



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 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. BEOVU - Examen – Inscription (CT)

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons au dossier BEOVU. Nous avons un expert externe, qui est le Docteur Mayeul Chaperon.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer cet expert en situation de conflit d'intérêts.

(Mayeul Chaperon rejoint la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Bonjour, Monsieur. Nous allons évaluer le dossier BEOVU. Notre chef de projet va présenter le dossier et nous vous écouterons ensuite et nous prendrons connaissance de votre expertise.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez la spécialité BEOVU, 20 milligrammes par millilitre, qui est du brolucizumab présenté en solution injectable en seringue préremplie et en solution injectable en flacon pour une demande d'inscription individuelle et collectives.

Cette spécialité a obtenu une extension d'AMM le 28 mars 2022 dans le traitement de la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique. Le laboratoire demande l'inscription dans un périmètre restreint par rapport à l'AMM, limité aux patients ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Pour rappel, les deux autres anti-VEGF disponibles dans l'indication, LUCENTIS et EYLEA, sont actuellement remboursables dans ce même périmètre restreint de l'AMM. Pour rappel également, BEOVU a déjà été examiné par la commission dans une première indication, la DMLA néovasculaire, et la commission avait donné un avis défavorable au remboursement en raison de son profil de tolérance oculaire marqué par une fréquence plus forte d'événements indésirables graves oculaires par rapport à l'aflibercept, à 3,4 % versus 1,5 %, et surtout en raison d'un risque supplémentaire de vascularite rétinienne et/ou d'occlusion vasculaire rétinienne, constituant des événements indésirables graves car pouvant entraîner une perte d'acuité visuelle sévère non caractérisée à ce jour avec les autres anti-VEGF disponibles.

Pour ce dossier, le laboratoire a fourni deux études de phase 3 de non-infériorité versus aflibercept d'une durée de deux ans. Dans ces deux études, il était utilisé un schéma d'administration dit allégé, avec une phase d'induction de cinq injections puis une administration toutes les huit ou douze semaines pour la première étude, KESTREL, et une administration toutes les huit, douze ou seize semaines pour la deuxième étude, KITE.

Dans l'étude KESTREL, deux doses ont été évaluées, 3 milligrammes et 6 milligrammes. Seule la dose de 6 milligrammes a été retenue par l'AMM. Dans l'étude KITE, le brolucizumab a été utilisé à la dose de 6 milligrammes.

Une troisième étude a été versée au dossier. Il s'agit d'une étude de phase 3 de non-infériorité versus aflibercept. Cette étude a été réalisée avec un schéma d'administration intensif mensuel qui n'a pas été retenu par l'AMM. Il est à noter une différence entre ces études. Dans

les deux premières études, les patients étaient naïfs de tout traitement alors que dans la troisième étude, les patients étaient naïfs ou prétraités.

Sur la base de ces études, le laboratoire revendique un SMR important dans le périmètre restreint que je vous ai cité. Il ne revendique pas d'ISP et il revendique une ASMR V par rapport à EYLEA.

Je laisse maintenant la parole à notre expert.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vous avez la parole.

Mayeul Chaperon.- Bonjour à tous. Merci de me donner l'opportunité de présenter mon rapport d'expertise. J'ai essayé de faire un rapport le plus complet possible. Du coup, à l'oral, je reprends juste une petite synthèse de ce qui me semblait pertinent.

En introduction, de façon très rapide, on sait que la présence d'un œdème maculaire diabétique est un critère prédictif de mortalité et de morbidité cardiovasculaire et que cet œdème est l'une des principales causes de déficience visuelle et de handicap visuel dans les pays industrialisés. Il est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans dans les pays développés.

J'ai fait une analyse assez complète dans le support écrit pour KITE, KESTREL et KINGFISHER. Là, je vais juste faire une petite conclusion pour chaque étude. Sur KITE et KESTREL, le brolocizumab 6 milligrammes a démontré sa non-infériorité fonctionnelle par rapport à l'aflibercept sur la variation de l'acuité visuelle à deux ans, et ce avec moins d'injections. Il a démontré, selon des critères secondaires, sa supériorité anatomique avec une amélioration significative de l'épaisseur centrale rétinienne comparativement à l'inclusion, et ce grâce à un nombre plus faible d'injections, avec 50 % d'injections supplémentaires dans le groupe aflibercept à 2 ans, grâce à un schéma allégé sans compromis sur l'efficacité fonctionnelle ou anatomique. Ceci est un avantage significatif en clinique car moins d'injections signifie donc une réduction du fardeau thérapeutique et une meilleure observance chez les patients.

Dans ces études sur FOMD, la tolérance générale des traitements était similaire, avec peu d'inflammations oculaires. Surtout, il n'a pas été retrouvé de vascularites occlusives. Je tiens juste à faire une toute petite différence entre les vascularites.

L'inflammation intraoculaire est le premier des symptômes. Il a été montré que c'était une inflammation immunitaire. Cela se manifeste au début par des signes inflammatoires modérés de l'œil (inflammation de chambre antérieure, inflammation vitréenne que l'on appelle la hyalite). Si on laisse évoluer cette inflammation, elle peut dans un deuxième temps, et surtout si on continue d'injecter le produit, entraîner une inflammation plus importante avec une inflammation rétinienne, une vascularite rétinienne qui, dans les cas extrêmes, peut se compliquer d'occlusions vasculaires puisque la vascularite entraîne le gonflement des artères. La vascularite est vraiment la complication ultime.

Sinon, les occlusions vasculaires sont très fréquentes dans le diabète et n'ont aucun rapport avec le traitement anti-VEGF. Les diabétiques font des occlusions vasculaires liées aux facteurs de risque cardiovasculaire, donc il ne faut pas confondre les vascularites occlusives et les

occlusions vasculaires parce que chez les diabétiques les occlusions vasculaires sont très fréquentes, et ce n'est pas lié au traitement. C'était pour bien comprendre les différentes étapes dans l'inflammation oculaire jusqu'à la vascularite occlusive. En tout cas, dans ces études KITE et KESTREL, il a été retrouvé des occlusions vasculaires liées au diabète, mais pas de vascularite occlusive.

Je parle très rapidement de l'étude KINGFISHER, qui montre que le brolucizumab 6 milligrammes a démontré sa non-infériorité fonctionnelle par rapport à l'aflibercept sur l'acuité visuelle à 2 ans avec un traitement intensif mensuel que l'on appelle en Q4. On a également retrouvé une supériorité anatomique avec une amélioration significative de l'épaisseur centrale rétinienne comparativement à l'inclusion.

Ce qui est surtout intéressant dans cette étude, c'est que la tolérance était également comparable entre les deux molécules, avec un taux d'inflammation intraoculaire qui semble identique malgré l'utilisation du brolucizumab en intensif en Q4, ce qui reste hors AMM. Il n'avait également pas été noté de vascularite occlusive que ce soit dans le groupe aflibercept ou dans le groupe brolucizumab.

Maintenant, je vais parler rapidement de la stratégie thérapeutique actuelle et de mon expérience dans le traitement de l'œdème maculaire diabétique. Les molécules disponibles, en anti-VEGF, sont le LUCENTIS et l'EYLEA, qui sont des traitements de première intention avec un excellent profil de tolérance. On a également l'implant d'OZURDEX, un implant de dexaméthasone qui est un traitement de première intention dans certains cas bien particuliers et qui a un bon profil de tolérance également quand on respecte bien les contre-indications. Ensuite, on a l'implant d'ILUVIEN, qui est un traitement de deuxième intention chez les patients insuffisamment répondeurs aux premiers traitements disponibles.

Malgré la diversité des molécules disponibles pour le traitement de nos patients, il persiste encore à mon sens trois écueils importants. Le premier est le nombre d'injections. Le nombre d'injections nécessaire reste élevé avec les deux premiers anti-VEGF actuels pour obtenir de bons résultats fonctionnels et anatomiques. Le brolucizumab semble répondre à un besoin qui est actuellement non couvert car il nécessite un tiers moins d'injections que l'aflibercept à 2 ans.

Ensuite, on a le problème de l'observance. L'observance est un problème particulier chez nos patients diabétiques et il joue pourtant un rôle clé dans le succès du traitement par injection intravitréenne, comme en témoignent plusieurs études qui montrent une corrélation entre les résultats fonctionnels, donc les résultats visuels, et le nombre d'injections reçues.

Les raisons d'une mauvaise observance du traitement anti-VEGF sont bien identifiées. C'est multifactoriel, en raison des nombreux rendez-vous, des comorbidités associées au diabète, du coût du traitement et de la mauvaise réponse au traitement dans certains cas.

Comme je vous le disais, il existe donc une corrélation entre la vision et l'anatomie en rétine médicale, que ce soit en DMLA, en œdème maculaire diabétique, en occlusion veineuse rétinienne.

Quand l'épaisseur centrale rétinienne augmente, c'est lié à des fluides intrarétiniens ou sous-rétiniens. Ce fluide est à l'origine d'une mort des cellules rétinienne que l'on appelle les photorécepteurs. La présence de fluide rétinien, dans le futur plus ou moins long, a des conséquences fonctionnelles avec une baisse d'acuité visuelle. Une molécule qui sera plus efficace sur l'anatomie, donc qui asséchera davantage les fluides, ne pourra montrer une amélioration fonctionnelle, donc sur l'acuité visuelle, qu'à moyen et long terme, avec une période de deux ans qui peut paraître insuffisante pour avoir des résultats fonctionnels.

En rétine médicale, quand nous décidons de réinjecter nos patients, nous nous basons uniquement sur des profils anatomiques, donc sur l'OCT, avec l'épaisseur centrale rétinienne, la présence de fluide. Nous ne nous basons quasiment jamais sur l'acuité visuelle. L'acuité visuelle est un critère beaucoup plus tardif. Il y a des études qui ont montré qu'attendre une baisse d'acuité visuelle avant de traiter nos patients était une perte de chance importante.

Le troisième écueil est l'efficacité. Les alternatives thérapeutiques disponibles actuellement dans le diabète ne permettent pas la résolution de l'œdème pour une proportion non négligeable des patients. On estime que deux tiers des patients traités par anti-VEGF — dans une étude pour le ranibizumab — présentaient encore du fluide à 1 an de traitement. Il y aurait donc un tiers de patients non répondeurs ou mauvais répondeurs aux deux premiers anti-VEGF.

Ces écueils incitent les fabricants à développer des traitements qui permettent d'espacer les injections tout en optimisant le niveau d'efficacité sur la résorption des fluides. Le brolucizumab, lui, démontre une non-infériorité fonctionnelle par rapport à l'aflibercept à 2 ans, une supériorité anatomique avec une amélioration significative de l'épaisseur centrale rétinienne, un nombre moindre d'injections grâce à un schéma allégé, mais sans compromis sur l'efficacité anatomique ou fonctionnelle. Dans ces études, il montre une tolérance similaire avec peu d'inflammations oculaires et surtout pas de vascularite occlusive.

Je faisais un autre petit laïus sur la tolérance du brolucizumab avec la tolérance dans l'OMD. La tolérance générale du brolucizumab dans les études KITE et KESTREL était donc comparable à celle de l'aflibercept sur les 2 ans de traitement. Il n'a pas été retrouvé de vascularite rétinienne occlusive. L'étude KINGFISHER est assez intéressante parce que malgré un traitement intensif mensuel, qui est hors AMM, on a retrouvé un taux d'inflammation intraoculaire de 4 % dans le bras brolucizumab versus 2,9 % dans le bras aflibercept, dont 0,9 % de vascularites sous brolucizumab et 0,6 % sous aflibercept. C'était des vascularites sans occlusion. C'était juste la présence d'inflammation sur les bords des vaisseaux. Le profil de tolérance du brolucizumab est donc rassurant dans son utilisation dans l'OMD.

Pour parler de la tolérance dans la DMLA, en effet, en 2020, des études post hoc, HAWK et HARRIER, publiées en 2021, ont montré que 4,6 % des patients traités par brolucizumab avaient présenté une inflammation intraoculaire. L'incidence des inflammations intraoculaires avec vascularite était de 3,3 % et de 2,1 % avec vascularite plus occlusion vasculaire. C'est ce qui a alerté dans l'utilisation du brolucizumab dans la DMLA, puisque les patients sont bien différents entre la DMLA et l'OMD.

Certains pays ont utilisé et utilisent le brolucizumab dans la DMLA et de façon plus récente, une revue de la littérature a montré que les données recueillies après la commercialisation du

produit indiquent qu'il existe des facteurs de risque qui prédisposent les patients à une inflammation intraoculaire après un traitement par brolucizumab et que les algorithmes de traitement ont vu le jour en cas d'inflammation intraoculaire pour permettre une meilleure optimisation des traitements et une minimisation des effets sur l'acuité visuelle.

Si on arrive à identifier une inflammation intraoculaire et qu'on la traite, cette inflammation intraoculaire est transitoire. Si on sait qu'il ne faut plus réinjecter le traitement, on n'ira pas dans les complications qui ont eu lieu avec HAWK et HARRIER, où on avait continué à injecter le produit malgré de l'inflammation. C'est ce qui conduisait aux vascularites et jusqu'aux occlusions vasculaires sur vascularite rétinienne.

Dans le service, actuellement, nous sommes un centre où nous injectons des études dans la DMLA qui s'appellent SWIFT et OCTOPUS. On se rend compte qu'en examinant bien les patients, on retrouve effectivement des taux d'inflammation autour de 1 % à 5 %, mais lorsqu'on sait reconnaître cette inflammation précocement, on n'a pas de baisse d'acuité visuelle liée à des vascularites ou à des occlusions puisqu'on sait les traiter.

En conclusion, les études pivotales KESTREL et KITE et l'étude randomisée KINGFISHER ont permis de démontrer la non-infériorité du brolucizumab sur le gain d'acuité visuelle comparativement à l'aflibercept avec un nombre d'IVT inférieur, ce qui est un facteur décisif pour alléger le fardeau thérapeutique et améliorer l'observance de nos patients diabétiques. On constate la supériorité anatomique de ce produit comparativement à l'aflibercept sur l'assèchement des fluides rétiens et donc l'œdème maculaire central rétinien. Le profil de tolérance semble comparable entre ces deux molécules, brolucizumab et aflibercept, chez des patients atteints d'OMD dans un schéma allégé, mais aussi dans un schéma hors AMM intensif mensuel.

L'expérience de l'utilisation du brolucizumab dans la DMLA a permis d'identifier les facteurs de risque d'inflammation intraoculaire après IVT, d'éduquer les patients sur la reconnaissance des symptômes précoces, de monitorer l'inflammation en chambre antérieure après chaque IVT, de proposer des algorithmes de traitement en cas d'inflammation pour minimiser leur impact sur l'œil et de contre-indiquer toute injection de brolucizumab après un événement inflammatoire.

Les ophtalmologistes pourront donc utiliser le brolucizumab en sécurité et avec un bénéfice supérieur, en termes de durabilité, de nombre d'injections et d'assèchement rétinien.

Je vous remercie de votre attention.

• **Michel Clanet, Vice-Président.** - Merci à vous. Il n'y a pas de contribution d'association, je crois. Serge Kouzan a deux questions.

Serge Kouzan, membre de la CT. - J'ai deux questions un peu naïves. Si je comprends bien, il y a une supériorité anatomique. Je crois que vous l'avez précisé, il semble qu'il y ait un délai d'au moins deux ans entre la constatation de la supériorité anatomique et la traduction sur l'acuité visuelle. Est-il prévu, chez les patients qui ont été traités, que ceci soit vérifié à 2, 3, 4 ans ?

Ma deuxième question concerne les vascularites. Si j'ai bien compris, c'est un problème qui touche les DMLA mais pas les OMD ? Je voulais d'abord m'assurer d'avoir bien compris. La deuxième sous-question est la suivante. Quel est le mécanisme par rapport aux autres anti-VEGF ? Est-ce lié à la conformation de cet anticorps ou à autre chose ?

Mayeul Chaperon.- Merci pour vos questions. Concernant la première question, il a déjà été montré dans la littérature que traiter uniquement sur des critères fonctionnels, donc d'acuité visuelle, entraînait un retard de prise en charge et donc une baisse de l'acuité visuelle. Après il n'a pas été montré au bout de combien de temps un fluide résiduel allait entraîner une baisse de vision, parce qu'il y a tout un débat dans la littérature.

Il y a plusieurs fluides. Il y a des fluides sous-rétiniens, ce qu'on appelle les décollements séreux rétiens, ou les fluides intrarétiniens. Les fluides sous-rétiniens sont moins nocifs que les fluides intrarétiniens. Il faut moins de deux ans pour qu'un fluide intrarétinien entraîne une baisse d'acuité visuelle, mais pour un fluide sous-rétinien, on a du mal à le dire. C'est beaucoup plus long. Du coup, 2 ans ce n'est pas suffisant, mais faut-il 3, 4 ou 5 ans ? Je ne pourrais pas vous le dire précisément. Pour un fluide intrarétinien c'est quelques mois, mais pour un fluide sous-rétinien il faudra beaucoup plus de temps pour que la présence de ce fluide entraîne une baisse d'acuité visuelle.

Concernant la deuxième question sur la tolérance, effectivement, il y a plus d'inflammations dans la DMLA que dans le diabète. Après, les diabétiques sont bien particuliers. Ils ont une immunité qui est différente. Ce qui a été montré, c'est que la toxicité du brolucizumab qui entraînait une inflammation était un problème immunologique. C'est la sécrétion intravitréenne d'anticorps qui sont ciblés contre le brolucizumab et qui font cette inflammation. Peut-être que le profil immunitaire des patients diabétiques est un peu plus lent et peut-être qu'il a tendance à moins créer cette réaction inflammatoire.

Ce qui est avéré, c'est qu'il y a moins d'inflammations intraoculaires chez le diabétique par rapport à la DMLA, que dans la DMLA, quand il y a une réaction inflammatoire, elle est immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'anticorps. Après, je ne saurais pas vous dire précisément quelle structure du brolucizumab entraîne cette réaction immunitaire et pas les autres anti-VEGF. Dans le détail moléculaire précis, j'aurais du mal à vous répondre.

Je crois qu'il y avait une autre question, mais j'ai oublié.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, il n'y avait pas d'autre question, mais je vais revenir à la première question. Finalement on peut considérer l'avantage anatomique comme un genre de surrogate marker mais est-il prévu de voir si cet avantage se traduit 3, 4 ou 5 ans plus tard par un avantage fonctionnel ?

Mayeul Chaperon.- Je ne crois pas que ce soit prévu. Vous voulez savoir s'il y a un délai exact et si c'est 3, 4 ou 5 ans ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non. Actuellement, on dit qu'il y a un avantage anatomique. Est-ce que cet avantage va se traduire par une corrélation clinique et sera-t-elle capturée par un suivi quelconque ?

Mayeul Chaperon.- Je ne suis pas sûr qu'on arrive à la capturer parce que ce serait des études sur du trop long terme, en tout cas en prospectif. Peut-être qu'en rétrospectif on pourra le montrer. Je n'ai pas notion qu'actuellement, sur les premiers anti-VEGF, cela ait été montré. Pour l'instant, je ne crois pas qu'il soit prévu de montrer cela, mais c'est quelque chose d'acquis en rétinie médicale que les fluides entraînent une baisse d'acuité visuelle à plus ou moins long terme après la présence du fluide.

C'est pour cela qu'on a beaucoup évolué, même sur les premiers anti-VEGF. On a l'expérience des premiers anti-VEGF sur la DMLA, par exemple, où avant on faisait des protocoles réactionnels, on attendait la récurrence et donc l'œdème avant d'injecter. On a montré que ce protocole était beaucoup moins efficace d'un point de vue fonctionnel que les protocoles proactifs. Maintenant, on essaie d'injecter le produit juste avant que la récurrence ne survienne parce qu'on sait qu'à partir de l'instant où il y a de l'œdème, il y aura une apoptose des photorécepteurs.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Claude Daubert ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'ai juste une remarque. La commission ne prend en compte habituellement que les études qui ont été déposées par l'industriel au moment du dépôt. Il se trouve quand même que le New England a publié la semaine dernière, et je pense que vous l'avez vu, une étude institutionnelle. Théoriquement nous ne devons pas la prendre en considération, mais il n'y a pas beaucoup d'études d'ophtalmologie publiées dans le New England, donc cela vaut la peine quand même de la citer.

Cette étude institutionnelle est une comparaison entre EYLEA et BEOVU sur un suivi de 2 ans aussi et un suivi qui semble bien fait. Elle montre finalement une égalité d'efficacité entre les deux produits, avec curieusement, contrairement à ce qu'on pouvait attendre, une meilleure tolérance apparente du BEOVU par rapport à EYLEA. Avez-vous eu connaissance de cette étude et quel est votre commentaire ?

Mayeul Chaperon.- Malheureusement, non, je n'ai pas vu cette étude qui est sortie la semaine dernière. Savez-vous si c'est dans la DMLA ou dans le diabète ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est dans le diabète. C'est le sujet du jour. Ce n'est pas la DMLA.

Mayeul Chaperon.- Non, je n'ai pas vu ce papier qui date de la semaine dernière. Je suis désolé. Effectivement, toutes les études récentes montrent que la tolérance est meilleure dans le diabète que dans la DMLA.

Michel Clanet, Vice-Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Merci encore une fois de votre présentation très claire. Nous allons vous demander de vous déconnecter et nous allons délibérer sur ce dossier.

Mayeul Chaperon.- Merci à vous, bonne soirée.

(Mayeul Chaperon quitte la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Il semblait que par rapport à la demande du laboratoire, il n'y avait pas de discussion particulière puisqu'il demande un SMR important et une ASMR V par rapport à EYLEA. Effectivement, hier ou avant-hier, quand nous en avons discuté, nous n'avions pas connaissance du papier du New England publié la semaine dernière. Nous ne l'avions pas vu.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Il va dans le même sens.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il va dans le même sens. Dans le dossier que nous avons, nous n'avons pas suffisamment d'éléments pour le valoriser par rapport à EYLEA, donc nous proposons un SMR important et une ASMR V par rapport à EYLEA, sans ISP puisque d'ailleurs l'ISP n'est pas demandé, donc nous ne le votons pas.

Alexandre Beauflis, pour la HAS.- Je précise qu'il y a un SMR insuffisant à prévoir puisque nous allons nous prononcer sur une partie de l'indication AMM dans le même maculaire diabétique, puisque c'est chez les patients adultes ayant une acuité visuelle inférieure ou égale à 5/10 et chez lesquels la prise en charge du diabète a été optimisée.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il y a donc un SMR insuffisant à voter en miroir. Il y a trois modalités, à savoir le SMR, l'ASMR et le SMR insuffisant en miroir.

Michel Clanet, Vice-Président.- Une main s'est levée.

Ilhem Chekroun, pour la DSS.- J'avais une petite question. Dans la formulation des derniers avis de la HAS, pour le LUCENTIS par exemple, l'ASMR V avait été formulée comme ASMR V dans la stratégie thérapeutique comportant EYLEA et OZURDEX. Je me demandais si par homogénéité cela s'appliquait pour ce traitement pour qu'il soit situé dans la même stratégie thérapeutique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Sophie, qu'en penses-tu ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- La problématique est que l'essai se fait versus EYLEA, donc c'est peut-être compliqué au niveau de l'ASMR de prendre autre chose. En revanche, je peux vous proposer que nous indiquions plus clairement, dans la place dans la stratégie, que tous les comparateurs cliniquement pertinents sont sur la même ligne thérapeutique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ok. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 18 votants. Nous avons 18 voix pour un SMR important et une ASMR V dans l'indication revendiquée et 18 voix pour un SMR insuffisant en miroir.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien. L'adoptons-nous sur table ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Peut-être la prochaine fois.

Alexandre Beaufils, pour la HAS.- Il y a encore un peu de rédaction à faire sur cet avis, du coup nous l'adopterons la prochaine fois.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, parfait. Merci beaucoup.

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