénale de la persistance du méthotrexate trop longtemps dans le sang ne sont pas très bonnes. En effet, ce sont des techniques de dialyse mais qui ne sont pas des dialyses standards parce que le méthotrexate, du fait de sa taille, n'est pas dialysable facilement.

Finalement, il ne nous reste que des soins de support en cas de toxicité grave du méthotrexate mettant éventuellement la vie en jeu. Le besoin médical est donc quand même assez important dans ce contexte. L'élimination retardée et la toxicité du méthotrexate est quelque chose de rare, mais qui n'est pas exceptionnel et que nous voyons quand même de façon régulière.

Ce médicament est connu depuis vraiment de nombreuses années, pour ne pas dire depuis plusieurs décennies. Il est utilisé grâce à un programme d'accès compassionnel. C'est une enzyme qui permet de couper le méthotrexate en deux composants qui vont être plus hydrosolubles et plus faciles à éliminer. Cela peut arrêter la toxicité du méthotrexate qui n'a pas été compensée par les augmentations de posologie d'acide folinique.

Le médicament, comme cela a été rappelé, n'a pas fait l'objet d'un programme de développement par l'industriel. En fait, les études que nous avons ne sont pas vraiment des études. Ce sont quasiment des données d'utilisation de ces programmes d'accès compassionnel. Ce sont des données qui ont été collectées dans le cadre d'une utilisation et pas tellement dans un cadre de recherche. Cela explique la très faible qualité des données que nous avons, avec notamment :

- un grand nombre de données manquantes ;
- des critères d'inclusion qui n'ont pas été vérifiés a priori, probablement, puisque c'était des demandes des cliniciens ;
- une hétérogénéité importante de la population qui est rapportée ;
- des critères de jugement qui sont essentiellement sur la diminution du taux de méthotrexate, et non pas des critères de jugement cliniques.

Sur le dossier que nous avons, je suis tout à fait d'accord avec Patrick, il est assez compliqué d'avoir une démonstration robuste de l'effet du médicament, en tout cas sur des critères cliniques. Néanmoins, nous avons quand même une démonstration du fait que les taux de méthotrexate sont diminués de façon tout à fait significative après l'utilisation, et c'est l'effet recherché.

En gros, c'est une situation rare avec un vrai besoin médical, il n'y a pas tellement d'autres comparateurs quand on a épuisé les possibilités notamment d'augmentation des posologies d'acide folinique et d'utilisation éventuellement de techniques de dialyse un peu compliquées, et ce sont des données de très faible qualité. Il y a un besoin médical, je crois que je l'ai déjà dit.

J'étais plutôt assez d'accord pour le prendre au remboursement. Après, il me semble que compte tenu du dossier, il est impossible de le valoriser comme revendiqué par l'industriel. Pour moi, c'est au maximum une ASMR V, ou VI.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci pour l'ASMR VI, Étienne, Clara et Céline ?

Clara Locher, membre de la CT.- Je ne sais pas si nous allons pouvoir ajouter grand-chose. Globalement, je pense que tout a été dit. On a un besoin médical, un mécanisme d'action identifié, un effet biologique documenté sur des études de mauvaise qualité pour toutes les raisons qui ont déjà été listées, des données manquantes entre 35 % et 85 % en fonction des essais, peu d'effet clinique documenté, mais au final, un profil de sécurité qui ne montrerait pas de risque majeur.

Si l'on tient compte de la gravité de la maladie, du fait que l'on a un effet biologique avec une réduction rapide de la méthotrexatémie, un profil de sécurité acceptable et une absence d'alternative thérapeutique, avec Céline nous étions favorables au remboursement, mais nous proposons également une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Vous êtes tous d'accord. Céline, veux-tu intervenir ?

Céline Eiden, membre de la CT.- Non, c'est bon.

Pierre Cochat, Président.- Très bien. Merci à vous quatre. Je ne sais pas s'il y a des commentaires ou des questions des membres.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En sachant que nous en avons discuté la dernière fois, là, c'est peut-être plus sur les niveaux de SMR et ASMR.

Pierre Cochat, Président.- J'ai deux questions à Patrick, plus de néphrologie. Y a-t-il un effet démontré de l'acide folinique sur les cellules tubulaires rénales, par exemple, puisque c'est la cible du méthotrexate notamment ? Deuxièmement, est-ce que malgré tout, et sous réserve des données incomplètes, tu considères qu'au-delà de la baisse des taux de méthotrexate, sur lesquels nous ne reviendrons pas, il y a un impact direct et corrélé sur la baisse de la créatininémie ? Je ne parle pas de la créatininémie à distance, mais à la phase aiguë sous traitement par VORAXAZE.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Peux-tu répéter la deuxième partie de la question ?

Pierre Cochat, Président.- Considères-tu qu'il y a un parallèle possible entre la baisse de la créatininémie sous VORAXAZE et la baisse de la méthotrexatémie sous VORAXAZE chez les patients pour lesquels nous avons les données, puisque nous ne les avons pas pour tous ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il y a une toxicité rénale du méthotrexate, donc à partir du moment où apparaît une insuffisance rénale, l'administration de méthotrexate aggrave encore plus cette insuffisance rénale. Il y a probablement une corrélation entre le niveau de méthotrexatémie et l'apparition de l'insuffisance rénale. Ceci dit, cela dépend également de l'état rénal préexistant dans la mesure où l'on voit bien que chez les personnes plus âgées, le risque est plus important que chez les plus jeunes. Maintenant, nous n'avons pas la description individuelle des patients pour montrer la corrélation entre le niveau de méthotrexatémie et le niveau de créatininémie. Je n'ai pas vu cela dans les études.

Pierre Cochat, Président.- Ok. C'est quand même dommage parce que c'est un point majeur. Le biomarqueur « taux de méthotrexate » c'est bien, c'est fondamental, mais on ne le remet pas en question, mais si nous avons en même temps l'évolution parallèle de la créatinine sous VORAXAZE, ce serait mieux.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce qui est montré, c'est que le taux de créatininémie continue à monter pendant trois jours après administration du médicament.

Pierre Cochat, Président.- L'évolution après est moins claire, pour moi.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui. Après, la récupération n'est pas claire, c'est sûr.

Pierre Cochat, Président.- Et concernant la question sur l'effet de l'acide folinique sur les cellules tubulaires, qui est un peu plus théorique ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Sur l'effet de l'acide folinique sur les cellules tubulaires, je n'ai pas de réponse.

Pierre Cochat, Président.- Hugues avait une question.

Hugues Blondon, membre de la CT.- L'une des difficultés de ce dossier, vous l'avez tous souligné, est la mauvaise qualité des données. C'est ce qui vous amène à valoriser cela par une ASMR. Ma question est la suivante. Dans ce contexte, une étude comparative randomisée vous paraissait-elle possible ? A priori, c'est quand même une situation très rare, difficile à standardiser, et je pense que c'est un élément important pour la valorisation éventuelle de ce produit.

Stéphanie Lengliné, Vice-Président.- Je peux répondre. Elle aurait été probablement possible il y a vingt ans, au moment où ce médicament a commencé à être utilisé. Maintenant, c'est vrai que je pense que cela paraîtrait assez compliqué de randomiser contre placebo en sachant que l'on est assez certain du fait que cela coupe le méthotrexate et qu'il y ait une diminution forte du méthotrexate. Nous avons tous vu des intoxications au méthotrexate, notamment dans des contextes où des rescues par acide folinique n'avaient pas été faites. Aujourd'hui, il me paraîtrait compliqué de faire une étude randomisée, personnellement. Le chef de projet voulait peut-être compléter.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- La question est peut-être aussi celle d'une étude randomisée versus acide folinique, mais à ce moment-là, quels seraient les critères d'inclusion ? Est-ce à partir du moment où il y a une altération de la fonction rénale ou pas ? Avoir une étude randomisée chez des patients qui ont déjà développé une insuffisance rénale me paraît difficile à accepter sur le plan éthique.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Du coup je rebondis, parce que l'interrogation est la suivante. Si éthiquement on ne peut pas faire d'étude comparative, c'est que ce médicament a une présomption forte d'efficacité et d'utilité. Est-ce que l'ASMR V est justifiée ? Est-ce qu'il ne faut pas le valoriser un peu plus ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y avait pas que le fait qu'il n'y ait pas d'étude randomisée. Il y a le fait qu'il n'y ait pas eu d'effort sur la collecte de données, éventuellement sur le recueil de paramètres cliniques, de suivi des patients, etc. Il n'y a pas que le fait que nous n'ayons pas de données comparatives qui limite l'analyse du dossier, selon moi.

Pierre Cochat, Président.- Il y a énormément de données manquantes, aussi.

Clara Locher, membre de la CT.- Il y a jusqu'à 85 % de données manquantes.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce sont tous des compassionnels.

Pierre Cochat, Président.- Oui, quasiment.

Clara Locher, membre de la CT.- Les quatre ont exactement le même design.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais pas les mêmes critères.

Clara Locher, membre de la CT.- Oui. Les critères d'inclusion, et notamment la définition de l'élimination retardée, varient en fonction des protocoles qui ont changé au cours des années. Parfois, cela change quatre ou cinq fois dans le même essai.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Finalement, ce sont plutôt des critères de SMR que d'ASMR. Non ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le SMR est sûrement important. Maintenant, c'est à eux de dire qu'il y a vraiment une amélioration, mais une amélioration par rapport à quoi ?

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec ce que vous dites.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Sur la qualité de la démonstration, c'est plutôt l'ASMR que l'on fait bouger.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'aurais une petite question d'ordre administratif ou sémantique. Le chef de projet nous a dit que l'AMM avait été obtenue sous circonstances exceptionnelles. Qu'est-ce que cela signifie exactement ? Est-ce l'équivalent d'une AMM conditionnelle ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pas tout à fait. L'AMM sous circonstances exceptionnelles a été octroyée du fait de l'impossibilité d'obtenir des données exhaustives d'efficacité et de sécurité dans des conditions normales d'utilisation. En fait, l'EMA a considéré que le laboratoire ne pouvait pas faire autrement que ce développement un peu compliqué et ces études d'utilisation et a donc accordé une AMM sous circonstances exceptionnelles, mais ce n'est pas une AMM conditionnelle dans le sens où elle n'a pas prévu forcément de le revoir.

Céline Eiden, membre de la CT.- J'avais quand même compris que sous certaines conditions cela impliquait de soumettre les résultats provenant d'un registre et qu'il fallait qu'ils fassent un registre de patients avec un suivi de six mois et un plan d'investigation pédiatrique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, il y a effectivement la réalisation d'une étude issue d'un registre.

Pierre Cochat, Président.- C'est important, quand même. Le chef de projet voulait intervenir par ailleurs. Tu avais levé la main.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'ai oublié de la baisser, mais je rejoignais Étienne. Au-delà de la possibilité ou non de faire une étude randomisée, il y avait aussi la possibilité de faire une étude avec des données cliniques pour le suivi clinique des patients, et surtout à plus long terme que ce que nous avons là.

Pierre Cochat, Président.- Dans les questions que tu avais soulevées à juste titre, il y avait le fait de considérer ou pas que l'acide folinique était un CCP. Il y a plusieurs approches possibles. Étienne pourra rebondir là-dessus.

Si on considère que le VORAXAZE vient toujours en add-on sur un traitement déjà fait de manière systématique par l'acide folinique, dans ce cas il est difficile d'en faire un CCP, mais Étienne a bien dit aussi que dans ces situations d'intoxication, une fois que les possibilités de l'acide folinique avaient été épuisées, l'étape suivante était quand même d'augmenter les doses d'acide folinique. Dans ce cas, cela deviendrait un comparateur cliniquement pertinent. Je ne sais pas si tu veux reparler de ce point, Étienne, et si vous avez un avis sur la question.

J'avoue que j'ai un peu de mal à trancher. J'aurais envie de ne pas en faire un CCP, mais je suis tout à fait prêt à vous entendre.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En gros, si on considère que le comparateur cliniquement pertinent est ce que l'on aurait fait si l'on n'avait pas le médicament, quand les patients reçoivent leur méthotrexate à forte dose ils ont une « prophylaxie » de la toxicité qui est l'alcalinisation des urines, l'arrêt des traitements concomitants et l'injection d'acide folinique de façon systématique. Au moment où l'on fait le diagnostic d'une élimination retardée éventuellement associée à une insuffisance rénale, habituellement on augmente les doses d'acide folinique pour essayer de prévenir la toxicité. Assez rapidement, ensuite, on discute l'utilisation de VORAXAZE.

Pour moi, l'acide folinique, dans l'indication de la prévention de la toxicité du méthotrexate, est quand même un comparateur cliniquement pertinent. Ce n'est peut-être pas un traitement approprié au sens de l'accès précoce, puisque nous ne l'avons pas considéré dans

les traitements appropriés dans le sens de l'accès précoce, mais c'est un comparateur cliniquement pertinent. Si jamais on avait fait une étude randomisée il y a vingt ans, on l'aurait faite contre l'acide folinique à forte dose. Pour moi, c'est un comparateur cliniquement pertinent.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour compléter, en effet, dans l'accès précoce ce n'était pas vu comme un traitement approprié. En revanche, nous l'avons cité en comparateur cliniquement pertinent.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Un autre point qui m'a un peu perturbé est que dans la demande d'inscription, ils parlent :

- de patients présentant une élimination retardée du méthotrexate, mais à mon avis il y a une seule situation et c'est l'insuffisance rénale ;
- ou d'un risque de toxicité de méthotrexate.

J'aimerais savoir quelle est la différence entre élimination retardée et risque de toxicité de méthotrexate. S'il y a risque de toxicité de méthotrexate en dehors de l'insuffisance rénale, à ce moment-là l'acide folinique est sûrement un comparateur pertinent.

Pierre Cochat, Président.- Étienne, as-tu une idée sur le risque de toxicité hors insuffisance rénale ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- En fait, il y a l'élimination retardée - c'est-à-dire qu'on a des abaques d'élimination en fonction de la dose reçue et du temps auquel on est après l'administration - et il y a l'insuffisance rénale aiguë, qui est le décalage par rapport à la créatinine avant le méthotrexate, les deux étant fortement reliés. Il y a des patients qui ont une élimination retardée sans que leur créatinine ait encore bougé, ce qui survient souvent juste après.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est parce que cela a été administré de façon trop rapide ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Pourquoi l'élimination est-elle retardée ? C'est probablement qu'il y a soit des traitements concomitants, soit un moment où le patient n'était pas bien alcalinisé.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Cela passe par une insuffisance rénale. Non ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, vraisemblablement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre d'ajouter quelque chose, dans l'EPAR ils donnent une petite définition du risque de toxicité associé au méthotrexate. Ils parlent notamment d'antécédent de dysfonction rénale, de déplétion volémique, d'acidification des urines, ou justement de traitements concomitants avec des risques d'interaction.

Pierre Cochat, Président.- J'ai deux commentaires à faire sur l'indication précise. Le premier, pour répondre à Patrick, c'est que personnellement j'ai rencontré une fois le risque de toxicité du méthotrexate sans insuffisance rénale, et si je l'ai rencontré c'est que cela a pu arriver à

d'autres. C'était un cas d'intoxication chez l'enfant, une erreur de dose. C'est un enfant qui n'avait pas d'altération de la fonction rénale, qui l'a eue évidemment secondairement, mais qui au départ avait une fonction rénale strictement normale et qui avait reçu dix fois la dose. C'est la classique erreur de « 0 ». C'est un premier élément de réponse.

L'autre élément de réponse pour cette histoire de CCP est que la demande d'autorisation d'inscription stipule bien la réduction de la concentration plasmatique toxique de méthotrexate. Or, le VORAXAZE agit là-dessus, mais l'acide folinique n'agit pas là-dessus. Par conséquent, comment peut-on en faire un comparateur pertinent sur un paramètre sur lequel il n'agit pas ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- C'est sûr que si nous avons une interprétation rigoureuse du libellé d'AMM, l'acide folinique ne fait pas diminuer la concentration de méthotrexate. Il compense ses effets à l'intérieur de la cellule. Néanmoins, la maladie, c'est quand même la toxicité du méthotrexate. C'est la toxicité du méthotrexate, l'intoxication au méthotrexate. Ce n'est pas une maladie.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais il n'empêche que le libellé d'indication est dans la réduction de la concentration plasmatique toxique du méthotrexate chez les adultes et les enfants présentant une élimination retardée du méthotrexate ou un risque de toxicité du méthotrexate.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, c'est le libellé de l'AMM.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si je peux me permettre un commentaire, Pierre, la question est de savoir si nous évaluons une stratégie ou si nous évaluons chaque médicament de manière isolée. En général, si on regarde ce que l'on fait dans le cancer, nous évaluons des stratégies. À partir du moment où des médicaments qui ont des modalités d'action différentes sont utilisés dans une stratégie et où c'est une stratégie dans laquelle on ajoute un médicament en add-on comme cela, nous considérons quand même que ce sont des comparateurs.

Tu as raison sur le fait que le médicament n'a pas de comparateur dans son mécanisme d'action, mais dans la stratégie, il vient en complémentarité. À un moment donné, on ne peut pas très bien le fixer parce que la méthodologie n'est pas de bonne qualité, mais c'est l'ensemble de la stratégie qui me paraît être à prendre en compte. C'est ce que nous faisons dans d'autres aspects, en particulier en cancérologie ou ailleurs. Si nous le voyons de façon large effectivement, c'est un comparateur. Ce n'est pas un traitement approprié, effectivement, comme nous l'avons dit dans l'accès précoce.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Je suis tout à fait d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Bon, ok.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- D'ailleurs, c'est écrit dans la doctrine. Je l'ai rouverte. Il est écrit « un comparateur cliniquement pertinent se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients ».

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais justement, même là-dessus on joue un peu sur les mots parce que ce n'est même pas forcément un comparateur cliniquement pertinent de l'augmentation de dose d'acide folinique, à mon avis, puisque même chez ces patients-là, on fera du VORAXAZE après. J'avoue que je suis un peu embêté. Je n'aime pas bien ne pas être d'accord avec mes vice-présidents. Je suis d'accord avec ce que tu viens de dire, Sylvie, mais malgré ce que tu viens de dire, on n'est pas dans le même niveau, justement. On est après.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais c'est aussi la demande du laboratoire. Ils ont bien marqué « pour réduire la concentration plasmatique toxique ». C'est un peu un jeu de leur part pour éviter d'avoir un comparateur.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi. Je propose, comme nous le faisons parfois, que nous votions sur cette histoire de CCP. Nous votons « oui » ou « non » sur le comparateur cliniquement pertinent.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous allons peut-être voter le SMR et l'ASMR. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, en même temps, c'est ce que je vous dis. Nous votons « oui » ou « non » pour le CCP, puis le SMR et l'ASMR. Il n'y avait pas de demande d'ISP ?

Claire Brotons, pour la HAS.- Si.

Pierre Cochat, Président.- Il y avait une demande d'ISP.

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous votons sur le CCP, l'ISP, le SMR puis l'ASMR.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Sur le CCP, nous votons « oui » ou « non » en fonction de si nous pensons que l'acide folinique est un CCP ou non ?

Pierre Cochat, Président.- Voilà. La question est la suivante. « L'acide folinique est-il un CCP ? »

Michel Clanet, Vice-Président.- Pouvons-nous discuter un peu de l'ISP, s'il vous plaît, en revoyant la doctrine ?

Céline Eiden, membre de la CT.- Du coup, pour le CCP nous parlons de l'acide folinique, mais pour la dialyse, nous n'en parlons pas.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord avec toi.

Céline Eiden, membre de la CT.- Si vous mettez l'acide folinique comme comparateur, pourquoi ne mettez-vous pas la dialyse, si vous parlez de stratégie globale ?

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord avec toi.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce n'est pas un médicament, la dialyse.

Pierre Cochat, Président.- Ce n'est pas forcément un comparateur médicamenteux, Patrick. Cela peut être un comparateur non médicamenteux. Il y a un problème quand même, qui est que la dialyse en soi n'est pas un très bon moyen puisqu'on est obligé de faire des dialyses un

peu particulières avec des colonnes absorbantes de charbon. C'est une technique très peu disponible, donc avec une très grande inégalité de prise en charge territoriale. De ce fait, je ne sais pas si nous pouvons vraiment l'intégrer. Nous avons un peu discuté de cet aspect en Bureau.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sur le plan du principe, c'est un comparateur. Après, qu'il ne soit pas disponible ici ou là c'est autre chose, mais c'est un comparateur.

Céline Eiden, membre de la CT.- D'accord.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sous le contrôle du chef de projet, dans l'accès précoce, nous n'avons pas considéré ces techniques comme un comparateur cliniquement pertinent. Nous les avons citées, mais nous avons dit que ces techniques ne constituaient pas des comparateurs cliniquement pertinents dans la mesure où elles sont souvent recommandées uniquement en cas de très forte concentration de méthotrexate et où les traitements médicamenteux ne peuvent pas être utilisés.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce n'est pas cohérent.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce n'est pas très cohérent.

Michel Clanet, Vice-Président.- Si on considère la stratégie, en fait il y a une gradation. On commence par l'acide folinique, puis si on continue de monter l'acide folinique, on fait le deuxième médicament. C'est une stratégie, me semble-t-il.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord. Je pense que depuis qu'il y a le VORAXAZE, il reste très, très peu d'indications de dialyse.

Céline Eiden, membre de la CT.- Nous sommes d'accord, mais c'est plus pour la cohérence et le fait de dire que nous sommes bien sur la stratégie. C'est pour cela que je faisais cette remarque.

Michel Clanet, Vice-Président.- Et concernant l'ISP ?

Pierre Cochat, Président.- Pour l'ISP, nous sommes sur un besoin partiellement couvert, avec un taux de prévalence faible. Il faut donc un impact supplémentaire sur la morbidité, qui n'est pas démontré, et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie, qui n'est pas démontrée non plus.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Si cela évite la dialyse, c'est quand même significatif. Non ?

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ce n'est pas démontré.

Michel Clanet, Vice-Président.- Rien n'est démontré, en fait.

Pierre Cochat, Président.- Dans l'absolu tu as raison, bien sûr, mais ce n'est pas démontré. Nous votons.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Excusez-moi, je me permets de revenir sur les méthodes de dialyse. Nous avons proposé de ne pas les considérer comme des CCP et il y avait aussi une autre raison, qui était qu'il ne semble pas qu'elles soient utilisées de façon uniforme dans tous les centres. Il y a certains centres qui ne les utilisent pas parce qu'il y a aussi des risques. Il y a certaines méthodes qui ne sont pas recommandées et dont l'effet n'a pas été prouvé. Il me semblait que c'était quand même un peu différent de la situation de l'acide folinique, qui est de toute façon utilisé dans tous les cas et dont on sait qu'il aide à prévenir la toxicité du méthotrexate, même si c'est de façon modeste. Ce n'est pas le cas de toutes les méthodes de dialyse.

Pierre Cochat, Président.- Pour aller dans ton sens, il y a une notion qui est importante. La toxicité du méthotrexate est un peu en rapport avec l'aire sous la courbe des taux toxiques de méthotrexate, la notion de temps est donc très importante. Le VORAXAZE est quelque chose qui agit relativement rapidement. S'agissant de la dialyse, il faut épuiser pendant très longtemps. Ce sont souvent des dialyses continues qui se font pendant un deux ou trois jours d'affilée sur des systèmes dont je vous ai parlé qui sont un peu complexes, et on arrive à des décroissances très incomplètes et très lentes des taux. L'efficacité sur la toxicité et sur cette exposition au méthotrexate est donc quand même assez restreinte.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Avec des phénomènes de rebond importants.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est vrai qu'actuellement, il n'y a pas photo entre les deux.

Michel Clanet, Vice-Président.- Excusez-moi, mais y a-t-il des recommandations écrites quelque part sur la prise en charge, la stratégie de prise en charge et ce genre de choses ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il y a eu un consensus d'experts internationaux en 2018, mais sur les guidelines pour l'utilisation de la glucarpidase.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y en a pas pour la stratégie globale de prise en charge, la chronologie d'utilisation des uns par rapport aux autres, etc. ?

Pierre Cochat, Président.- Je ne crois pas, non.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- La stratégie est discutée dans le papier.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, dans le papier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait. D'ailleurs, il est dit que dans les cas où la glucarpidase n'est pas disponible, le traitement par acide folinique reste la meilleure option à utiliser dans les 60 heures suivant le début de la perfusion de méthotrexate et qu'en cas de très forte concentration de méthotrexate, certaines méthodes d'épuration peuvent être envisagées si le bénéfice attendu est plus important que les risques liés à ces techniques. C'est un résumé.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a quand même des choses qui sont écrites, donc nous pouvons nous y rapporter. Il me semble que la stratégie est quand même consensuelle.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans quel sens dites-vous cela, Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Je dis cela dans le sens où je considère qu'il y a des recommandations avec des options thérapeutiques, et ces options thérapeutiques sont considérées de façon consensuelle. Par conséquent, elles me semblent rentrer dans une stratégie qui est reconnue, et l'ensemble de ce qui entre dans la stratégie peut être considéré comme des comparateurs. Ils sont utilisés à des moments différents, mais si nous analysons la totalité de la stratégie comme nous le faisons souvent sur d'autres aspects, puisque nous le faisons dans le cancer et des choses comme cela, effectivement ce sont des comparateurs.

Après, que ce soit des traitements appropriés ou pas selon le moment, c'est autre chose. Je crois que cela fait bien la différence, même si ce sont des mécanismes d'action différents, ce que je reconnais volontiers, et qui ont une action spécifique sur tel ou tel aspect de la conséquence générale de la toxicité du méthotrexate et de ce que l'on essaie de faire pour l'atténuer.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je comprends bien ce que vient de dire le chef de projet, les comparateurs ne sont pas au même niveau de la stratégie thérapeutique.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Je suis d'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Les méthodes de dialyse sont vraiment utilisées uniquement en cas de très forte concentration de méthotrexate. Si l'acide folinique ne peut pas être utilisé, et encore, il est dit qu'il y a des effets rebonds et des risques à leur utilisation, et je ne pense pas que tous les centres utilisent forcément la dialyse.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela ne fait rien. C'est utilisé, de même que l'enzyme n'est pas utilisée de manière systématique tout le temps si l'acide folinique peut résoudre le problème.

Pierre Cochat, Président.- Honnêtement, je ne sais pas si les dialyses sont encore utilisées depuis qu'il y a le VORAXAZE. L'expérience que j'en ai est que non, pour une autre raison qui est que la dialyse épuise aussi l'acide folinique et le VORAXAZE et qu'avec une méthode d'épuration qui est déjà incertaine en soi, on limite aussi l'efficacité des produits administrés antérieurement et dont la persistance est malgré tout probablement intéressante.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il n'y a que vous qui puissiez dire si ce n'est pas utilisé.

Pierre Cochat, Président.- Sur la pratique actuelle, j'aimerais bien l'avis d'Étienne. J'ai suivi cela pendant longtemps chez l'enfant parce que c'est un sujet qui m'intéresse et mon information personnelle est que depuis qu'il y a le VORAXAZE, on ne les dialyse plus.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Oui. Cela marche bien, le VORAXAZE. Depuis qu'il y en a, il n'y a plus de dialyses.

Pierre Cochat, Président.- C'est aussi mon expérience.

Céline Eiden, membre de la CT.- Chez moi, ce n'est pas tout à fait vrai. J'en discutais encore avec mon équipe et il me semble qu'il y a eu quand même des cas où ils ont eu besoin de faire

de la dialyse. Comme vous le disiez, je pense que cela doit être très centre-dépendant. Je comprends qu'il n'y a que dans certains cas et que ce n'est pas la meilleure solution, mais je ne comprends pas pourquoi on doit restreindre dans la stratégie quelque chose qui est quand même recommandé. Qu'est-ce que cela implique derrière ?

Pierre Cochat, Président.- Tu parles de la dialyse ?

Céline Eiden, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Je pense déjà que nous n'avons pas du tout de données sur la dialyse, honnêtement, puisqu'elle est toujours faite en dernier recours, en tout cas actuellement, c'est-à-dire après l'acide folinique et après le VORAXAZE, chez des patients extrêmement hétérogènes pour lesquels à ma connaissance il n'y a aucune étude. Je pense que sur la dialyse à ce stade chez les patients, d'abord on est dans le brouillard parce qu'on dialyse tout. Comme ce sont des dialyses très agressives, très épurantes, on dialyse absolument tout, donc on dialyse ce qui est souhaitable et ce qui n'est pas souhaitable. Hormis le fait de faire baisser la créatinine, sur l'impact à ce stade sur la méthotrexatémie à la suite du VORAXAZE, je ne connais pas de données qui permettent de dire « la dialyse fait telle ou telle chose ».

Céline Eiden, membre de la CT.- Après, dans d'autres stratégies, nous n'avons pas de données pour certains produits et pourtant ils étaient recommandés de manière historique ou des choses comme cela.

Pierre Cochat, Président.- Ça l'a été. La dialyse a été largement pratiquée, je ne reviens pas là-dessus, mais actuellement, après le VORAXAZE, pour moi on est totalement dans le brouillard.

Céline Eiden, membre de la CT.- Après, c'est en lien avec les laboratoires, mais c'est recommandé dans les RCP. C'est quand même écrit partout dans les guidelines, et pas seulement dans les guidelines.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais j'aimerais bien connaître le niveau de preuve.

Étienne Lengline, Vice-Président.- Cela ne me choque pas de mettre les techniques d'épuration en CCP, même si en effet c'est devenu marginal.

Pierre Cochat, Président.- Je suis d'accord, parce que nous en parlons encore, mais bon.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je revois les guidelines qui ont été écrites, Pierre. Ils parlent des alternatives à la glucarpidase. Ils parlent de la dialyse et des hautes doses d'acide folinique, donc ils les considèrent comme des comparateurs.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Albert avait une question.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai déjà une première remarque. Je n'ai pas compris quel impact avait le fait de définir s'il avait des comparateurs cliniquement pertinents. C'est ma première remarque.

La deuxième est la suivante. Je ne sais pas de quand il a l'AMM, mais j'ai compris qu'elle était exceptionnelle, sous condition de la mise en place d'une cohorte. Est-ce qu'elle a été mise en place ? Sous combien de temps sont attendus les résultats de cette cohorte ? Même si ce n'est pas du conditionnel mais de l'exceptionnel, qu'est-ce que cela change ?

Nous sommes tous d'accord sur le fait que nous sommes plutôt sur un usage bien établi que sur un niveau de preuve. Nous avons l'impression de nous faire tordre le bras pour faire passer ce médicament parce qu'il est utilisé largement, avec des preuves cliniques qui n'en sont pas donc si l'AMM est remise en cause, j'imagine que notre avis disparaît. Il n'y a plus de raison. Le SMR et l'ASMR disparaissent et le remboursement disparaît de fait, sans que nous ayons besoin de le revoir.

Pierre Cochat, Président.- Je laisserai répondre le chef de projet sur ce point. Pour le CCP, c'est important pour l'évaluation de l'ASMR. Cela change tout. S'il n'y a pas de CCP, l'ASMR peut être valorisée. S'il y a un CCP et qu'ils n'ont pas été testés vis-à-vis de ce CCP, c'est forcément une ASMR V.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Tu reconnaîtras quand même que l'ASMR est très faible. C'est difficile de mettre plus qu'une ASMR V quand on considère que le SMR n'est pas très haut.

Pierre Cochat, Président.- Pour moi, le SMR est important, mais nous voterons ce point.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je n'ai pas les réponses aux questions d'Albert, je suis navré. Nous n'avons pas d'information quant à savoir si l'étude a été commencée. Je suis en train de regarder dans l'EPAR pour savoir pour quand ils attendent les résultats. Je vous demande une petite seconde.

Sophie Kelley, pour la HAS.- En tout cas, ce qui est sûr, c'est que si l'AMM est remise en cause, s'il n'y a plus d'AMM pour ce produit, la prise en charge s'arrêtera. Cela répond en partie aux questions d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pour que l'EMA fasse une AMM exceptionnelle, c'est que vraiment ils étaient quand même très circonspects sur la balance bénéfice/risque du médicament. Or, les cliniciens qui sont là semblent pourtant unanimes.

Patrick Njandou, membre de la CT.- Il faut relire tout l'argumentaire de l'EMA sur le fait qu'ils aient accepté le fait que ces études compassionnelles puissent être utilisées pour obtenir leur agrément. Dans leur argumentaire, ce n'est pas du tout le fait qu'ils doutent de l'efficacité du médicament. C'est la difficulté de réalisation de telles études. L'efficacité est démontrée, cela réduit les taux de méthotrexate de 98 % dans le quart d'heure qui suit. On sait que c'est cela qui est toxique et que les patients qui reçoivent des doses excessives, qui n'ont pas reçu d'acide folinique, meurent sans glucarpidase. Étienne le rappelait, il y a des cas dramatiques qui sont survenus.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous votions le CCP acide folinique et pas la dialyse, par analogie avec l'accès précoce, puisque nous ne l'avons pas évoqué dans l'accès précoce.

Pour être cohérents, vous nous donnez votre avis uniquement sur l'acide folinique, et nous votons le SMR, l'ASMR et l'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- S'agissant de la question de savoir si le produit a comme CCP l'acide folinique, nous avons 16 voix pour, 4 voix contre et 1 abstention, donc l'acide folinique est considéré comme un CCP. Concernant l'ISP, nous avons 21 voix contre. Au niveau du SMR, nous avons 18 voix pour un SMR important, 2 voix pour un SMR modéré et 1 voix pour un SMR faible. S'agissant de l'ASMR, nous avons 18 voix pour une ASMR V dans la stratégie thérapeutique et 3 voix pour une ASMR IV. C'est donc un SMR important et une ASMR V.

Pierre Cochat, Président.- Merci.

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